

Cimicifuga

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

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the text 'EVIDENZBERICHT' in white, uppercase letters.

EVIDENZBERICHT

Projekt: V24-05C

Version: 1.0

Stand: 20.01.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1923

DOI: 10.60584/V24-05C

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

16.05.2024

Interne Projektnummer

V24-05C

DOI-URL

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

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

Schlagwörter

Cimicifuga, Klimakterium, Systematische Übersicht

Keywords

Cimicifuga, Climacteric, Systematic Review

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- David Endres
- Corinna Kiefer
- Claudia Mischke
- Kevin Rudolf
- Corinna Schaefer
- Dorothea Sow
- Andrea Tasar

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....	3
4 Methoden	4
5 Ergebnisse	6
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	6
5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	8
5.3 Übersicht der Endpunkte	14
5.4 Ergebnisse zu Endpunkten	16
5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	16
5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome.....	18
5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schlafstörungen	20
5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse	21
5.4.5 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden	22
5.4.6 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Palpitationen.....	24
5.4.7 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Fatigue.....	25
6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen	26
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	26
6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen	27
7 Literatur	28
8 Studienlisten	30
8.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten	30
8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen.....	30
8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen.....	34
Anhang A Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	36
Anhang B Autorenanfrage.....	38
Anhang C Suchstrategien	39

C.1 Bibliografische Datenbanken	39
C.2 Studienregister.....	42
C.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	42

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	4
Tabelle 2: Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien.....	8
Tabelle 3: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	9
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien.....	10
Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien..	12
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	14
Tabelle 7: Matrix der einbezogenen Endpunkte.....	15
Tabelle 8: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo für den kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (stetige Daten).....	16
Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo für den kritischen Endpunkt depressive Symptome (stetige Daten)	18
Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Schlafstörungen (stetige Daten).....	20
Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten)	21
Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (stetige Daten)	22
Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt Palpitationen (stetige Daten)	24
Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt Fatigue (stetige Daten)	25
Tabelle 15: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	36
Tabelle 16: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt depressive Symptome.....	36
Tabelle 17: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt Schlafstörungen	36
Tabelle 18: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden	37
Tabelle 19: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt Palpitationen.....	37
Tabelle 20: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt Fatigue	37
Tabelle 21: Übersicht zur Autorenanfrage	38

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	7
Abbildung 2: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome, Cimicifuga racemosa vs. Placebo, Interventionsende (3 bis 6 Monate) – Effektmaß: Hedges'g.....	19
Abbildung 3: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden, Cimicifuga racemosa vs. Placebo, Interventionsende (3 bis 6 Monate) – Effektmaß: Hedges'g	23

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

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

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

2 Fragestellung

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

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

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

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

3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Es ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Evidenzbericht:

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

4 Methoden

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

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: symptomatische Frauen in der Peri- / Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen; Sofern möglich, werden Frauen in der Peri- und Postmenopause getrennt dargestellt.
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Cimicifuga (<i>Actaea racemosa</i>) ^a (Mindestdosis 2,5 mg/d)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit Placebo oder keine zusätzliche Behandlung
E4	<p>kritische Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gesundheitsbezogene Lebensqualität 2) depressive Symptome 3) Angst 4) Schlafstörungen 5) unerwünschte Ereignisse <p>wichtige Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 6) vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) 7) Palpitationen 8) Fatigue 9) Arthralgie 10) Blutungsstörung 11) GSM (z. B. vaginale Trockenheit, Dyspareunie, Juckreiz) <p>Bei mehr als 7 Endpunkten sind kritische Endpunkte den wichtigen Endpunkten vorzuziehen.</p>
E5	Studientyp: RCT
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^b
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; GSM: urogenitales Syndrom der Menopause; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

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

Hinweis zur Zulassung von *Actaea racemosa* [*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma]

Als Grundlage für die Evidenzdarstellung wurden die Vorgaben der European Medicines Agency zu Trockenextrakten aus Cimicifugawurzelstock hinsichtlich des Extraktionsmittels und des Droge-Extrakt-Verhältnisses sowie die in Deutschland verfügbaren Fachinformationen berücksichtigt [8].

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studieneinklassifizierung gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 26.08.2024) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 26.08.2024) sind in Anhang C 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.

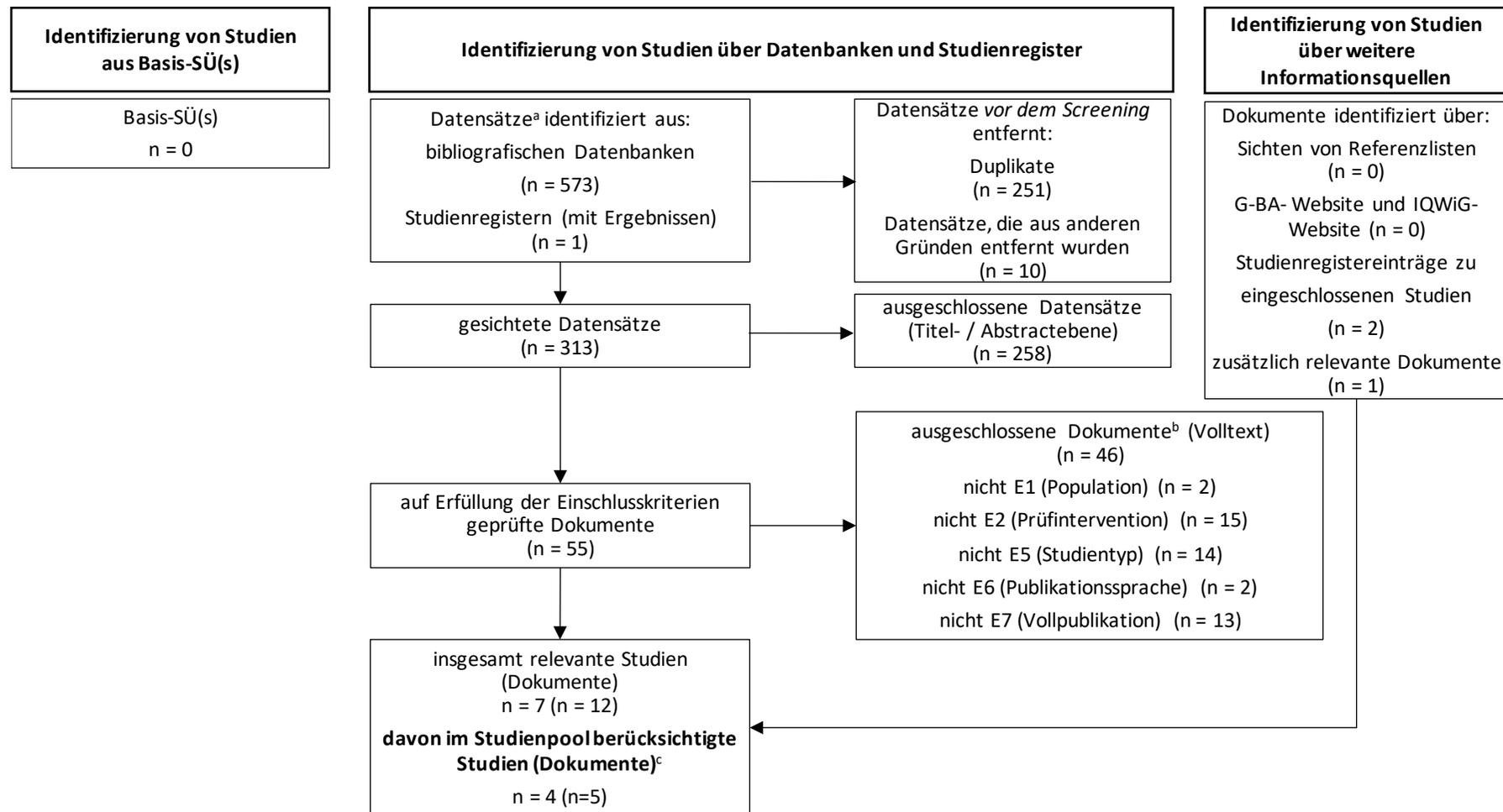
Details zu der gestellten Autorenanfrage finden sich in Anhang B.

