

Clonidin

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

A horizontal bar composed of several colored segments. The word 'EVIDENZBERICHT' is written in white capital letters on a dark blue segment. The segments to the left and right are in various shades of blue and grey.

EVIDENZBERICHT

Projekt: V24-05E

Version: 1.0

Stand: 26.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1886

DOI: 10.60584/V24-05E

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

16.05.2024

Interne Projektnummer

V24-05E

DOI-URL

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

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. Clonidin; Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/V24-05E>.

Schlagwörter

Clonidin, Klimakterium, Systematische Übersicht

Keywords

Clonidine, Climacteric, Systematic Review

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Carmen Bartel
- Tatjana Hermanns
- Fabian Lotz
- Claudia Mischke
- Kevin Rudolf
- Gerrit Stassen
- Andrea Tasar

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
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	10
5.4 Ergebnisse zu Endpunkten	12
5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)	12
5.4.2 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Schlafstörungen	14
6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen	15
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	15
6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen	15
7 Literatur	17
8 Studienlisten	19
8.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten	19
8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen.....	19
8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen.....	20
Anhang A Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	22
Anhang B Suchstrategien	23
B.1 Bibliografische Datenbanken	23
B.2 Studienregister.....	25
B.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	25

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	8
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien.....	9
Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien....	9
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	10
Tabelle 7: Matrix der einbezogenen Endpunkte.....	11
Tabelle 8: Evidenzprofil für den Vergleich Clonidin vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) (stetige Daten).....	12
Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Clonidin vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den wichtigen Endpunkt Schlafstörungen (stetige Daten).....	14
Tabelle 10: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche).....	22
Tabelle 11: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt Schlafstörungen	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
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“ [2].

2 Fragestellung

Ziel des Evidenzberichts ist die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer Behandlung mit Clonidin 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 mit der Einschränkung auf Einträge mit Ergebnissen.
 - Es wurden Studienregistereinträge zu eingeschlossenen Studien identifiziert.
 - Für die Bewertung des Publikationsbias erfolgte eine orientierende Recherche nach Einträgen im Studienregister ClinicalTrials.gov (U.S. National Institutes of Health)
 - bezüglich des Studienstatus „abgeschlossen“, „vorzeitig abgebrochen“ sowie
 - mit der Einschränkung auf Einträge ohne Ergebnisse.

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 Erkrankung Sofern möglich, werden Frauen in der Peri- und Postmenopause getrennt dargestellt.
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Clonidin ^a
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit Placebo oder keine zusätzliche Behandlung
E4	kritische Endpunkte: 1) gesundheitsbezogene Lebensqualität, 2) vasomotorischen Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche), 3) Hypertonie, 4) unerwünschte Ereignisse, wichtige Endpunkte: 5) Schlafstörungen, 6) Palpitationen, 7) depressive Symptome, 8) Angst Bei mehr als 7 Endpunkten sind kritische Endpunkte den wichtigen Endpunkten vorzuziehen.
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. Clonidin ist in Deutschland nicht zur Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden zugelassen. Die Evidenzdarstellung erfolgt auf expliziten Wunsch der Leitliniengruppe aufgrund der klinischen Relevanz des Wirkstoffs.</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; 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.

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 25.07.2024) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 29.07.2024) sind in Anhang B dargestellt.

