

Gabapentin oder Pregabalin

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

A horizontal bar composed of 18 colored segments. The first 15 segments are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The word 'EVIDENZBERICHT' is written in white capital letters on the dark blue segment.

EVIDENZBERICHT

Projekt: V24-05F

Version: 1.0

Stand: 17.02.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1939

DOI: 10.60584/V24-05F

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Gabapentin oder Pregabalin – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Intervention

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

16.05.2024

Interne Projektnummer

V24-05F

DOI-URL

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

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

Schlagwörter

Gabapentin, Pregabalin, Klimakterium, Systematische Übersicht

Keywords

Gabapentin, Pregabalin, Climacteric, Systematic Review

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Valeria Biermann
- Simone Heß
- Claudia Mischke
- Kevin Rudolf
- Corinna Schaefer
- Wiebke Sieben
- Gerrit Stassen
- 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 | 20 |
| 5.4 Ergebnisse zu Endpunkten | 22 |
| 5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität | 22 |
| 5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome..... | 23 |
| 5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Angst | 24 |
| 5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse | 25 |
| 5.4.5 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) | 28 |
| 5.4.6 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Schlafstörungen | 31 |
| 6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen | 32 |
| 6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse | 32 |
| 6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen | 33 |
| 7 Literatur | 35 |
| 8 Studienlisten | 38 |
| 8.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten | 38 |
| 8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen..... | 38 |
| 8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen..... | 39 |
| Anhang A Kriterien des Verzerrungspotenzials..... | 40 |
| Anhang B Suchstrategien | 43 |
| B.1 Bibliografische Datenbanken | 43 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| B.2 | Studienregister..... | 45 |
| B.3 | Weitere Informationsquellen und Suchtechniken | 46 |

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.. | 13 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen..... | 19 |
| Tabelle 7: Matrix der einbezogenen Endpunkte..... | 21 |
| Tabelle 8: Evidenzprofil für den Vergleich Gabapentin vs. Placebo für den kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (stetige Daten) | 22 |
| Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Gabapentin vs. Placebo für den kritischen Endpunkt depressive Symptome (binäre Daten) | 23 |
| Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Gabapentin vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Angst (stetige Daten) | 24 |
| Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich Gabapentin vs. Placebo für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten)..... | 25 |
| Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Gabapentin vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) (stetige Daten) | 28 |
| Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Gabapentin vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt Schlafstörungen (stetige Daten) | 31 |
| Tabelle 14: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität | 40 |
| Tabelle 15: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt depressive Symptome..... | 40 |
| Tabelle 16: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt Angst | 40 |
| Tabelle 17: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse | 41 |
| Tabelle 18: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)..... | 42 |
| Tabelle 19: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt Schlafstörungen | 42 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung | 7 |
| Abbildung 2: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Abbruch wegen UE, Gabapentin vs. Placebo, alle Zeitpunkte – Effektmaß: OR (Effektschätzung OR [95%-KI] für postmenopausale Frauen mithilfe eines Beta-Binomial-Modells: 1,71 [0,60; 4,86]) | 27 |
| Abbildung 3: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – SUE, Gabapentin vs. Placebo, alle Zeitpunkte – Effektmaß: OR (Effektschätzung OR [95%-KI] für postmenopausale Frauen mithilfe eines Beta-Binomial-Modells: 0,27 [0,06; 1,34]) | 27 |
| Abbildung 4: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) – Anzahl Hitzewallungen pro Tag, Gabapentin vs. Placebo, 4 Wochen nach Behandlungsbeginn – Effektmaß: Mittelwertdifferenz..... | 30 |
| Abbildung 5: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) – Anzahl moderat-schwerer Hitzewallungen pro Tag, Gabapentin vs. Placebo, 12 Wochen nach Behandlungsbeginn – Effektmaß: Mittelwertdifferenz | 30 |

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

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

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

2 Fragestellung

Ziel des Evidenzberichts ist die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer Behandlung mit Gabapentin oder Pregabalin 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 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 Gabapentin ^a oder Pregabalin ^a |
| E3 | Vergleichsintervention: Behandlung mit Placebo oder keine zusätzliche Behandlung |
| E4 | kritische Endpunkte: 1) gesundheitsbezogene Lebensqualität 2) depressive Symptome 3) Angst 4) GSM (z. B. vaginale Trockenheit, Dyspareunie, Juckreiz) 5) unerwünschte Ereignisse wichtige Endpunkte: 6) Arthralgien 7) vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) 8) Schlafstörungen 9) Burn-out-Syndrom Bei mehr als 7 Endpunkten sind kritische Endpunkte den wichtigen Endpunkten vorzuziehen. |
| E5 | Studientyp: RCT |
| E6 | Publikationssprache: Deutsch oder Englisch |
| E7 | Vollpublikation verfügbar ^b |
| <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. Gabapentin und Pregabalin sind 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; 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.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 27.08.2024) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 27.08.2024) 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.