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchstrategien für die Suche von systematischen Übersichten (SÜ, letzte Suche am 17.07.2024) sind in Anhang C dargestellt.

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

Von den 4 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. 3 Studien (7 Dokumente) erfüllen zwar die Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen.

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

3 der 7 eingeschlossenen Studien erfüllten zwar die formalen Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen. Die Referenzen finden sich mit Angabe des jeweiligen Grundes in Abschnitt 8.3. Der resultierende Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

Phase Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Postmenopause		
Jiang 2015	ja [9]	nein
TRACE 2010	ja [10]	ja [11] / nein
Peri- / Postmenopause		
Frei-Kleiner 2005	ja [12]	nein
Schellenberg 2012	ja [13]	nein

Studien ohne berichtete Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

In Tabelle 3 werden die Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien dargestellt. Die in den jeweiligen Studien untersuchten Interventionen werden in Tabelle 4 charakterisiert. Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien sowie die Charakteristika der jeweiligen Studienpopulationen sind in den Tabelle 5 und Tabelle 6 aufgeführt.

Es wurden 2 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) [9-11] mit Frauen in der Postmenopause und 2 RCTs [12,13] mit Studienpopulationen, die nicht eindeutig 1 der beiden Phasen des Klimakteriums zuzuordnen waren, identifiziert.

Tabelle 3: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

Phase Studie	Studien- design	Personenzahl N	Prüf- intervention	Vergleichs- intervention	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien- dauer
Postmenopause						
Jiang 2015	RCT	I: 24 C: 24	Cimicifuga racemosa	Placebo	China, k. A.	6 Monate
TRACE 2010	RCT	I: 43 C: 43	Cimicifuga racemosa	Placebo	Deutschland, 2008–2009	12 Monate
Peri- / Postmenopause						
Frei-Kleiner 2005	RCT	I: 84 C: 45	Cimicifuga racemosa	Placebo	Schweiz, k. A.	14 Wochen
Schellenberg 2012	RCT	I: 57 ^a C: 54 ^a	Cimicifuga racemosa	Placebo	Deutschland, Schweiz ^b , 2002–2003	3 Monate
<p>a. Die Angaben beziehen sich nicht auf die randomisierten, sondern auf die analysierten Personen. b. Keine Angabe über den Ort der Durchführung. Die Angaben beziehen sich auf die Verortung der Autorenschaft.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Personen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Phase Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Postmenopause		
Jiang 2015	<p>Trockenextrakt aus Cimicifugawurzelstock</p> <p><u>Auszugsmittel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Propan-2-ol 40 % (V/V)^a <p><u>Droge-Extrakt-Verhältnis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6–11:1^a <p><u>Anwendungsart (Applikationsform):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ oral (Kapsel) <p><u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 x 2,5 mg pro Tag <p><u>Therapiedauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Monate 	<p>Placebo</p> <p><u>Anwendungsart (Applikationsform):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ oral (Kapsel) <p><u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 x pro Tag <p><u>Therapiedauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Monate
TRACE 2010	<p>Trockenextrakt aus Cimicifugawurzelstock</p> <p><u>Auszugsmittel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ethanol 58 % (V/V)^a <p><u>Droge-Extrakt-Verhältnis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5–10:1^a <p><u>Anwendungsart (Applikationsform):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ oral (Kapsel) <p><u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 x 2,8 mg pro Tag^a <p><u>Therapiedauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-monatige Einnahme, gefolgt von 3-monatiger Abstinenz, gefolgt von 3-monatiger Einnahme, gefolgt von 3-monatiger Abstinenz <p>beide Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochintensives Ausdauer- und Krafttraining ▪ Supplementierung mit Kalzium (1500 mg pro Tag) und Vitamin D (500 IE pro Tag) 	<p>Placebo</p> <p><u>Anwendungsart (Applikationsform):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ oral (Kapsel) <p><u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 x pro Tag <p><u>Therapiedauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-monatige Einnahme, gefolgt von 3-monatiger Abstinenz, gefolgt von 3-monatiger Einnahme, gefolgt von 3-monatiger Abstinenz

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Phase Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Peri- / Postmenopause		
Frei-Kleiner 2005	<p>Trockenextrakt aus Cimicifugawurzelstock</p> <p><u>Auszugsmittel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ethanol 60 % (V/V) <p><u>Droge-Extrakt-Verhältnis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4,5–8,5:1 <p><u>Anwendungsart (Applikationsform):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ oral (Kapsel) <p><u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 x 6,5 mg pro Tag <p><u>Therapiedauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Wochen 	<p>Placebo</p> <p><u>Anwendungsart (Applikationsform):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ oral (Kapsel) <p><u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 x pro Tag <p><u>Therapiedauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Wochen
Schellenberg 2012	<p>Trockenextrakt aus Cimicifugawurzelstock + Placebo</p> <p><u>Auszugsmittel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ethanol 60 % (V/V) <p><u>Droge-Extrakt-Verhältnis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4,5–8,5:1 <p><u>Anwendungsart (Applikationsform):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ oral (Kapsel) <p><u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 x 6,5 mg pro Tag ▪ Placebo (1x pro Tag) <p><u>Therapiedauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Wochen 	<p>Placebo</p> <p><u>Anwendungsart (Applikationsform):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ oral (Kapsel) <p><u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 x pro Tag <p><u>Therapiedauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Wochen
<p>a. Angabe aus Fachinformation zum Präparat, auf welches in der Studie verwiesen wird IE: internationale Einheiten; V/V: Volumenprozent</p>		