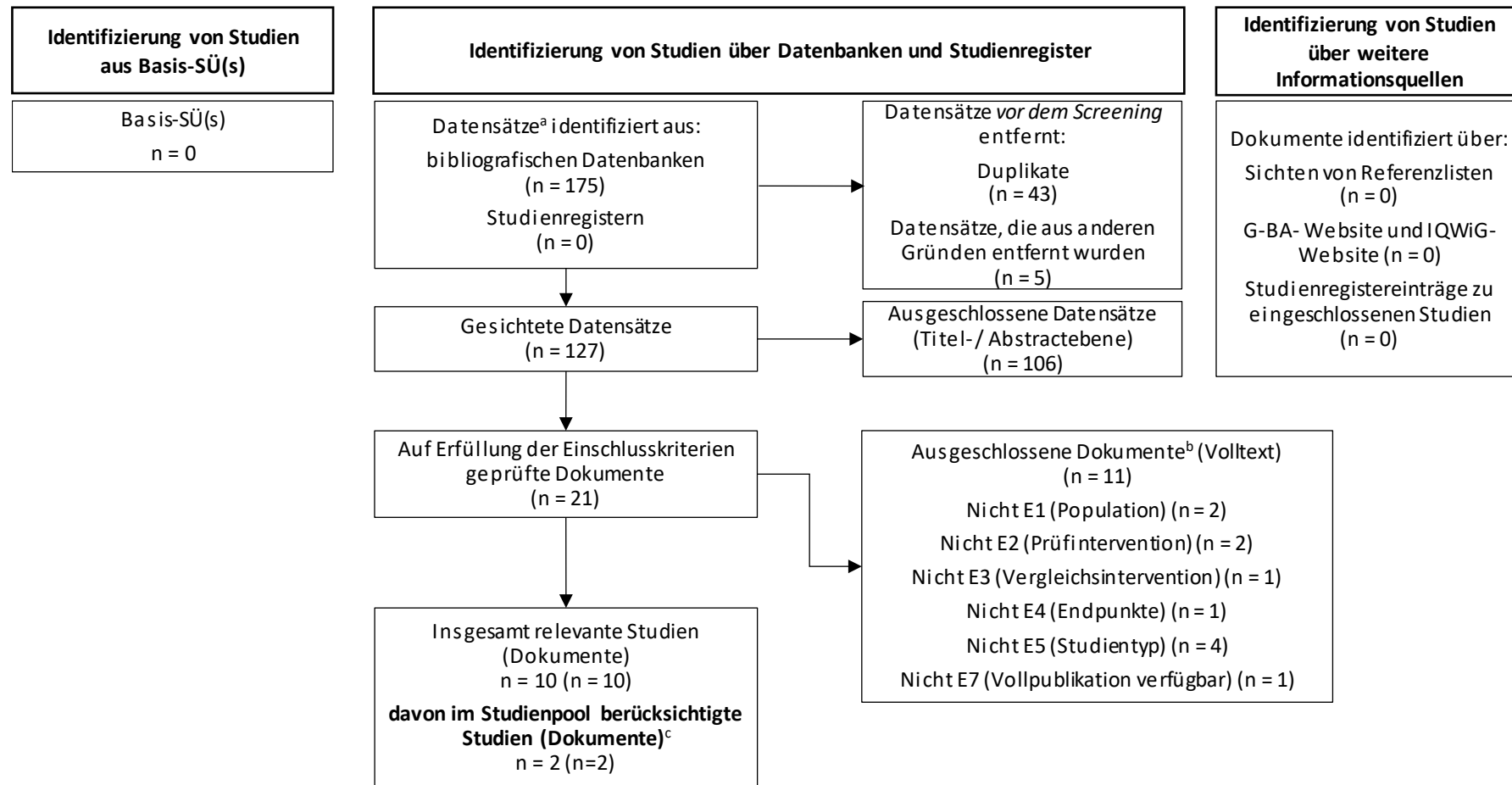
Bei den Suchen nach Primärstudien gab es hinsichtlich des Publikationszeitraums keine Einschränkung. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.2.

Autorenanfragen wurden nicht gestellt.

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchstrategien für die Suche von systematischen Übersichten (SÜ, letzte Suche am 09.07.2024) sind in Anhang B dargestellt.

Von den 6 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. 8 Studien erfüllen zwar die Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen.

