

Nicht-hormonelle Therapie klimakterischer vasomotorischer Beschwerden

* M. Birkhäuser¹, B. Böttcher², A. Germeyer³, P. Hadji⁴, B. Imthurn⁵, A. O. Mueck⁶, J. Neulen⁷, P. Stute⁸, C. J. Thaler⁹, I. Wiegratz¹⁰, L. Wildt¹¹

■ **Das klimakterische Syndrom umfasst vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche, psychische Symptome wie Angst, Irritabilität, verringerte Lebensqualität sowie Schlafstörungen und urogenitale Probleme. Diese Symptome können einen hohen Leidensdruck verursachen. Wenn eine Hormonersatztherapie zur Symptomlinderung nicht gewünscht wird oder kontraindiziert ist, kommen alternativ nicht-hormonale und nicht-pharmakologische Maßnahmen in Betracht. Auf Basis der bisher publizierten evidenzbasierten Daten werden diese Optionen im Folgenden im Hinblick auf die Behandlung der vasomotorischen Symptome dargestellt und diskutiert.**

Hitzewallungen als vasomotorisches Symptom können mit unterschiedlicher Intensität und mit einer Dauer von bis zu mehr als zehn Jahren auftreten und zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität betroffener Frauen führen (1, 2). In einer schwedischen Studie bei 85-jährigen Frauen gaben 16 % an, noch

an Wallungen zu leiden, davon 10 % stark bis mittelstark. In dieser Gruppe verwendeten 6,5 % deswegen regelmäßig eine Hormonersatztherapie (HRT) (3).

Pathophysiologie vasomotorischer Symptome

Pathophysiologisch sinkt zum Zeitpunkt der Menopause die Estrogenkonzentration gegen null. Dies führt zu einer Instabilität des Thermoregulationszentrums, was sich durch plötzliche Veränderungen im Sollwert der Körpertemperatur manifestieren kann. Diese Sollwertänderung korreliert zeitlich mit der pulsilen LH-Sekretion. Als Folge treten kompensatorisch eine kurzzeitig vermehrte Hautdurchblutung und dadurch Schwitzattacken vor allem im Bereich der oberen Körperhälfte und eine erhöhte Pulsfrequenz auf.

An der Entstehung von Hitzewallungen sind verschiedene Neurotransmitter und Modulatoren vor allem der adrenergen und serotonergen Mechanismen sowie die KNDy (Kisspeptin/Neurokinin B/

Dynorphin)-Neurone beteiligt (4, 5), was estrogenunabhängige pharmakologische Ansatzpunkte der Therapie der Hitzewallungen eröffnet.

Nicht-hormonelle pharmakologische Interventionen

Bei den nicht-hormonellen Pharmakotherapien (Tab. 1) ist der Wirkmechanismus nicht vollständig bekannt, es handelt sich oftmals um einen Off-Label-Use. Bei der Anwendung sollte zur Reduktion von Nebenwirkungen (Tab. 2) mit der niedrigsten Dosierung begonnen werden. Beim Absetzen ist ein Ausschleichen über ein bis zwei Wochen zu empfehlen. Eine regelmäßige Evaluation der gewählten Therapie und der ursprünglichen Indikation ist ratsam.

Eingesetzt werden Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI) und Noradrenalin-Reuptake-Hemmer (SNRI).

Für das Antidepressivum Paroxetin in der Dosierung von 10–20 mg liegt eine gute Evidenz im Hinblick auf die Reduktion von Hitzewallungen vor (6). Die Datenlage für Sertralin und Fluoxetin ist nicht so eindeutig (7, 8). Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer, die mit dem CYP2D6-System interagieren, insbesondere Paroxetin, sind bei gleichzeitiger Einnahme von Tamoxifen bei Frauen mit Mammakarzinom wegen Interaktionen nicht zu empfehlen. Alle weiteren in Tabelle 1 genannten Interventionen stehen auch Frauen mit hormonabhängigen Tumorerkrankungen zur Verfügung.