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Postmenopause		
Jiang 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Postmenopause: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Stufe +1b und +1c nach STRAW-Kriterien für > 12 Monate bis 5 Jahre nach Amenorrhö ▫ FSH-Wert > 30,0 IE/l ▪ Alter: 45 bis 60 Jahre ▪ BMI ≤ 30 kg/m² ▪ Vorliegen von Schlafstörungen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Schwierigkeiten bei der Einleitung oder Aufrechterhaltung des Schlafs oder nicht erholsamer Schlaf seit mindestens 1 Monat ▪ keine Insomnie vor dem menopausalen Übergang (Stufe -2 und -1 nach STRAW-Kriterien) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ induzierte Menopause, z. B. durch bilaterale Oophorektomie und / oder Hysterektomie, Funktionsverlust der Eierstöcke durch Chemo- und / oder Strahlentherapie ▪ schlecht kontrollierte Erkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus, systemische arterielle Hypertonie, Leber- und / oder Nierenfunktionsstörungen ▪ thromboembolische Ereignisse in der Anamnese ▪ psychiatrische Störungen nach DSM- IV- TR, wie z. B. Schizophrenie, Depression, akut oder in der Anamnese ▪ schlafbezogene Atmungs- oder Bewegungsstörungen, wie z. B. Schlafapnoe, Restless-Leg-Syndrom ▪ Einnahme von Opioiden, Antiepileptika, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa, Antidepressiva oder Antihistaminika in den letzten 3 Monaten ▪ andere Medikamente gegen klimakterische Symptome (z. B. (pflanzliches) Östrogen, Progesteron, Androgene, chinesische Medizin) in den letzten 3 Monaten ▪ Drogen- oder Substanzmissbrauch in der Anamnese
TRACE 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Postmenopause: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ausbleiben eines Menstruationszyklus seit > 12 Monaten oder LH/FSH-Ratio < 1,0 ▫ 1 bis 3 Jahre nach der Menopause ▪ Alter: 48 bis 55 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einnahme von Medikamenten, welche die primären Endpunkte beeinflussen (z. B. HRT, Kontrazeptiva oder Glukokortikoide) ▪ schwerwiegende KHK in der Anamnese ▪ akut- oder chronisch-entzündliche Erkrankungen ▪ bekannte sekundäre Osteoporose

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Peri- / Postmenopause		
Frei-Kleiner 2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Peri- oder frühe Postmenopause: <ul style="list-style-type: none"> ▫ k. A. ▪ Alter: 45 bis 60 Jahre ▪ klimakterische Beschwerden <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 3 Hitzewallungen/Tag bzw. ≥ 42 Hitzewallungen während der Run-in-Phase ▪ mindestens 1 funktionierender Eierstock ▪ unauffälliges gynäkologisches Untersuchungsergebnis (Gebärmutter, Vagina, Brust) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mamma- oder Endometriumkarzinom in der Anamnese ▪ gleichzeitige Einnahme von Medikamenten gegen Wechseljahresbeschwerden: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychopharmaka ▫ Alpha- oder Betablocker ▫ Ergotaminalkaloide (es sei denn, es handelt sich um eine gut kontrollierte Langzeittherapie) ▪ HRT innerhalb des letzten Monats vor dem Screening ▪ Alkohol- oder Drogenmissbrauch ▪ weitere schwerwiegende Erkrankungen oder Zustände
Schellenberg 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Peri- / Postmenopause: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Diagnose des klimakterischen Syndroms durch einen klimakterischen Score, welcher neurovegetative, psychische und atrophische Symptome beinhaltet ▪ Alter: ≥ 40 Jahre ▪ klimakterisches Syndrom mit gleichbleibenden neurovegetativen Symptomen in den letzten 2 Wochen ▪ Konsultation eines Arztes / einer Ärztin zur Behandlung der Symptome 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige oder bestehende psychische Störungen, die die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen ▪ Alkohol- oder Drogenmissbrauch, akut oder in der Anamnese ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychopharmaka (insbesondere Benzodiazepine, Antidepressiva, Hypnotika oder Neuroleptika) ▫ Tamoxifen, Clomifen oder Danazol ▫ hormonell wirkende Medikamente (z. B. HRT) ▪ Hyperthyreose ▪ bösartige Tumore ▪ Blutungen nach der Menopause und Beschwerden im Zusammenhang mit Myomen ▪ schwerwiegende innere Erkrankungen ▪ vorhergehende Organtransplantation ▪ BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$
<p>BMI: Body-Mass-Index; DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision; FSH: follikelstimulierendes Hormon; HRT: Hormonersatztherapie; IE: Internationale Einheiten; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; LH: luteinisierendes Hormon; STRAW: Stages of reproductive Aging Workshop</p>		

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen

Phase Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Zeit seit letzter Blutung [Monate] MW (SD)	Vorherige Hyster- ektomie n (%)	Aktuelle HRT n (%)	Vorherige Krebs- erkrankung n (%)
Postmenopause						
Jiang 2015						
5 mg CR	20 ^a	52 (6)	k. A.	0 (0)	0 (0)	k. A.
Placebo	22 ^a	52 (5)	k. A.	0 (0)	0 (0)	k. A.
TRACE 2010						
5,6 mg CR	43	52 (3)	k. A.	2 (5) ^b	0 (0)	k. A.
Placebo	43	52 (2)	k. A.	1 (2) ^b	0 (0)	k. A.
Peri- / Postmenopause						
Frei-Kleiner 2005						
6,5 mg CR	81 ^a	53 (4)	39 (51)	13 (16)	0 (0)	0 (0) ^c
Placebo	41 ^a	52 (4)	37 (51)	10 (24)	0 (0)	0 (0) ^c
Schellenberg 2012						
6,5 mg CR	57 ^a	52 (6)	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)
Placebo	54 ^a	51 (7)	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)
<p>a. Die Angaben beziehen sich nicht auf die randomisierten, sondern auf die analysierten Personen. b. vorherige bilaterale Ovariectomie n (%) c. Die Angabe bezieht sich lediglich auf Mamma- und Endometriumkarzinome.</p> <p>CR: Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma; HRT: Hormonersatztherapie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Personen; n: Anzahl an Personen mit Merkmal; SD: Standardabweichung</p>						

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 4 Studien wurden Daten zu kritischen und wichtigen Endpunkten extrahiert. Die Tabelle 7 zeigt die Übersicht der dargestellten Daten zu den von den Leitlinienkoordinierenden definierten Endpunkten aus den berücksichtigten Studien. Für den kritischen Endpunkt Angst lagen keine verwertbaren Daten vor. Zu den wichtigen Endpunkten, Arthralgie, Blutungsstörung und GSM (Genitourinary Syndrome of Menopause) wurden keine Daten für den Evidenzbericht herangezogen.