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

8 der 10 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		
Carranza-Lira 2001	ja [8]	nein
Nagamani 1987	ja [9]	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 Tabelle 5 und Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 3: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

Phase Studie	Studien- design	Personen- zahl N	Prüfinter- vention	Vergleichsinter- vention	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer
Postmenopause						
Carranza- Lira 2001	RCT	I: 15 C: 15	Clonidin	Placebo	Mexiko ^a ; k. A.	3 Monate
Nagamani 1987	RCT	I: 15 C: 15	Clonidin	Placebo	USA ^a ; k. A.	10 Wochen ^b
<p>a. keine Angaben zum Ort der Durchführung, jedoch Autorengruppe in dem jeweiligen Land verortet b. Zu Beginn der Studie wurden 2 Wochen keine Medikamente verabreicht, um die Ausgangswerte für die Untersuchung zu erheben.</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

Phase Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Postmenopause		
Carranza-Lira 2001	Clonidin <u>Dosierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,1 mg alle 12 Stunden <ul style="list-style-type: none"> ▫ Montag bis Freitag ▫ Therapiepause am Wochenende <u>Art der Anwendung:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ oral <u>Dauer:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Monate 	Placebo
Nagamani 1987	Clonidin <u>Dosierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,1 mg pro Tag <ul style="list-style-type: none"> ▫ 7 Tage pro Woche <u>Art der Anwendung:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ transdermal, am äußeren Oberarm <ul style="list-style-type: none"> ▫ wöchentlicher Pflasterwechsel <u>Dauer:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 8 Wochen 	Placebo

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Postmenopause		
Carranza-Lira 2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ postmenopausale Frauen mit vasomotorischen Symptomen, z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüchen und Schlafstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Nagamani 1987	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine endokrine Therapie wegen postmenopausaler Symptome (Hitzewallungen) wurde mindestens 30 Tage vor Studieneinschluss gestoppt. ▪ vorherige Behandlung mit Clonidin (oral) ▪ jegliche Erkrankungen der Leber, des Herzens, der Nieren oder der Haut in der Anamnese
k. A.: keine Angabe		

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen

Phase Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Zeit seit letzter Blutung [Jahre] MW (SD)	Natürliche Menopause n (%)	Aktuelle HRT n (%)	Vorherige Krebs- erkrankung n (%)
Postmenopause						
Carranza-Lira 2001						
Clonidin	15	k. A.	k. A. ^a	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	15					
Nagamani 1987						
Clonidin	15	41 (Min; Max: 25; 58)	k. A.	6 (20) ^c	0 (0)	k. A.
Placebo	15 ^b					
<p>a. Die Zeit seit letzter Blutung wird mit mindestens 1 bis 5 Jahren angegeben. b. Die Angaben beziehen sich nicht auf die analysierten, sondern auf die randomisierten Personen (1 Drop-out nach 2 Wochen in der Vergleichsgruppe). c. Bei 24 von 30 Frauen wurde der Postmenopause-Status durch eine Ovariectomie ausgelöst. HRT: Hormonersatztherapie; k. A.: keine Angabe; Max.: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Personen; n: Anzahl der Personen mit Merkmal; SD: Standardabweichung</p>						

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 2 Studien wurden Daten zum kritischen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) extrahiert. Zu dem wichtigen Endpunkt Schlafstörungen konnten aus der Studie Carranza-Lira 2001 Daten extrahiert werden. Die Tabelle 7 zeigt die Übersicht der dargestellten Daten zu den von den Leitlinienkoordinierenden definierten Endpunkten aus den berücksichtigten Studien. Zu den Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität, Hypertonie, unerwünschte Ereignisse, Palpitationen, depressive Symptome und Angst wurden in keiner Studie Daten berichtet.

Tabelle 7: Matrix der einbezogenen Endpunkte

Phase Studie	Kritische Endpunkte				Wichtige Endpunkte			
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)	Hypertonie	Unerwünschte Ereignisse	Schlafstörungen	Palpitationen	Depressive Symptome	Angst
Postmenopause								
Carranza-Lira 2001	-	●	-	-	●	-	-	-
Nagamani 1987	-	●	-	-	-	-	-	-
●: Daten werden im Evidenzbericht dargestellt. -: Daten wurden für den Evidenzbericht nicht herangezogen oder in der Studie nicht berichtet.								