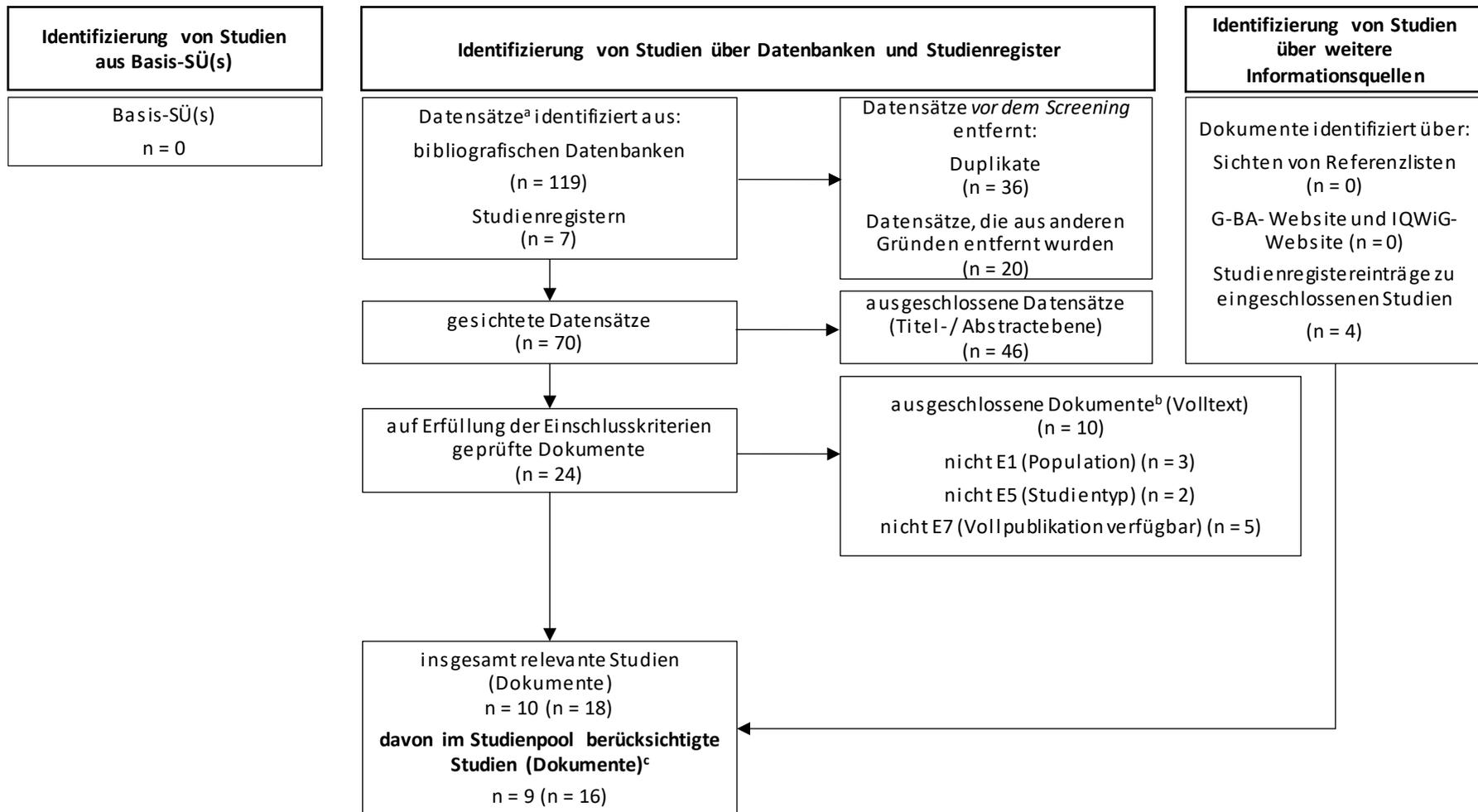
Autorenanfragen wurden nicht gestellt.

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchstrategien für die Suche von systematischen Übersichten (SÜ, letzte Suche am 15.08.2024) sind in Anhang B dargestellt.