Tabelle 7: Matrix der einbezogenen Endpunkte

Phase Studie	Kritische Endpunkte					Wichtige Endpunkte					
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Depressive Symptome	Angst	Schlafstörungen	Unerwünschte Ereignisse	Vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)	Palpitationen	Fatigue	Arthralgie	Blutungsstörung	GSM (z. B. vaginale Trockenheit, Dyspareunie, Juckreiz)
Postmenopause											
Jiang 2015	-	●	-	●	●	●	-	-	-	-	-
TRACE 2010	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peri- / Postmenopause											
Frei-Kleiner 2005	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schellenberg 2012	●	●	-	-	●	●	●	●	-	-	-
<p>●: Daten werden im Evidenzbericht dargestellt. -: Daten wurden für den Evidenzbericht nicht herangezogen oder in der Studie nicht berichtet. GSM: urogenitales Syndrom der Menopause</p>											

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 8: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo 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]	
Postmenopause									
MRS – Gesamtscore [Skalenbereich 0–44] – Interventionsende [12 Monate]^c									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [10,11]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^e	37; 36	0,77 [-1,64; 3,18]	0,15 [-0,31; 0,61]	niedrig
Peri- / Postmenopause									
KMI – Gesamtscore [Skalenbereich 0–48] – Interventionsende [3 Monate]									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 2 [12] [13]	schwer-wiegend ^f	schwer-wiegend ^g	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^h	81; 41 57; 54	-2 ⁱ -9,29 [-13,35; -5,23]	- ^j - ^k	sehr niedrig

Tabelle 8: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo für den kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (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]	
<p>a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.</p> <p>c. Das Interventionsende bezieht sich auf das Ende des Ausdauer- und Krafttrainings.</p> <p>d. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. Die Studie war nicht verblindet und das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüfintervention noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 1 Studie und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in beiden Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 1 Studie ergebnisabhängig.</p> <p>g. Die 95 %-KI der beiden Gruppen in der Studie Frei-Kleiner 2005 [12] überschneiden sich deutlich, was auf einen nicht vorhandenen Gruppenunterschied hindeutet. Der deutliche Gruppenunterschied in der Studie Schellenberg 2012 [13] ist statistisch signifikant. Dies deutet auf eine Inkonsistenz der Ergebnisse hin.</p> <p>h. Die Präzision des Effekts kann nicht beurteilt werden, da für die Studie Frei-Kleiner 2005 [12] kein 95 %-KI für die Differenz der Mediane vorliegt. Bei einer gemeinsamen Betrachtung der Effektschätzungen wird der statistisch signifikante Effekt in der Studie Schellenberg 2012 [13] bedeutsam verringert.</p> <p>i. Differenz der Mediane; Median mit 95 %-KI der Interventionsgruppe: 13 [10; 14]; Median mit 95 %-KI der Vergleichsgruppe: 15 [11; 17]</p> <p>j. Berechnung nicht möglich</p> <p>k. für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da MWD signifikant</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KMI: Kupperman Index; MWD: Mittelwertdifferenz; MRS: Menopause Rating Scale; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>								

5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo für den kritischen Endpunkt depressive Symptome (stetige Daten)

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]	
Postmenopause									
MENQOL – psychosoziale Domäne [Skalenbereich 1–8] – Interventionsende [6 Monate] (Forest Plot: Abbildung 2)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [9]	schwer-wiegend ^c	nicht zutreffend	schwer-wiegend ^d	keiner entdeckt	schwerwiegend ^e	20; 22	0,30 [0,67; 1,27]	0,19 [-0,42; 0,80]	sehr niedrig
Alle Phasen									
Depressive Symptome^f – Gesamtscore – Interventionsende [3–6 Monate] (Metaanalyse: Abbildung 2)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 2 [9,13]	schwer-wiegend ^g	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend ^h	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	77; 76	– ⁱ	-0,14 [-0,46; 0,18]	niedrig
<p>a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.</p> <p>c. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Verblindung war unklar und das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>d. Die psychosoziale Domäne des MENQOL beinhaltet neben depressiven Symptomen auch weitere Symptome.</p> <p>e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüfintervention noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. Die verwendeten Daten stammen aus der psychologischen Domäne der MENQOL und 1 Item des KMI.</p> <p>g. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 1 Studie unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in beiden Studien unklar. Die Verblindung war in 1 Studie unklar und das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>h. Das 1 Item des KMI bildet die Komplexität des Endpunkts nicht vollständig ab und die psychosoziale Domäne der MENQOL beinhaltet neben depressiven Symptomen auch weitere Symptome.</p> <p>i. Nicht dargestellt, da die Berechnung einer MWD aufgrund von unterschiedlichen Instrumenten in den Studien nicht sinnvoll ist.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KMI: Kupperman Index; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>									

Cimicifuga

20.01.2025

Cimicifuga racemosa vs. Placebo
Depressive Symptome

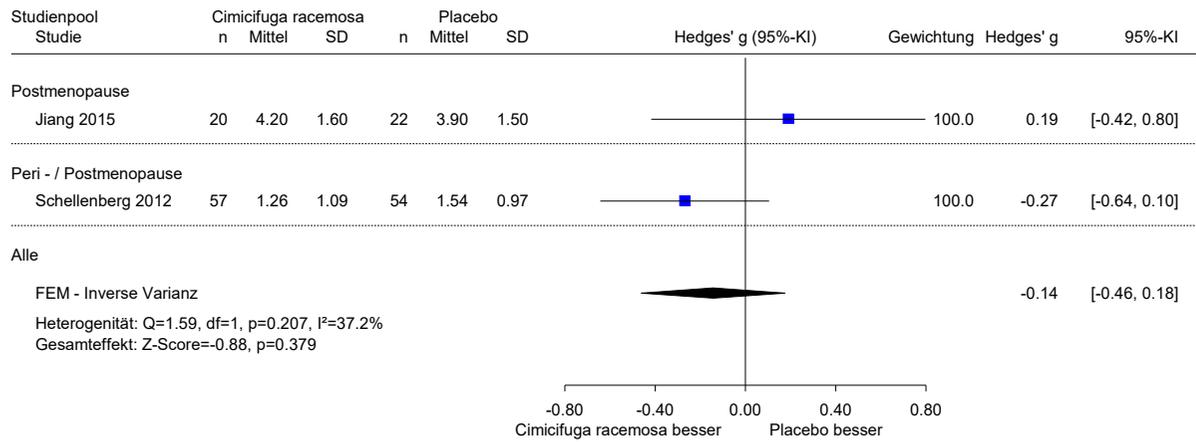


Abbildung 2: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome, Cimicifuga racemosa vs. Placebo, Interventionsende (3 bis 6 Monate) – Effektmaß: Hedges'g