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)

Tabelle 8: Evidenzprofil für den Vergleich Clonidin vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) (stetige Daten) (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Postmenopause									
Anzahl Hitzewallungen pro Tag – Interventionsende (nach 3 Monaten)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [8]	schwerwiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	schwerwiegend ^d	15; 15	-4 [k. A.] ^e	- ^f	niedrig
Anzahl Hitzewallungen pro Woche – Interventionsende (nach 8 Wochen)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [9]	schwerwiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	schwerwiegend ^g	15; 14	-8,00 [-21,33; 5,33]	-0,44 [-1,18; 0,29]	niedrig
Intensität Hitzewallungen – VAS [Skalenbereich 0–10] – Interventionsende (nach 3 Monaten)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [8]	schwerwiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	schwerwiegend ^d	15; 15	-5,1 [k. A.] ^h	- ^f	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.</p> <p>d. sehr geringe Studiengröße</p> <p>e. Differenz der Mediane (95 %-KI aufgrund fehlender Angaben in der Studie nicht berechnet). Angaben in der Publikation zum Median [Min; Max] – Interventionsende: I: 1 [0; 8]; C: 5 [2; 15]. Signifikanter Effekt zugunsten der Prüfintervention.</p> <p>f. für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da Mittelwertdifferenz signifikant</p> <p>g. 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>									

Tabelle 8: Evidenzprofil für den Vergleich Clonidin vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen 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	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
h. Differenz der Mediane (95 %-KI aufgrund fehlender Angaben in der Studie nicht berechnet). Angaben in der Publikation zum Median [Min; Max] – Interventionsende: I: 1,3 [0; 5]; C: 6,4 [1; 8,4]. Signifikanter Effekt zugunsten der Prüflntervention. C: Vergleichsgruppe; I: Prüflnterventionsgruppe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, VAS: visuelle Analogskala									

5.4.2 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Schlafstörungen

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Clonidin vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den wichtigen 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	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Postmenopause									
Anzahl Tage mit Schlaflosigkeit pro Woche – Interventionsende (nach 3 Monaten)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [8]	schwerwiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	sehr schwerwiegend ^d	15; 15	0 [k. A.] ^e	– ^f	sehr 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.</p> <p>d. Lage und Breite des 95 %-KI nicht bewertbar</p> <p>e. Differenz der Mediane (95 %-KI aufgrund der Angaben in der Studie nicht berechnet). Angaben in der Publikation zum Median [Min; Max] – Interventionsende: I: 0 [0; 2]; C: 0 [0; 6].</p> <p>f. keine Berechnung möglich</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; 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 einer Behandlung mit Clonidin im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder keiner zusätzlichen Behandlung bei symptomatischen Frauen in der Peri- / Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen wurden insgesamt 10 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) identifiziert. Die Ergebnisse aus 8 Studien (siehe Abschnitt 8.3) waren nicht verwertbar. Die 2 für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien lieferten verwertbare Daten zu 1 kritischen und zu 1 wichtigen Endpunkt.

Für den kritischen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) lagen Ergebnisse aus 2 Studien zu 3 Operationalisierungen vor. Für die Anzahl der Hitzewallungen pro Tag nach 3 Monaten (Carranza-Lira 2001) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Clonidin im Vergleich zu Placebo. Für die Anzahl der Hitzewallungen pro Woche zeigte sich nach 8 Wochen in der Studie Nagamani 1987 kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz ist jeweils niedrig. Für die Operationalisierung als Intensität der Hitzewallungen nach 3 Monaten (Carranza-Lira 2001) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Clonidin im Vergleich zu Placebo. Die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz ist ebenfalls niedrig.