Der selektive Noradrenalin-Reuptake-Hemmer Venlafaxin (75 mg pro Tag) konnte eine 50%ige Reduktion der Hitzewallungen erreichen (9). Typische

* Die Autorinnen und Autoren bilden das Gremium des Zürcher Gesprächskreises Hormone, www.zuercher-kreis-hormone.eu

¹ Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Bern

² Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck

³ Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitätsklinikum Heidelberg

⁴ Frankfurter Hormon- und Osteoporosezentrum; Philipps-Universität Marburg

⁵ Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie, Universität Zürich

⁶ Department für Frauengesundheit, Universität Tübingen, und Capital Medical University, Beijing, China

⁷ Klinik für Geriatrie, Uniklinik RWTH Aachen

⁸ Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik Inselspital Bern, Schweiz

⁹ Hormon- und Kinderwunschzentrum, LMU-Frauenklinik, München

¹⁰ Kinderwunsch & Hormonzentrum Frankfurt; Goethe-Universität Frankfurt

¹¹ Medizinische Universität Innsbruck

Nicht-hormonelle pharmakologische Therapieoptionen von Hitzewallungen und deren empfohlene Dosierung pro Tag

Antidepressiva – SSRI	Antidepressiva – SNRI	Antikonvulsiva	Antihypertensiva	NK-3-Rezeptorantagonisten
Paroxetin 10/20 mg Sertralin 50 mg Citalopram 20 mg Escitalopram 10/20 mg	Venlafaxin 37,5 mg (bis 150 mg)	Gabapentin 3× 300 mg (Pregabalin 2× 75/150 mg)	(Clonidin 0,15 mg)	Fezolinetant 45 mg
SSRI: selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer; SNRI: selektive Noradrenalin-Reuptake-Hemmer; in Klammern: aufgrund des aktuellen Statements der North American Menopause Society nicht mehr empfohlen				

Tab. 1: Nicht-hormonelle pharmakologische Therapieoptionen von Hitzewallungen und deren empfohlene Dosierung pro Tag nach dem 2023 nonhormone therapy position statement der North American Menopause Society (36)

Nebenwirkungen sind Übelkeit, Obstipation und Appetitverlust (10, 11).

In einer gepoolten Analyse von sieben doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien mit neueren Antidepressiva und mit Gabapentin zeigte sich, dass Venlafaxin und Paroxetin effektiver wirken als Sertralin und Fluoxetin (12).

Gabapentin/Pregabalin

Das Antikonvulsivum Gabapentin wird auch bei neuropathischen Schmerzen verwendet. Der Wirkmechanismus auf vasomotorische Symptome ist nicht abschließend geklärt; es wird vermutet, dass ein direkter Effekt auf hypothalamische Thermoregulationszentren vorliegt (13). In einer Metaanalyse von 13 Studien, die insgesamt über 1.700 Frauen nach Brustkrebs umfasste, zeigte Gaba-

pentin bei der Gabe von 900 mg täglich eine signifikante Reduktion vasomotorischer Symptome in Frequenz und Stärke (14). In dieser Dosierung waren die Nebenwirkungen wie Schwindel, Schläfrigkeit und Müdigkeit tolerabel.

Gabapentin scheint eine effektive und gut verträgliche Behandlung von vasomotorischen Symptomen vor allem bei Frauen darzustellen, die unter nächtlichem Schwitzen und einer dadurch beeinträchtigten Schlafqualität leiden (14).

Aufgrund eines erhöhten Suchtpotenzials wird die Gabe von Pregabalin nicht mehr empfohlen (36).

Clonidin

Clonidin ist ein zentral wirksames Antihypertensivum, das die präsynaptischen α_2 -Rezeptoren stimuliert, über diesen

Mechanismus einen Einfluss auf klimakterische Symptome hat und signifikant die Frequenz von Hitzewallungen reduzieren kann (15). Nebenwirkungen wie Schlafstörungen (16), Obstipation und Mundtrockenheit (17) vermindern die Akzeptanz der Therapie. Der Blutdruck kann als unerwünschte Wirkung auch bei normotonen Patientinnen gesenkt werden. Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils und anderer verfügbarer Optionen wird Clonidin nicht mehr zur Therapie von vasomotorischen klimakterischen Beschwerden empfohlen (36).