5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schlafstörungen

Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Schlafstörungen (stetige Daten)

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]	
Postmenopause									
PSQI – Gesamtscore [Skalenbereich 0–21] – Interventionsende [6 Monate]									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [9]	schwer-wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^d	20; 22	-1,60 [-3,44; 0,24]	-0,53 [-1,15; 0,09]	niedrig
<p>a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.</p> <p>c. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Verblindung war unklar und das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>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.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; PSQI: Pittsburgh Schlafqualitäts-Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>									

5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen mit Ereignis / Anzahl der Personen		Basisrisiko in %	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Postmenopause											
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Interventionsende [6 Monate]											
RCT; 1 [9]	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	0 / 24	0 / 24	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b
Peri- / Postmenopause											
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Interventionsende [3 Monate]											
RCT; 1 [13]	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	0 / 45	0 / 39	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b
<p>a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Nicht dargestellt, da keine Ereignisse in der Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe auftraten.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>											

5.4.5 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden

Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (stetige Daten)

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]	
Postmenopause									
MENQOL – vasomotorische Domäne [Skalenbereich 1–8] – Interventionsende [6 Monate] (Forest Plot: Abbildung 3)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [9]	schwer- wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer- wiegend	keiner entdeckt	schwer- wiegend ^d	20; 22	-0,70 [-2,10; 0,70]	-0,31 [-0,92; 0,30]	niedrig
Alle Phasen									
Vasomotorische Beschwerden^e – Gesamtscore – Interventionsende [3-6 Monate] (Metaanalyse: Abbildung 3)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 2 [9,13]	schwer- wiegend ^f	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer- wiegend	77; 76	– ^g	-0,75 [-1,08; -0,42]	moderat
<p>a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.</p> <p>c. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Verblindung war unklar und das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>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.</p> <p>e. Die verwendeten Daten stammen aus der vasomotorischen Domäne der MENQOL und 1 Item des KMI.</p> <p>f. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 1 Studie unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in beiden Studien unklar. Die Verblindung war in 1 Studie unklar und das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>g. Nicht dargestellt, da die Berechnung einer MWD aufgrund von unterschiedlichen Instrumenten in den Studien nicht sinnvoll ist.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; KMI: Kupperman Index; MENQOL: Menopause-specific Quality of Life; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>									

Cimicifuga

20.01.2025

Cimicifuga racemosa vs. Placebo
Vasomotorische Beschwerden

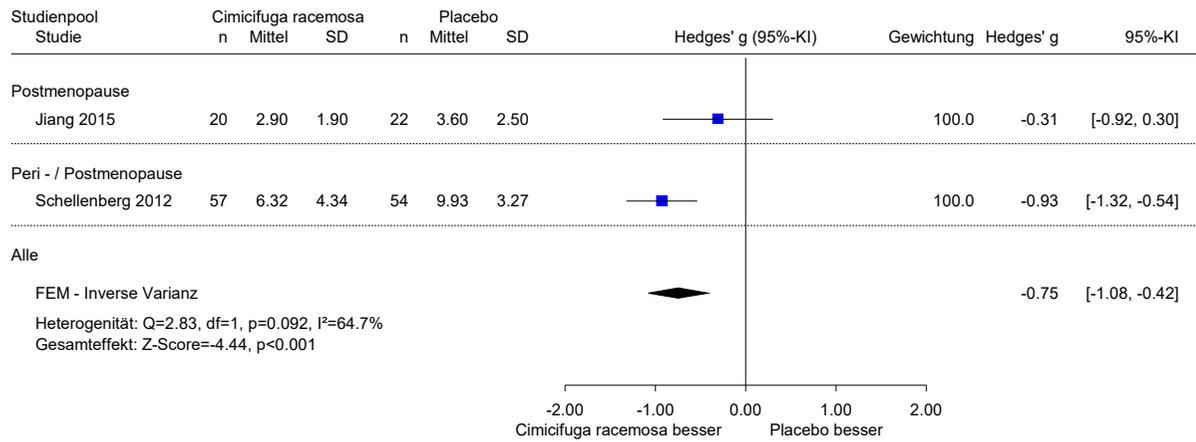


Abbildung 3: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden, Cimicifuga racemosa vs. Placebo, Interventionsende (3 bis 6 Monate) – Effektmaß: Hedges'g

5.4.6 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Palpitationen

Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt Palpitationen (stetige Daten)

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]	
Peri- / Postmenopause									
KMI – Item Palpitationen [Skalenbereich 0–3] – Interventionsende [3 Monate]									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [13]	schwer-wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwerwiegend ^d	57; 54	-0,22 [-0,55; 0,11]	-0,25 [-0,62; 0,13]	niedrig
<p>a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.</p> <p>c. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar.</p> <p>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.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; KMI: Kupperman Index; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>									

5.4.7 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Fatigue

Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Cimicifuga racemosa vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt Fatigue (stetige Daten)

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]	
Peri- / Postmenopause									
KMI – Item Konzentrationsschwäche [Skalenbereich 0–3] – Interventionsende [3 Monate]									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [13]	schwer-wiegend ^c	nicht zutreffend	schwer-wiegend ^d	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	57; 54	0,00 [-0,39; 0,39]	0,00 [-0,37; 0,37]	niedrig
<p>a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.</p> <p>c. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar.</p> <p>d. Das Item des KMI bildet nur einen Teilbereich einer Fatigue ab.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; KMI: Kupperman Index; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>									

6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die untersuchte Fragestellung bezüglich der Effekte von Cimicifuga (*Actaea racemosa*) im Vergleich zu Placebo oder keiner zusätzlichen Behandlung bei symptomatischen Frauen in der Peri- / Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen wurden insgesamt 7 Studien identifiziert. Von diesen waren in 4 Studien verwertbare Daten zu 4 kritischen und 3 wichtigen Endpunkten enthalten. Für den kritischen Endpunkt Angst lagen keine verwertbaren Daten vor. Es erfolgte keine Darstellung der wichtigen Endpunkte Arthralgie, Blutungsstörung und GSM.