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

Von den 3 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. 1 Studie (2 Dokumente) erfüllt zwar die Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen.

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

1 der 10 eingeschlossenen Studien erfüllte 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

| Studie | Verfügbare Dokumente | |
|-----------------------------------|--|--|
| | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern |
| Postmenopause | | |
| Agarwal 2014 | ja [8] | nein |
| Agarwal 2015 | ja [9] | nein |
| Butt 2008 | ja [10,11] | ja [12] ^a / nein |
| Peri- / Postmenopause | | |
| BREEZE 1 | nein | ja [13] / ja [13] |
| BREEZE 2 | nein | ja [14] / ja [14] |
| BREEZE 3 | ja [15] | ja [16] / ja [16] |
| Cowles 2012 | ja [17] | ja [18] ^a / nein |
| Guttuso 2003 | ja [19-21] | nein |
| Reddy 2006 | ja [21,22] | ja [23] ^a / nein |
| a. retrospektiver Registereintrag | | |

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.

Es wurden 3 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) [8-11] mit Frauen in der Postmenopause und 6 RCTs [13-15,17,19-22] mit Studienpopulationen, die nicht eindeutig einer der beiden Phasen des Klimakteriums zuzuordnen waren, identifiziert. Es wurden keine Studien eingeschlossen, die Pregabalin untersuchten.

Tabelle 3: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

| Phase Studie | Studien- design | Personen- zahl N | Prüfintervention | Vergleichs- intervention | Ort und Zeitraum der Durchführung | Interventions- dauer |
|---|--------------------|--|---|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| Postmenopause | | | | | | |
| Agarwal 2014 | RCT | N: 50 ^a | Gabapentin | Placebo | Indien; k. A. | 6 Monate |
| Agarwal 2015 | RCT | I: 25 C: 25 | Gabapentin | keine zusätzliche Behandlung | Indien; 2009 bis 2011 | 6 Monate |
| Butt 2008 | RCT | I: 99 C: 98 | Gabapentin | Placebo | Kanada; 2004 bis 2006 | 4 Wochen |
| Peri- / Postmenopause | | | | | | |
| BREEZE 1 ^b | RCT | N: 541 ^c | I ₁ : Gabapentin-ER ^d I ₂ : Gabapentin-ER ^d | Placebo | USA; 2008 bis 2009 | 24 Wochen ^e |
| BREEZE 2 ^b | RCT | I ₁ : 192 I ₂ : 190 C: 183 | I ₁ : Gabapentin-ER ^d I ₂ : Gabapentin-ER ^d | Placebo | USA; 2008 bis 2009 | 12 Wochen |
| BREEZE 3 | RCT | I: 302 C: 298 | Gabapentin-ER | Placebo | USA; 2010 bis 2011 | 24 Wochen |
| Cowles 2012 ^b | RCT | I ₁ : 31 I ₂ : 31 I ₃ : 31 C: 31 | I ₁ : Gabapentin-ER ^d I ₂ : Gabapentin-ER ^d I ₃ : Gabapentin-ER ^d | Placebo | USA; 2007 bis 2008 | 12 Wochen |
| Guttuso 2003 | RCT | I: 30 C: 29 | Gabapentin | Placebo | USA; 2000 bis 2001 | 12 Wochen |
| Reddy 2006 | RCT | I: 20 C: 20 | Gabapentin | Placebo | USA; 2002 bis 2004 | 12 Wochen |
| <p>a. keine Angaben zur Zuordnung auf die Gruppen. b. Die Studie stellt mehrere relevante Vergleiche dar. c. keine Angaben zur Randomisierung; Anzahl an Personen zu Behandlungsbeginn: I₁: 174, I₂: 181, C: 177. d. Die Interventionsgruppen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Dosierung. e. Laut originärem Registereintrag sollte der primäre Endpunkt nach 24 Wochen erhoben werden, Auswertungen liegen nur für Woche 4 und 12 vor.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; ER: verzögerte Freigabe; I: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Personen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | |

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

| Phase Studie | Prüfintervention | Vergleichsintervention |
|------------------------------|--|-------------------------------------|
| Postmenopause | | |
| Agarwal 2014 | Gabapentin 900 mg <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> ▪ 300 mg (1-1-1) | Placebo^a |
| | Beide Gruppen: Kalzium <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> ▪ 500 mg/Tag | |
| Agarwal 2015 | Gabapentin 900 mg <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> ▪ Tag 1–7: 300 mg (0-0-1) ▪ Ab Tag 7: 300 mg (1-1-1) | keine zusätzliche Behandlung |
| | Beide Gruppen: Kalzium <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> ▪ 500 mg/Tag | |
| Butt 2008 | Gabapentin 900 mg <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> ▪ Tag 1: 300 mg (0-0-1) ▪ Tag 2–3: 300 mg (1-0-1) ▪ Ab Tag 3: 300 mg (1-1-1) | Placebo^a |
| Peri- / Postmenopause | | |
| BREEZE 1 ^b | I₁: Gabapentin-ER 1200 mg <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> ▪ 600 mg (0-0-2) | Placebo^a |
| | I₂: Gabapentin-ER 1800 mg <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> ▪ 600 mg (1-0-2) | |

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

| Phase Studie | Prüfintervention | Vergleichsintervention |
|--------------------------|---|---|
| BREEZE 2 ^b | <p>I₁: Gabapentin-ER 1200 mg</p> <p><u>Dosierung und Darreichungsform:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 600 mg (0-0-2) <p>I₂: Gabapentin-ER 1800 mg</p> <p><u>Dosierung und Darreichungsform:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 600 mg (1-0-2) | Placebo^a |
| BREEZE 3 | <p>Gabapentin-ER 1800 mg</p> <p><u>Dosierung und Darreichungsform:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1–3: 600 mg (0-0-1) ▪ Tag 4–6: 1200 mg (0-0-1) ▪ Ab Tag 7: 1800 mg (600 mg-0-1200 mg) | Placebo^a |
| Cowles 2012 ^b | <p>I₁: Gabapentin 600–1800 mg</p> <p><u>Dosierung und Darreichungsform:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1–6: 600 mg (0-0-1) ▪ Woche 7–12: 1800 mg (600 mg-0-1200 mg) <p>I₂: Gabapentin 1200–2400 mg</p> <p><u>Dosierung und Darreichungsform:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1–6: 600 mg (1-0-1) ▪ Woche 7–12: 2400 mg (600 mg-0-1800 mg) <p>I₃: Gabapentin 1200–3000 mg</p> <p><u>Dosierung und Darreichungsform:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1–6: 1200 mg (0-0-1) ▪ Woche 7–12: 3000 mg (1200 mg-0-1800 mg) | <p>Placebo</p> <p><u>Dosierung und Darreichungsform:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. |
| Guttuso 2003 | <p>Gabapentin 900 mg</p> <p><u>Dosierung und Darreichungsform:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1–3: 300 mg (0-0-1) ▪ Tag 4–6: 300 mg (1-0-1) ▪ Ab Tag 7: 300 mg (1-1-1) | Placebo^a |

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

| Phase Studie | Prüfintervention | Vergleichsintervention |
|--|---|-------------------------------|
| Reddy 2006 | Gabapentin 2400 mg <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> <ul style="list-style-type: none">▪ Tag 1–12: 400 mg (0-0-1) bis 400 mg (2-2-2)▪ ab Tag 13: 400 mg (2-2-2) | Placebo^a |
| a. Die Placebo-Gabe erfolgte in analoger Umsetzung zur Prüfintervention. b. Die Studie stellt mehrere relevante Vergleiche dar. | | |
| ER: verzögerte Freigabe; I: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angabe | | |

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

| Phase Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|----------------------|--|---|
| Postmenopause | | |
| Agarwal 2014 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Postmenopause: <ul style="list-style-type: none"> ▫ natürliche Menopause ▫ Amenorrhö seit ≥ 1 Jahr und FSH-Wert > 40 mIE/ml ▪ Alter: 45–55 Jahre ▪ keine Beckenerkrankung ▪ Pap-Abstrich ohne Befund ▪ Hitzewallungen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ asymptomatisch ▪ abnorme Ergebnisse beim Gebärmutterhals-Screening ▪ HRT innerhalb der letzten 6 Monate ▪ Nieren- oder Lebererkrankungen |
| Agarwal 2015 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Postmenopause: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Amenorrhö seit ≥ 1 Jahr und FSH-Wert ≥ 40 mIE/ml ▪ Alter: 45–55 Jahre ▪ Pap-Abstrich ohne Befund ▪ psychosomatische und sexuelle Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Schlaflosigkeit ▫ Müdigkeit ▫ Depression ▫ Reizbarkeit ▫ Nervosität ▫ Vaginitis ▫ Dyspareunie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ asymptomatisch ▪ auffällige Screening-Untersuchungen ▪ HRT oder Behandlung mit Antidepressiva innerhalb der letzten 6 Monate ▪ Nieren- oder Lebererkrankungen |
| Butt 2008 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Postmenopause: <ul style="list-style-type: none"> ▫ natürliche Menopause ▫ Amenorrhö seit ≥ 1 Jahr ▪ Alter: 45–65 Jahre ▪ ≥ 14 Hitzewallungen/Woche | <ul style="list-style-type: none"> ▪ bilaterale Oophorektomie ▪ Serumkreatininspiegel $>$ Labornormalbereich ▪ Kreatinin-Clearance < 30 ml /min ▪ Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ HRT ▫ Tamoxifen ▫ Raloxifen ▫ SSRI ▫ SSNRI ▫ Antiepileptika ▪ aktuelle oder geplante antineoplastische Therapie oder Strahlentherapie ▪ neurologische Erkrankung ▪ Hypothalamusdysfunktion ▪ bekannte Überempfindlichkeit gegen Gabapentin und seine Bestandteile |