Für den wichtigen Endpunkt Schlafstörungen zeigte sich für die Anzahl der Tage mit Schlaflosigkeit pro Woche nach 3 Monaten (Carranza-Lira 2001) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Clonidin im Vergleich zu Placebo. Die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz ist sehr niedrig.

6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Bei den beiden berücksichtigten Studien handelt es sich um RCTs aus den Jahren 1987 und 2001 mit sehr kleinen Stichproben. Beide Publikationen entsprechen nicht den heutigen Anforderungen an die Berichterstattung (z. B. des Consolidated Standards of Reporting Trials [CONSORT] Statements [5]). Es fehlen, z. B., Angaben zu den Populationscharakteristika und zum methodischen Vorgehen.

Für den kritischen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche), operationalisiert als Anzahl der Hitzewallungen, konnte keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgen, weil die Darstellung der Ergebnisse und die Zeiträume in den beiden Studien zu stark voneinander abweichen. In Carranza-Lira 2001 werden die Ergebnisse als Median, Minimum und Maximum (pro Tag) und in Nagamani 1987 als Mittelwert mit Standardabweichung (pro Woche) angegeben.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse lässt sich aufgrund der wenigen Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulationen (siehe Abschnitt 5.2, Tabelle 6) wenig sagen. Darüber hinaus betrachten die beiden Studien 2 spezifische Teilpopulationen der Zielpopulation für die vorliegende Fragestellung: Die auf die interessierenden Behandlungsgruppen randomisierten Frauen in Carranza-Lira 2001 wiesen alle eine Kontraindikation für konjugierte equine Östrogene auf. In Nagamani 1987 handelt es sich um vergleichsweise junge Frauen (MW: 41 Jahre), von denen sich 80 % einer Ovariectomie unterzogen und 20 % eine natürliche Menopause hatten.

Clonidin ist laut Fach- und Gebrauchsinformation, z. B. [10], sowie Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [11] in Deutschland nicht für die Behandlung vasomotorischer 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]. 2025 [Zugriff: 23.08.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-062#anmeldung>.
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. Carranza-Lira S, Cortes-Fuentes E. Modification of vasomotor symptoms after various treatment modalities in the postmenopause. Int J Gynaecol Obstet 2001; 73(2): 169-171. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(00\)00332-5](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(00)00332-5).
9. Nagamani M, Kelder ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. Am J Obstet Gynecol 1987; 156(3): 561-565. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(87\)90050-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(87)90050-0).
10. ratiopharm. Clonidin-ratiopharm 300 [online]. 1986 [Zugriff: 16.05.2024]. URL: <http://fachinfo.de>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [online]. 2008 [Zugriff: 24.10.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.

12. 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.

8 Studienlisten

8.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276(5): 463-469. <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0390-9>.
2. Fugate SE, Church CO. Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann Pharmacother* 2004; 38(9): 1482-1499. <https://doi.org/10.1345/aph.1D610>.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management; NICE guideline [online]. 2019 [Zugriff: 05.08.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.
4. Nelson HD, Vesco KK, Haney E et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295(17): 2057-2071. <https://doi.org/10.1001/jama.295.17.2057>.
5. Thacker HL. Assessing risks and benefits of nonhormonal treatments for vasomotor symptoms in perimenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health* 2011; 20(7): 1007-1016. <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2403>.
6. Wong VC, Lim CE, Luo X, Wong WS. Current alternative and complementary therapies used in menopause. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(3): 166-174. <https://doi.org/10.1080/09513590802549866>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen

Nicht E1

1. 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>.
2. Hodge RH, Harward MP, West MS et al. Sexual function of women taking antihypertensive agents: a comparative study. *J Gen Intern Med* 1991; 6(4): 290-294. <https://doi.org/10.1007/bf02597423>.

Nicht E2

1. Schindler AE, Heners D, Pater T. Conjugated estrogens and clonidine: a new regimen for the treatment of postmenopausal women. *Arch Gynecol* 1985; 237: 251.
2. Schindler AE, Heners D, Pater T et al. [Treatment of the climacteric syndrome. Controlled study of a combination of low-dose clonidine and low-dose conjugated estrogens]. *Fortschr Med* 1984; 102(47-48): 1213-1216.