Neurokinin-3-Rezeptorantagonisten

Eine neue vielversprechende Therapieoption stellen die Neurokinin(NK)-3-Rezeptorantagonisten dar. Fezolinetant ist in Deutschland und in der Schweiz bereits zur Reduktion von Hitzewallungen erhältlich. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Blockade der Bindung von Neurokinin-1,3-Rezeptoren an die KNDy-Neurone. Diese sind in einer bisher noch nicht vollständig verstandenen Weise in die Thermoregulation im Hypothalamus involviert. Estrogene hemmen diesen Mechanismus. Bei abnehmenden Estrogenspiegeln fehlt diese Hemmung, was zu einer Aktivitätszunahme der KNDy-Neurone und zu einer Veränderung des thermoregulatorischen Zentrums führt (18).

In den Zulassungsstudien der NK-3-Rezeptorantagonisten zeigte sich eine gute Wirksamkeit im Hinblick auf die Reduktion von Frequenz und Intensität von Hitzewallungen, aber auch im Hinblick auf die Verbesserung der Schlafqualität (19, 20). Häufige Nebenwirkungen sind Kopf- und Bauchschmerzen und eine Erhöhung der Leberwerte (20)

Sehr häufige Nebenwirkungen von nicht-hormonellen pharmakologischen Therapieoptionen von Hitzewallungen

Medikament	Typische Nebenwirkungen
Paroxetin	Übelkeit, sexuelle Dysfunktion, Konzentrationsstörungen
Sertralin	Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Somnolenz, Übelkeit, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Müdigkeit
Citalopram/Escitalopram	Kopfschmerzen, Somnolenz, Schlafstörungen, Akkomodationsstörungen des Auges, Palpitationen, Übelkeit, Mundtrockenheit, gastrointestinale Beschwerden, vermehrtes Schwitzen
Venlafaxin	Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Sedierung, Übelkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung, Hyperhidrose
Gabapentin/Pregabalin	Abgeschlagenheit, Fieber, Virusinfektionen, Somnolenz, Schwindel, Ataxie, Ermüdung, Benommenheit, Kopfschmerzen
Clonidin	Abgeschlagenheit, Müdigkeit, orthostatische Dysregulation, Mundtrockenheit
Fezolinetant	Bauchschmerzen, Diarrhoe, Schlafstörungen, Leberfunktionsstörung

Tab. 2: Sehr häufige Nebenwirkungen von nicht-hormonellen pharmakologischen Therapieoptionen von Hitzewallungen gemäß der jeweiligen Fachinformation

sowie Schlafstörungen. Hinweise auf eine Endometriumhyperplasie gab es bisher nicht (20).

Derzeit laufen Zulassungsstudien zu NK1,3-Rezeptorantagonisten, die zusätzlich anxiolytische, antidepressive und antiemetische Effekte zeigen (21, 22).

Daten zur Anwendung von NK3-Rezeptorantagonisten bei Frauen mit Mammakarzinom liegen derzeit nicht vor. Hierüber sollten diese Frauen aufgeklärt werden.

Phytoestrogene

Phytoestrogene sind in den verschiedensten Pflanzen und Früchten enthalten und binden mit unterschiedlicher Affinität an Estrogenrezeptoren. Zu den Phytoestrogenen zählen z. B. Genistein und Daidzein, die in Soja und Rotklee enthalten sind, sowie Coumestane und Lignane (23). Die beiden Letzteren werden als selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren bezeichnet. Zwei Cochrane-Analysen fassten die aktuelle Literatur – insgesamt 43 Studien – zum Effekt von Phytoestrogenen auf vasomotorische klimakterische Symptome zusammen (24, 25). Dabei konnte kein signifikanter positiver Effekt von Phytoestrogenen auf Hitzewallungen und Nachtschweiß festgestellt werden.

Cimicifuga racemosa (Traubensilberkerze)

Extrakte aus *Cimicifuga racemosa*, der Traubensilberkerze, haben keine estrogenen Wirkungen. Mögliche Wirkmechanismen bestehen in einer agonistischen Wirkung am Serotonin-Rezeptor (26) und in einer geringfügigen Hemmung am CYP2D6-Enzymsystem (27). Dosis und Zusammensetzung der Präparate sind unterschiedlich.

Eine Cochrane-Analyse umfasste 16 randomisierte Studien mit über 2.000 Teilnehmerinnen, allerdings mit teils geringer Qualität des Studiendesigns (28). Zudem wurden auch Studien mit nicht-

standardisierten Extrakten eingeschlossen, sodass keine klare Aussage über die Wirksamkeit möglich war. Dagegen konnte kleinere randomisierte placebo-kontrollierte Studien (RCT) mit genau definierten Extrakten von *C. racemosa* gegenüber Placebo einen signifikanten Effekt nachweisen (29).