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

| Phase Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|------------------------------|---|---|
| Peri- / Postmenopause | | |
| BREEZE 1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peri- / Postmenopause: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Amenorrhö seit ≥ 1 Jahr oder ▫ Amenorrhö seit 6–12 Monaten und FSH-Wert > 40 mIE/ml oder ▫ bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie vor ≥ 6 Wochen ▪ Alter: 18–70 Jahre ▪ ≥ 7 moderate bis schwere Hitzewallungen/Tag oder ≥ 50 moderate bis schwere Hitzewallungen/Woche begleitet von Schweißausbrüchen seit ≥ 30 Tagen ▪ Bereitschaft, die folgenden Produkte abzusetzen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vaginale hormonelle Produkte ▫ transdermale oder orale Östrogene oder Östrogen/Gestagen-Kombinationen ▫ intrauterine Progestagene ▫ Gestagenimplantate ▫ injizierbare Östrogene ▫ topische Progesteroncreme ▪ bei Antidepressivaeinnahme: keine Dosisänderung im letzten Monat ▪ Bei einer etwaigen Gabapentineinnahme musste Gabapentin abgesetzt werden gefolgt von einer 7-tägigen Auswaschphase und anschließender Rückkehr der Hitzewallungen. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung innerhalb von 2 Monaten vor Studienbeginn mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten ▫ Antiöstrogenen ▫ Aromatasehemmern ▪ Behandlung innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Östrogenpellets ▫ injizierbaren Progestagenen ▪ ausschließlich nächtliche Hitzewallungen oder Arbeit regelmäßig in Nachtschichten ▪ Behandlung mit Gabapentin aufgrund von Hitzewallungen oder anderer Indikationen ▪ vorherige dosislimitierende unerwünschte Ereignisse, die eine Titration von Gabapentin auf eine wirksame Dosis verhindern ▪ Überempfindlichkeit gegen Gabapentin ▪ immungeschwächter Zustand ▪ bösartige Erkrankung (außer Basalzellkarzinom) in den letzten 2 Jahren ▪ Magenverkleinerung ▪ Erkrankung an: <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerem chronischem Durchfall ▫ chronischer Verstopfung ▫ unkontrolliertem Reizdarmsyndrom ▫ unkontrollierten entzündlichen Darmerkrankungen ▪ unerklärlicher Gewichtsverlust ▪ klinisch signifikante abnorme chemische oder hämatologische Ergebnisse oder eine berechnete glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min ▪ Vorgeschichte von Drogenmissbrauch innerhalb ≤ 1 Jahr vor Studienbeginn ▪ Morphiumeinnahme ▪ Vorgeschichte von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ chronischer Hepatitis B, C ▫ humanem Immundefizienzvirus ▫ einer Hepatitis innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn |

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

| Phase Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|--------------|---|--|
| BREEZE 2 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peri- / Postmenopause: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Amenorrhö seit ≥ 1 Jahr oder ▫ Amenorrhö seit 6–12 Monate mit FSH-Werten > 40 mIE/ml oder ▫ bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie ≥ 6 Wochen ▪ Alter: 18–70 Jahre ▪ ≥ 7 moderate bis schwere Hitzewallungen/Tag oder ≥ 50 moderate bis schwere Hitzewallungen/Woche begleitet von Schweißausbrüchen seit ≥ 30 Tagen ▪ Bereitschaft, die folgenden Produkte abzusetzen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vaginale hormonelle Produkte ▫ transdermale oder orale Östrogen- oder Östrogen/Gestagen-Kombinationen ▫ intrauterine Progestagene ▫ Gestagenimplantate ▫ injizierbare Östrogene ▫ topische Progesteroncreme ▪ bei Antidepressivaeinnahme keine Dosisänderung im letzten Monat ▪ Bei einer etwaigen Gabapentineinnahme musste Gabapentin abgesetzt werden gefolgt von einer 7-tägigen Auswaschphase und anschließender Rückkehr der Hitzewallungen. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung innerhalb von 2 Monaten vor Studienbeginn mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten ▫ Antiöstrogenen ▫ Aromatasehemmern ▪ Behandlung innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Östrogenpellets ▫ Injizierbaren Progestagenen ▪ ausschließlich nächtliche Hitzewallungen oder Arbeit regelmäßig in Nachtschichten ▪ Behandlung mit Gabapentin aufgrund von Hitzewallungen oder anderer Indikationen ▪ vorherige dosislimitierender unerwünschte Ereignisse, die eine Titration von Gabapentin auf eine wirksame Dosis verhindern ▪ Überempfindlichkeit gegen Gabapentin ▪ immungeschwächter Zustand ▪ bösartige Erkrankung (außer Basalzellkarzinom) in den letzten 2 Jahren ▪ Magenverkleinerung ▪ Erkrankung an: <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerem chronischem Durchfall ▫ chronischer Verstopfung ▫ unkontrolliertem Reizdarmsyndrom ▫ unkontrollierten entzündlichen Darmerkrankungen ▪ unerklärlicher Gewichtsverlust ▪ klinisch signifikante abnorme chemische oder hämatologische Ergebnisse oder eine berechnete glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml / min ▪ Vorgeschichte von Drogenmissbrauch innerhalb ≤ 1 Jahres vor Studienbeginn ▪ Morphiumeinnahme ▪ Vorgeschichte von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ chronischer Hepatitis B, C ▫ humanem Immundefizienzvirus ▫ einer Hepatitis innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn |

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

| Phase Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|--------------|--|---|
| BREEZE 3 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peri- / Postmenopause: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Amenorrhö seit ≥ 1 Jahr oder <ul style="list-style-type: none"> ▫ Amenorrhö seit 6–12 Monaten und FSH-Wert > 40 mIE/ml oder <ul style="list-style-type: none"> ▫ bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie vor ≥ 6 Wochen ▪ Alter: k. A. ▪ ≥ 7 moderate bis schwere Hitzewallungen/Tag während eines 14-tägigen Baseline-Zeitraums ▪ Verwendung von HRT zur Behandlung vasomotorischer Symptome mussten wie folgt vor dem Baseline-Zeitpunkt abgesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vaginale HRT: 1 Woche ▫ transdermale HRT: 4 Wochen ▫ orale HRT: 8 Wochen ▪ bei Antidepressivaeinnahme: keine Dosisänderung im letzten Monat | <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktuelle Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ HRT ▫ Hormonagonisten ▫ Antiöstrogenen ▫ Aromatasehemmern ▪ Behandlung innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Östrogenpellets ▫ injizierbare Progestagenen ▪ Kreatinin-Gonadotropin-Releasing-Clearance < 60 ml/min ▪ Behandlung von Hitzewallungen ▪ Behandlung mit Gabapentin oder Pregabalin aufgrund anderer Indikationen ▪ jede schwerwiegende Erkrankung, die nach Ansicht der Forscher die Sicherheit der Teilnehmerin gefährden oder die Gültigkeit der Studienergebnisse beeinträchtigen würde ▪ Überempfindlichkeit gegen Gabapentin ▪ Krebserkrankung (außer Basalzellkarzinom) in den letzten 2 Jahren ▪ Magenverkleinerung ▪ Erkrankung an: <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerem chronischem Durchfall ▫ chronischer Verstopfung ▫ unkontrolliertem Reizdarmsyndrom ▪ unerklärlicher Gewichtsverlust ▪ Substanzmissbrauch im letzten Jahr |