Nicht E3

1. Ginsburg J, O'Reilly B, Swinhoe J. Effect of oral clonidine on human cardiovascular responsiveness: a possible explanation of the therapeutic action of the drug in menopausal flushing and migraine. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92(11): 1169-1175.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1985.tb03032.x>.

Nicht E4

1. Ginsburg J, O'Reilly B. Effect of oral clonidine on the vascular effects of stressful mental arithmetic in menopausal women. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 Suppl 12: S138-141.

Nicht E5

1. Laufer LR, Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982; 60(5): 583-586.
2. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA et al. Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause* 2008; 15(4 Pt 1): 655-660.
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181679150>.
3. Morris E, Rymer J. Menopausal symptoms. *Clin Evid* 2002; (7): 1705-1715.
4. Ylikorkala O. Clonidine in the treatment of menopausal symptoms. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975; 64(4): 242-245.

Nicht E7

1. Zwiens G, Sturm G, Eulenburg R. Treatment of climacteric disorders by low doses of clonidine. *Arch Gynecol* 1985; 237: 252.

8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen

Keine geeignete Ergebnisdarstellung und / oder keine adäquate Umsetzung des Cross-over-Designs

1. Bolli P, Simpson FO. Clonidine in menopausal flushing: a double-blind trial. *N Z Med J* 1975; 82(548): 196-197.
2. Clayden JR, Bell JW, Pollard P. Menopausal flushing: double-blind trial of a non-hormonal medication. *Br Med J* 1974; 1(5905): 409-412. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5905.409>.
3. Edington RF, Chagnon JP, Steinberg WM. Clonidine (Dixarit) for menopausal flushing. *Can Med Assoc J* 1980; 123(1): 23-26.
4. Lindsay R, Hart DM. Failure of response of menopausal vasomotor symptoms to clonidine. *Maturitas* 1978; 1(1): 21-25. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(78\)90006-3](https://doi.org/10.1016/0378-5122(78)90006-3).

5. Nappi C, Petraglia F, de Chiara BM et al. The effect of various drugs with neuroendocrine activity and transdermal estradiol on plasma gonadotropin concentrations after ovariectomy in reproductive-aged women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70(6): 435-439. <https://doi.org/10.3109/00016349109007156>.
6. Salmi T, Punnonen R. Clonidine in the treatment of menopausal symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 1979; 16(5): 422-426. <https://doi.org/10.1002/j.1879-3479.1979.tb00479.x>.
7. Sassarini J, Fox H, Ferrell W et al. Hot flushes, vascular reactivity and the role of the alpha-adrenergic system. *Climacteric* 2012; 15(4): 332-338. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.636847>.
8. Wren BG, Brown LB. A double-blind trial with clonidine and a placebo to treat hot flushes. *Med J Aust* 1986; 144(7): 369-370. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1986.tb115924.x>.

Anhang A Kriterien des Verzerrungspotenzials

Tabelle 10: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)

Phase Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Postmenopause						
Carranza-Lira 2001 ^a	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Nagamani 1987	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
a. identische Bewertung für beide Operationalisierungen ITT: Intention to treat						

Tabelle 11: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt Schlafstörungen

Phase Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Postmenopause						
Carranza-Lira 2001	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach SÜs

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 08, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [12] – 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	clonidine*.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.

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	clonidine*
7	#6 AND #5

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 24, 2024

#	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	clonidin*.mp.
7	and/5-6
8	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
9	hi.fs. or case report.mp.
10	or/8-9
11	7 not 10
12	11 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* OR postmenopaus* OR climacteri*):ti,ab
#4	(hot NEAR/1 fl?sh*):ti,ab
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	clonidin*
#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 [Condition] AND Clonidine OR ST-155 OR M-5041T [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