Für den kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden 3 RCTs identifiziert. Bezogen auf die subjektive Beeinträchtigung im täglichen Leben durch typische Symptome des Klimakteriums zeigte sich in 1 RCT bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz für Frauen in der Postmenopause kein statistisch signifikanter Unterschied zum Ende der 12 Monate andauernden Interventionen. Für Frauen in der Peri- / Postmenopause zeigte sich in 1 von 2 RCTs zum Interventionsende nach 3 Monaten ein statistisch signifikanter Vorteil für Frauen unter einer Behandlung mit Cimicifuga racemosa im Vergleich zu einer Gabe von Placebo. Dieser Vorteil zeigte sich in der anderen RCT nicht. Aufgrund unterschiedlicher Auswertungsarten konnte keine Gesamtschätzung berechnet werden. Das Vertrauen in die Ergebnisse ist als sehr gering einzustufen (sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz).

Für den kritischen Endpunkt depressive Symptome wurden 2 RCT identifiziert. Sowohl für Frauen in der Postmenopause als auch für Frauen über alle Phasen des Klimakteriums zeigten sich bei niedriger bis sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach einer Interventionsdauer von 3 bis 6 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen.

Für den kritischen Endpunkt Schlafstörungen wurde 1 RCT identifiziert. Bezogen auf die subjektive Schlafqualität zeigte sich bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach einer Interventionsdauer von 6 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen bei Frauen in der Postmenopause.

Für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden 2 RCT identifiziert. In 1 RCT wurde berichtet, dass keine Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse bei Frauen in der Postmenopause zum Ende der 6 Monate andauernden Interventionen in beiden Gruppen auftraten. In einer weiteren RCT wurde berichtet, dass keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei Frauen in der Peri- / Postmenopause zum Ende der 3 Monate andauernden Interventionen in beiden Gruppen auftraten.

Für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden wurden 2 RCT identifiziert. Bezogen auf die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch vasomotorische Beschwerden zeigte sich bei Frauen in der Postmenopause nach einer Interventionsdauer von 6 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz. Über alle Phasen des Klimakteriums hinweg zeigte sich nach einer Interventionsdauer von 3 bis 6 Monaten bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil für Frauen unter Behandlung mit Cimicifuga racemosa verglichen mit einer Gabe eines Placebos.

Für den wichtigen Endpunkt Palpitationen wurde 1 RCT identifiziert. Es zeigte sich bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach einer Interventionsdauer von 3 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen für Frauen in der Peri- / Postmenopause.

Für den wichtigen Endpunkt Fatigue wurde 1 RCT identifiziert. Es zeigte sich bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach einer Interventionsdauer von 3 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen für Frauen in der Peri- / Postmenopause.

6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Für den Evidenzbericht wurden ausschließlich Studien herangezogen, in denen die Anwendung von Cimicifuga racemosa im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgte.

In TRACE 2010 waren klimakterische Symptome nicht Teil der Einschlusskriterien. Die Baselinewerte der Menopause Rating Scale (MRS) zeigen, dass es sich in der Studie um symptomatische Frauen handelte. In der Studie Jiang 2015 wurden Frauen mit spezifischen Beschwerden (Schlafstörungen) eingeschlossen. Aus der Studie geht nicht hervor, ob die vorliegenden Beschwerden eine Folge des Klimakteriums darstellen oder unabhängig davon bestehen.

Aus den Publikationen zur Studie Wuttke 2003 wurden keine Daten für die Evidenzdarstellung herangezogen, da der Anteil der Studienteilnehmerinnen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, über 30 % lag, wodurch die Daten als nicht verwertbar eingestuft wurden. Im Zuge der Informationsbeschaffung wurde eine Synopse zur benannten Studie identifiziert, welche Daten zur gesamten Studienpopulation beinhaltet. Eine Bitte um Erlaubnis zur Nutzung der Daten (siehe Anhang B) blieb unbeantwortet, weshalb die Daten nicht für die Evidenzdarstellung herangezogen wurden.

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. European Medicines Agency. Assessment report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma [online]. 2018 [Zugriff: 20.11.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf.
9. Jiang K, Jin Y, Huang L et al. Black cohosh improves objective sleep in postmenopausal women with sleep disturbance. Climacteric 2015; 18(4): 559-567. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1042450>.
10. Bebenek M, Kemmler W, von Stengel S et al. Effect of exercise and Cimicifuga racemosa (CR BNO 1055) on bone mineral density, 10-year coronary heart disease risk, and menopausal complaints; the randomized controlled Training and Cimicifuga racemosa Erlangen (TRACE) study. Menopause 2010; 17(4): 791-800. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181cc4a00>.

11. University of Erlangen-Nürnberg Medical School. Effect of Exercise and Phytoestrogen on Bone, Metabolic Syndrome Criteria and Complaints of the Early Menopause [online]. 2015 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00663104>.
12. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW et al. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders; a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005; 51(4): 397-404. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.10.003>.
13. Schellenberg R, Saller R, Hess L et al. Dose-Dependent Effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints; A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine: eCAM* 2012; 2012(1): 1-10. <https://doi.org/10.1155/2012/260301>.
14. Boehringer Ingelheim. Double-blind dose/response study comparing Klimadynon with conjugated oestrogens in women suffering from menopausal complaints [online]. 2001 [Zugriff: 14.11.2024]. URL: <https://www.mystudywindow.com/trial/completed/192926/0563-0001>.
15. Boehringer Ingelheim. Klimadynon in Comparison to Conjugated Oestrogens in Women Suffering From Menopausal Complaints [online]. 2014 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02184364>.
16. Wuttke W, Gorkow C, Seidlova-Wuttke D. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women; a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. *Menopause* 2006; 13(2): 185-196. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000174470.44822.57>.
17. Wuttke W, Raus K, Gorkow C. Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints; a double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas* 2006; 55(Suppl. 1): s83-s91. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.06.020>.
18. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study; effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003; 44(Suppl. 1): S67-77. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(02\)00350-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(02)00350-x).
19. 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.
20. 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. Abdi F, Rahnemaei FA, Roozbeh N et al. Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms; A systematic review of randomized clinical trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; 261: 222-235.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.039>.
2. Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms; an update on the evidence. *Climacteric* 2021; 24(2): 109-119. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1820477>.
3. Sadahiro R, Matsuoka LN, Zeng BS et al. Black cohosh extracts in women with menopausal symptoms: an updated pairwise meta-analysis. *Menopause* 2023; 30(7): 766-773.
<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000002196>.
4. Shahmohammadi A, Ramezanzpour N, Mahdavi Siuki M et al. The efficacy of herbal medicines on anxiety and depression in peri- and postmenopausal women; A systematic review and meta-analysis. *Post reproductive health* 2019; 25(3): 131-141.
<https://doi.org/10.1177/2053369119841166>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen

Nicht E1

1. Nadaoka I, Yasue M, Kitagawa Y et al. Oral administration of Cimicifuga racemosa extract attenuates psychological and physiological stress responses. *Biomedical Research* 2012; 33(3): 145-152. <https://doi.org/10.2220/biomedres.33.145>.
2. Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes; NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2836-2841. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.4296>.