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

| Phase Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|--------------|---|--|
| Cowles 2012 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peri- / Postmenopause: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Amenorrhö seit ≥ 1 Jahr oder ▫ Amenorrhö seit 6–12 Monaten und FSH-Wert > 40 mIE/ml oder ▫ bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie vor ≥ 6 Wochen ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ ≥ 7 moderate bis schwere vasomotorische Beschwerden/Tag oder ≥ 50 vasomotorische Beschwerden/Woche mit Schweißausbrüchen seit 7 Tagen während des Baseline-Zeitraums | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einnahme eines hormonhaltigen Medikaments innerhalb von 1 Woche bis 6 Monaten vor dem Screening ▪ ausschließlich nächtliche Hitzewallungen ▪ Behandlung innerhalb von 2 Monaten vor Studienbeginn mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (z. B. Leuprorelin, Goserelin) ▫ Antiöstrogenen (z. B. Tamoxifen, Toremifen, Fulvestrant) ▫ Aromatasehemmern (z. B. Anastrozol, Letrozol, Exemestan) ▪ geschätzte Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min ▪ Behandlung mit Gabapentin aufgrund anderer Erkrankungen ▪ Überempfindlichkeit gegen Gabapentin ▪ dosislimitierende Nebenwirkungen, die eine Titration von Gabapentin auf eine wirksame Dosis verhindern ▪ bösartige Erkrankung (außer Basalzellkarzinom) in den letzten 2 Jahren ▪ Magenverkleinerung ▪ Erkrankung im letzten Jahr an: <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerem chronischem Durchfall ▫ chronischer Verstopfung ▫ unkontrolliertem Reizdarmsyndrom ▫ aktiver entzündlicher Darmerkrankung ▪ unerklärlicher Gewichtsverlust ▪ Substanzmissbrauch im letzten Jahr ▪ abnorme Laborergebnisse, die vom Prüfarzt als klinisch bedeutsam erachtet wurden ▪ Morphin- oder Hydrocodoneinnahme |

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

| Phase Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|--------------|--|--|
| Guttuso 2003 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peri- / Postmenopause: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Amenorrhö seit ≥ 1 Jahr oder ▫ Amenorrhö seit 6–12 Monaten und FSH-Wert > 40 mIE/ml und Östrogenspiegel < 20 pg/ml oder ▫ bilaterale Oophorektomie vor ≥ 2 Monaten ▪ Alter: k. A. ▪ ≥ 7 Hitzewallungen/Tag begleitet von Schweißausbrüchen ▪ ≥ 1 Hitzewallung in 24 Stunden (tagsüber) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung innerhalb der letzten 2 Monate mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Östrogen ▫ Progesteron ▫ Leuprorelin ▫ Tamoxifen ▪ Dosisänderung von Raloxifen, Clonidin oder einer anderen antidepressiv wirkenden Therapie innerhalb des letzten Monats und Pläne zur Dosisänderung in Zukunft ▪ Therapie mit Kalziumkanalantagonisten oder Gabapentin innerhalb der letzten 2 Wochen ▪ vorherige allergische Reaktion auf Gabapentin ▪ geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min ▪ ≥ 50 % der Hitzewallungen standen mit dem Auftreten von Migräne oder der Einnahme bestimmter Nahrungsmittel oder Getränke in Zusammenhang |
| Reddy 2006 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peri- / Postmenopause: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bilaterale Salpingoophorektomie vor > 12 Monaten oder ▫ Amenorrhö > 6 Monate oder ▫ FSH-Wert > 30 mIE/ml ▪ Alter: 35–60 Jahre ▪ ≥ 50 moderate bis schwere Hitzewallungen / Woche seit ≥ 2 Monaten ▪ Fähigkeit, alle Aktivitäten des täglichen Lebens selbständig auszuführen und zuverlässige Dokumentation zu gewährleisten ▪ HRT und andere Medikamente zur Behandlung von Hitzewallungen wurden ≥ 1 Monat vor Studienbeginn abgesetzt | <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Aufzeichnung von Daten im Hitzewallungstagebuch für > 3 Tage während des 2-wöchigen Baseline-Zeitraums ▪ unfähig oder nicht willens, die erforderlichen Arztbesuche zu den angegebenen Zeiten während der Therapie wahrzunehmen ▪ Vorgeschichte von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Herzinfarkt, Schlaganfall und / oder Funktionsverlust ▫ tiefer Venenthrombose ▫ bösartigen Erkrankungen ▫ nicht diagnostizierten Vaginalblutungen ▫ chronischen Leber-, Gallenblasen-, Nieren-, Herz- oder endokrinen Erkrankungen |