Diese und weitere vergleichbare RCTs belegen, dass zumindest für die hochgereinigten alkoholischen Extrakte bekannter Hersteller im Gegensatz zur 2012 publizierten Cochrane-Analyse im Allgemeinen mit einer guten Effektivität bei klimakterischen Beschwerden gerechnet werden darf. Es ist ein von verschiedenen internationalen Gesundheitsbehörden zugelassenes Arzneimittel ohne gelistete Kontraindikationen (Ausnahme: Allergie) und daher z. B. auch nach Venenthrombosen oder auch nach Brustkrebsdiagnose einsetzbar (30).

Nicht-pharmakologische Behandlung von vasomotorischen Symptomen

Weitere nicht-pharmakologische Therapieansätze mit allerdings limitierter Studienlage stellen eine weitere Möglichkeit der Behandlung von vasomotorischen Symptomen dar. Hierzu zählen u. a. eine kognitive Verhaltenstherapie (31), Hypnose (32), Sport (33) und Yoga.

Eine Cochrane-Analyse mit 16 Studien und insgesamt über 1.000 Studienteilnehmerinnen untersuchte den Effekt von Akupunktur im Vergleich zu keiner Behandlung der Symptome, zu Hormontherapie und zu Scheinakupunktur (31). Akupunktur war weniger effektiv als eine Hormontherapie, zeigte aber bessere Effekte als gar keine Behandlung (34, 35).

Zusammenfassung

Bei peri- und postmenopausalen Frauen, die unter vasomotorischen Symptomen leiden und bei denen eine Hormontherapie kontraindiziert ist oder nicht gewünscht wird, sind wirksame Alternativen erforderlich.

Die pharmakologische Therapie mit Paroxetin, Venlafaxin, Gabapentin und Clonidin zeigt gute Effekte auf die Reduktion vasomotorischer Symptome bei menopausalen Frauen. Auch die Anwendung einzelner Phytopharmaka kann eine deutliche Besserung der vasomotorischen Beschwerden erbringen und nach individueller Beratung empfohlen werden. Eine regelmäßige Evaluation der Therapieansätze im Hinblick auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit sollte jedoch erfolgen.

Einen neuen Therapieansatz stellen die Neurokinin-3-Rezeptorantagonisten dar, die in den bisher vorliegenden Studien eine gute Wirksamkeit zeigten und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung auch bei Frauen mit einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte angewandt werden können.

Literatur

Bei den Autorinnen und Autoren oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Bettina Böttcher, MA
Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Department Frauenheilkunde
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck
bettina.boettcher@i-med.ac.at