Nicht E2

1. Amsterdam JD, Yao Y, Mao JJ et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Cimicifuga racemosa (black cohosh) in women with anxiety disorder due to menopause. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(5): 478-483.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181b2abf2>.
2. Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R et al. Treatment of predominantly psychological oriented climacteric complaints with a fixed combination of black cohosh and St. John's wort extracts. *Journal fur menopause* 2007; 14(1): 15-18.

3. Fernandes ES, Celani MFS, Fistarol M et al. Effectiveness of the short-term use of Cimicifuga racemosa in the endothelial function of postmenopausal women; a double-blind, randomized, controlled trial. *Climacteric* 2020; 23(3): 245-251.
<https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1682542>.
4. Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms; a randomized controlled trial. *Menopause* 2009; 16(6): 1156-1166. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181ace49b>.
5. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2739-2745. <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.10.2739>.
6. Maki PM, Rubin LH, Fornelli D et al. Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16(6): 1167-1177.
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181ace484>.
7. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Shahnazi M, Nahae J et al. Efficacy of black cohosh (Cimicifuga racemosa L.) in treating early symptoms of menopause; a randomized clinical trial. *Chinesische Medizin* 2013; 8(1): 20. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-8-20>.
8. Newton KM, Reed SD, Grothaus L et al. The Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study; background and study design. *Maturitas* 2005; 52(2): 134-146.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.01.007>.
9. Newton KM, Reed SD, Grothaus L et al. Reprint of The Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study; background and study design. *Maturitas* 2008; 61(1-2): 181-193.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.11.014>.
10. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo; a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(12): 869-879. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-12-200612190-00003>.
11. Pkhaladze L, Davidova N, Khomasuridze A et al. Actaea racemosa L. Is More Effective in Combination with Rhodiola rosea L. for Relief of Menopausal Symptoms; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pharmaceuticals* 2020; 13(5): 102.
<https://doi.org/10.3390/ph13050102>.
12. Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ et al. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings; randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms; the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2008; 15(1): 51-58.

13. Shahnazi M, Nahae J, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S et al. Effect of black cohosh (cimicifuga racemosa) on vasomotor symptoms in postmenopausal women; a randomized clinical trial. *Journal of Caring Sciences* 2013; 2(2): 105-113.
<https://doi.org/10.5681/jcs.2013.013>.
14. Spangler L, Newton KM, Grothaus LC et al. The effects of black cohosh therapies on lipids, fibrinogen, glucose and insulin. *Maturitas* 2007; 57(2): 195-204.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.01.002>.
15. Tanmahasamut P, Vichinsartvichai P, Rattanachaiyanont M et al. Cimicifuga racemosa extract for relieving menopausal symptoms; a randomized controlled trial. *Climacteric* 2015; 18(1): 79-85. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.933410>.

Nicht E5

1. Update on black cohosh for hot flashes. *Harv Womens Health Watch* 2004; 11(5): 2-3.
2. Hot flash herb no better than placebo in large trial. *Harv Womens Health Watch* 2007; 14(7): 5.
3. Wechseljahresbeschwerden; Verwirrende US-Studie stellt Wirksamkeit von Cimicifugawurzel-Extrakt in Zweifel. *Komplementäre und Integrative Medizin* 2008; 49(11-12): 55-56. <https://doi.org/10.1016/j.kim.2008.09.002>.
4. Brown DJ. Black cohosh extract found ineffective in treating hot flashes in women with a history of breast cancer. *HerbalGram* 2002; (55): 18-19.
5. Carlisle AP. Effect of black cohosh on biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women; Dissertation. University of Florida; 2008.
6. Donnelly GF. Herbal efficacy; the case of black cohosh. *Holist Nurs Pract* 2007; 21(3): 103.
<https://doi.org/10.1097/01.HNP.0000269144.50484.0f>.
7. Ernst E, Borrelli F. Alternatives for menopause. *Arch Intern Med* 2007; 167(5): 515-516.
<https://doi.org/10.1001/archinte.167.5.515-a>.
8. Garcia-Perez MA, Pineda B, Hermenegildo C et al. Isopropanolic Cimicifuga racemosa is favorable on bone markers but neutral on an osteoblastic cell line. *Fertil Steril* 2009; 91(4 Suppl.): 1347-1350. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.03.042>.
9. Hong SN, Kim JH, Kim HY et al. Effect of Black Cohosh on Genital Atrophy and Its Adverse Effect in Postmenopausal Women. *The journal of korean society of menopause* 2012; 18(2): 106-112. <https://doi.org/10.6118/jksm.2012.18.2.106>.
10. Horng MS. Black cohosh; not effective for relieving postmenopausal symptoms. *J Clin Outcomes Manag* 2007; 14(2): 82-83.
11. Kiser K. Four herbs and a mushroom. *Minn Med* 2005; 88(2): 6-7.

12. Newton KM, Reed SD, Lacroix AZ et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo; a randomized trial; Commentary. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(4): 249-250.
<https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000259156.08271.b4>.

13. Pepping J. Black cohosh; cimicifuga racemosa. *American journal of health system pharmacy* 1999; 56(14): 1400-1402. <https://doi.org/10.1093/ajhp/56.14.1400>.

14. Ross SM. Menopause; a standardized isopropanolic black cohosh extract (remifemin) is found to be safe and effective for menopausal symptoms. *Holist Nurs Pract* 2012; 26(1): 58-61. <https://doi.org/10.1097/HNP.0b013e31823d1f67>.

Nicht E6

1. Bijl D. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy or placebo. *Geneesmiddelenbulletin* 2007; 41(9): 103-104.

2. Sun NX, Jin ZJ, Jia XF et al. Black cohosh improves vaginal atrophy in postmenopausal women. *Academic journal of second military medical university* 2012; 33(3): 339-341.
<https://doi.org/10.3724/sp.J.1008.2012.00339>.

Nicht E7

1. Bai W, Henneicke von Zepelin HH, Zheng S et al. Black cohosh versus tibolone in menopausal symptoms relief in Chinese women. *Maturitas* 2006; 54(Suppl. 1): s17-18.

2. Kim HY, Choi H, Park HM et al. The effects of black cohosh root extract on the vasomotor symptom and bone metabolism of menopausal women. *Maturitas* 2009; 63(Suppl. 1): S75.

3. Kim HY, Lee BI. The effects of black cohosh root extract on the vasomotor symptom and bone metabolism of menopausal women. *Maturitas* 2006; 54(Suppl. 1): s71.

4. Liske E, Friede M, Henneicke von Zepelin HH. An isopropanolic-aqueous extract of *Cimicifuga racemosa* is beneficial in the treatment of menopausal symptoms. The 8th australasian menopause society congress 2004.