PD Dr. med.
Bettina
Böttcher, MA

Literatur

- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR: Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstet Gynecol.* 2011 May;117(5):1095–104
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al.: Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015 Apr;175(4):531–9
- Vikström J, Spetz Holm AC, Sydsjö G, Marcusson J, Wessle E, Hammar M: Hot flashes still occur in a population of 85-year-old Swedish women. *Climacteric.* 2013 Aug;16(4):453–9. doi: 10.3109/13697137.2012.727199. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23514136
- Tataryn IV, Lomax P, Bajorek JG, Chesarek W, Meldrum DR, Judd HL: Postmenopausal hot flashes: a disorder of thermoregulation. *Maturitas.* 1980 Jul;2(2):101–7
- Sturdee DW, Hunter MS, Maki PM, Gupta P, Sarsarini J, Stevenson JC, et al.: The menopausal hot flush: a review. *Climacteric.* 2017 Aug;20(4):296–305
- Mintziori G, Lambrinoudaki I, Goulis DG, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, et al.: EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. *Maturitas.* 2015 Jul;81(3):410–3
- Kerwin JP, Gordon PR, Senf JH: The variable response of women with menopausal hot flashes when treated with sertraline. *Menopause.* 2007 Sep;14(5):841–5
- Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, Häivä-Mälinen L, et al.: Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause.* 2005 Jan;12(1):18–26
- Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, Reed SD, Ensrud KE, Manson JE, et al.: Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014 Jul;174(7):1058–66
- Buijs C, Mom CH, Willems PHB, Marika Boezen H, Maurer JM, Wymenga ANM, et al.: Venlafaxine versus clonidine for the treatment of hot flashes in breast cancer patients: a double-blind, randomized cross-over study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Jun;115(3):573–80
- Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Töns JH, Adriaansz S, 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 Oct 10;29(29):3862–8
- Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Slack R, Iyengar M, Diekmann B, et al.: Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2009 Jun 10;27(17):2831–7
- Johns C, Seav SM, Dominick SA, Gorman JR, Li H, Natarajan L, et al.: Informing hot flash treatment decisions for breast cancer survivors: a systematic review of randomized trials comparing active interventions. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Apr;156(3):415–26
- Al-Safi ZA, Santoro N: Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertil Steril.* 2014 Apr;101(4):905–15
- Loibl S, Schwedler K, Minckwitz von G, Strohmeier R, Mehta KM, Kaufmann M: Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients – a double-blind, randomized study. *Ann Oncol.* 2007 Apr;18(4):689–93
- Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al.: Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med.* 2000 May 16;132(10):788–93
- Drewe J, Bucher KA, Zahner C: A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springerplus.* 2015;4(1):65
- Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, Thurston RC, Wolfman W, English M, Franklin C, Lee M, Santoro N: Efficacy and safety of fezolinetant in moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jul 14;108(8):1981–1997. doi: 10.1210/clinem/dgad058. PMID: 36734148; PMCID: PMC10348473
- Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, Thurston RC, English M, Franklin C, Lee M, Neal-Perry G: Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet.* 2023 Apr 1;401(10382):1091–1102. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00085-5. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36924778
- Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, English M, Franklin C, Valluri U, Ottery FD: Safety of fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2023 Apr 1;141(4):737–747. doi: 10.1097/AOG.0000000000005114. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36897180; PMCID: PMC10026946
- Trower M, Anderson RA, Ballantyne E, Joffe H, Kerr M, Pawsey S: Effects of NT-814, a dual neurokinin 1 and 3 receptor antagonist, on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a placebo-controlled, randomized trial. *Menopause.* 2020 May;27(5):498–505. doi: 10.1097/GME.0000000000001500. PMID: 32068688; PMCID: PMC7188053
- Anderson RA, Skorupskaitė K, Sassarini J: The neurokinin B pathway in the treatment of menopausal hot flashes. *Climacteric.* 2019 Feb;22(1):51–54. doi: 10.1080/13697137.2018.1540564. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30572747
- Metka M: Phytoestrogene, Phytoestrogene und Phytoandrogene. *Journal für Menopause.* 2016 Jun 23;8(4):12–8
- Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J: Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 10;91(12):CD001395
- Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J: Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Lethaby A, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;91(4):CD001395
- Burdette JE, Liu J, Chen S-N, Fabricant DS, Piersen CE, Barker EL, et al.: Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem.* 2003 Sep 10;51(19):5661–70
- Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Khan IA, et al.: In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 May;77(5):415–26
- Leach MJ, Moore V: Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;29(9):CD007244
- Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer C, Birkhäuser M: *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas.* 2005 Aug 16;51(4):397–404. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.10.003. Epub 2004 Dec 10. PMID: 16039414
- Beer AM, Neff A: Differentiated evaluation of extract-specific evidence on *Cimicifuga racemosa*'s efficacy and safety for climacteric complaints. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:860602. doi: 10.1155/2013/860602. Epub 2013 Aug 25. PMID: 24062793; PMCID: PMC3767045
- Ayers B, Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter MS: Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flashes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. *Menopause.* 2012 Jul;19(7):749–59
- Elkins G, Marcus J, Stearns V, Perfect M, Rajab MH, Ruud C, et al.: Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 1;26(31):5022–6
- Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, MacArthur C: Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 28;16(11):CD006108
- Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, Vailancourt C, et al.: Acupuncture for menopausal hot flashes. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 30;15(7):CD007410
- Ee C, French SD, Xue CC, Pirotta M, Teede H: Acupuncture for menopausal hot flashes: clinical evidence update and its relevance to decision making. *Menopause.* 2017 Aug;24(8):980–7
- The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel: The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2023 Jun 1;30(6):573–590. doi: 10.1097/GME.0000000000002200. PMID: 37252752