5. Look RM, Morris KT, Homer L et al. Randomized controlled trial of venlafaxine versus black cohosh as a treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer; Abstract 2973. *Proceedings of the american society of clinical oncology* 2001; 20(Pt 2): 305b.

6. Oktem M, Karahan Beyhan H, Eroglu D et al. Black cohosh and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms; a prospective, randomized trial. *Hum Reprod* 2006; 21(Suppl): i123.

7. Park HM, Kim JG, Yoon BK et al. The effect of black cohosh with St John's wort (Feramin-Q) on climacteric symptoms; multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Maturitas* 2006; 54(Suppl. 1): s105.

8. Pockaj BA, Gallagher J, Loprinzi C et al. Phase III double-blinded, randomized trial to evaluate the use of black cohosh in the treatment of hot flashes: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23(16 Suppl): 732s.
9. Prockaj BA. Phase III Randomized Study of Black Cohosh (Remifemin) for the Management of Hot Flashes in Women With Breast Cancer OR Who Have Concerns About Developing Breast Cancer. *Pdq* 2003.
10. Reed SD, Newton KM, Grouthaus L et al. Vaginal findings from a randomized placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs and dietary soy for hot flashes; the herbal Alternatives (HALT) study. *Maturitas* 2006; 54(Suppl. 1): s102-103.
11. Schulz V. Therapy of menopausal discomforts; combination of St. John's wort and cimicifuga racemosa root extract is significantly more effective than placebo. *Japanese pharmacology and therapeutics* 2008; 29(4): 176-177.
12. von Zepelin HH, Lin SY, Friede M. Does the optimal dosage of Cimicifuga extract for climacteric complaints depend on the patient's menopausal status? (abstract). *Climacteric* 2002; 5(Suppl. 1): 91.
13. Yari F, Ghafarzadeh M, Vahabi S et al. Comparison of the efficacy of the black cohosh and placebo in treatment of menopause symptoms. *Climacteric* 2011; 14(Suppl. 1): 207.

8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen

Keine verwertbaren Daten zu ausgewählten Operationalisierungen bzw. Auswertungen verfügbar

1. Gorach NV. Effects of cimicifuga racemosa on the hemodynamics parameters and quality of life in perimenopausal women with arterial hypertension. *Wiad Lek* 2018; 71(5): 1010-1014.
2. Osmer R, Friede M, Liske E et al. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005; 105(5 Pt 1): 1074-1083.
<https://doi.org/10.1097/01.Aog.0000158865.98070.89>.

Anteil von mehr als 30 % der in die Auswertung einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt oder fehlendes Einverständnis zur Nutzung der Daten

1. Boehringer Ingelheim. Double-blind dose/response study comparing Klimadynon with conjugated oestrogens in women suffering from menopausal complaints [online]. 2001 [Zugriff: 14.11.2024]. URL:
<https://www.mystudywindow.com/trial/completed/192926/0563-0001>.
2. Boehringer Ingelheim. Klimadynon in Comparison to Conjugated Oestrogens in Women Suffering From Menopausal Complaints [online]. 2014 [Zugriff: 12.11.2024]. URL:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02184364>.

3. Wuttke W, Gorkow C, Seidlova-Wuttke D. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women; a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. *Menopause* 2006; 13(2): 185-196. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000174470.44822.57>.
4. Wuttke W, Raus K, Gorkow C. Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints; a double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas* 2006; 55(Suppl. 1): s83-s91. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.06.020>.
5. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study; effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003; 44(Suppl. 1): S67-77. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(02\)00350-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(02)00350-x).

Anhang A Kriterien des Verzerrungspotenzials

Tabelle 15: 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
Frei-Kleiner 2005	unklar	unklar	ja	nein	nein	ja
Schellenberg 2012	ja	unklar	ja	unklar	unklar	ja
TRACE 2010	ja	unklar	nein	nein	ja	ja
ITT: Intention to treat						

Tabelle 16: 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
Jiang 2015	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Schellenberg 2012	ja	unklar	ja	unklar	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Tabelle 17: 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
Jiang 2015	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Tabelle 18: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Jiang 2015	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Schellenberg 2012	ja	unklar	ja	unklar	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Tabelle 19: 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
Schellenberg 2012	ja	unklar	ja	unklar	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Tabelle 20: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt Fatigue

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Schellenberg 2012	ja	unklar	ja	unklar	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Anhang B Autorenanfrage

Tabelle 21: Übersicht zur Autorenanfrage

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein
Wuttke 2003 [14-18]	Einholung der Erlaubnis zur Nutzung von Daten aus der publizierten Synopse [14] für die Evidenzdarstellung	nein

Anhang C Suchstrategien

C.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 15, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [19] – 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	(black cohosh* or cimicifuga*).mp.
7	and/5-6
8	cochrane database of systematic reviews.jn.
9	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
10	(meta analysis or systematic review).pt.
11	or/8-10
12	11 not (exp animals/ not humans.sh.)
13	and/7,12
14	13 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
15	limit 14 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	black cohosh* or cimicifuga*
7	#6 AND #5
8	(*) FROM 2019 TO 2024
9	#8 AND #7

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to August 23, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [20] – 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	Phytotherapy/
7	Cimicifuga/
8	black cohosh*.ti,ab.
9	cimicifuga*.ti,ab.
10	or/6-9
11	exp Randomized controlled Trial/
12	controlled clinical trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly).ab.

#	Searches
14	clinical trials as topic.sh.
15	trial.ti.
16	or/11-15
17	exp animals/ not humans.sh.
18	16 not 17
19	and/5,10,18
20	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
21	hi.fs. or case report.mp.
22	or/20-21
23	19 not 22
24	23 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 7 of 12, July 2024

#	Searches
#1	[mh Climacteric]
#2	[mh ^"Hot Flashes"]
#3	(menopaus*:ti,ab OR postmenopaus*:ti,ab OR climacteri*:ti,ab)
#4	(hot:ti,ab NEAR/1 fl?sh*:ti,ab)
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	[mh ^Phytotherapy]
#7	[mh ^Cimicifuga]
#8	("black" NEXT cohosh*):ti,ab
#9	cimicifuga*:ti,ab
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#5 AND #10
#12	#11 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
#13	#12 not ((language next (afn 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)))
#14	#13 in Trials

C.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
(menopause OR postmenopause OR menopausal OR postmenopausal OR climacteric OR hot flashes OR hot flushes) [Condition/disease] AND (phytotherapy OR black cohosh OR cimicifuga) [Other terms] with results

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
(menopaus* OR postmenopaus* OR climacteric OR hot flashes OR hot flushes) AND (phytotherapy OR black cohosh OR cimicifuga) with results

C.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