FSH: Follikelstimulierendes Hormon; HRT: Hormonersatztherapie; IE: Internationale Einheit; k. A.: keine Angabe; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

| Phase Studie Gruppe | N ^a | Alter [Jahre] MW (SD) | Zeit seit letzter Blutung [Jahre] MW (SD) | Natürliche Menopause n (%) | Aktuelle HRT n (%) | Vorherige Kreberkrankung n (%) |
|---------------------------------|------------------|-----------------------------|--|----------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Postmenopause | | | | | | |
| Agarwal 2014 | | | | | | |
| Gabapentin 900 mg | 50 ^b | k. A. | k. A. | 50 (100) | 0 (0) | k. A. |
| Placebo | | | | | 0 (0) | |
| Agarwal 2015 | | | | | | |
| Gabapentin 900 mg | 25 | 46 (7) | 1 (1; 15) ^c | 15 (60) | 0 (0) | k. A. |
| keine zusätzliche Behandlung | 25 | 46 (7) | 2 (0,25; 8) ^c | 18 (72) | 0 (0) | k. A. |
| Butt 2008 | | | | | | |
| Gabapentin 900 mg | 99 | 56 (5) | 5,9 (5,6) | 99 (100) | 0 (0) | k. A. |
| Placebo | 98 | 57 (4) | 6,9 (6,5) | 98 (100) | 0 (0) | k. A. |
| Peri- / Postmenopause | | | | | | |
| BREEZE 1 | | | | | | |
| Gabapentin-ER 1200 mg | 174 ^d | 53 (5) | | | 0 (0) | |
| Gabapentin-ER 1800 mg | 181 ^d | 53 (7) | k. A. | k. A. | 0 (0) | k. A. |
| Placebo | 177 ^d | 53 (7) | | | 0 (0) | |
| BREEZE 2 | | | | | | |
| Gabapentin-ER 1200 mg | 186 ^d | 53 (7) | | | | |
| Gabapentin-ER 1800 mg | 190 | 54 (6) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Placebo | 183 | 53 (6) | | | | |
| BREEZE 3 | | | | | | |
| Gabapentin-ER 1800 mg | 299 ^e | 54 (6) | k. A. | 223 (75) | 0 (0) | k. A. |
| Placebo | 294 ^e | 54 (6) | | 220 (75) | 0 (0) | |
| Cowles 2012 | | | | | | |
| Gabapentin-ER 600–1800 mg | 27 ^f | 54 (7) | | | | |
| Gabapentin-ER 1200–2400 mg | 27 ^f | 55 (6) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Gabapentin-ER 1200–3000 mg | 27 ^f | 58 (7) | | | | |
| Placebo | 31 | k. A. | | | | |

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

| Phase Studie Gruppe | N ^a | Alter [Jahre] MW (SD) | Zeit seit letzter Blutung [Jahre] MW (SD) | Natürliche Menopause n (%) | Aktuelle HRT n (%) | Vorherige Kreberkrankung n (%) |
|---|----------------|-----------------------------|--|----------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Guttuso 2003 | | | | | | |
| Gabapentin 900 mg | 30 | 53 (4) | 5,7 (6,8) | 22 (73) | 0 (0) | k. A. |
| Placebo | 29 | 53 (3) | 3,7 (3,3) | 23 (79) | 0 (0) | |
| Reddy 2006 | | | | | | |
| Gabapentin 400– 2400 mg | 20 | 51 (4) | k. A. | k. A. | 0 (0) | k. A. |
| Placebo | 20 | 52 (4) | | | 0 (0) | |
| <p>a. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 %).</p> <p>b. keine Angaben zur Zuordnung auf die Gruppen</p> <p>c. Median (Minimum; Maximum). In der Publikation ist für die Vergleichsgruppe ein Wert von 3 Monaten als untere Grenze der Range angegeben. Dieser Wert erscheint nicht plausibel, da als Einschlusskriterium ein Mindestwert von 1 Jahr angegeben ist.</p> <p>d. Die Angaben beziehen sich nicht auf die randomisierten Personen, sondern auf die Personen, die eine Behandlung erhalten haben.</p> <p>e. Die Angaben beziehen sich nicht auf die randomisierten Personen, sondern auf die ITT-Population.</p> <p>f. Die Angaben beziehen sich nicht auf die randomisierten Personen, sondern auf die Personen, bei denen pharmakokinetische Daten vorlagen.</p> <p>ER: verzögerte Freigabe; HRT: Hormonersatztherapie; ITT: Intention to treat; 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 9 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. Zu dem kritischen Endpunkt urogenitales Syndrom der Menopause (GSM) wurden in keiner Studie verwertbare Daten berichtet. Zu den wichtigen Endpunkten Arthralgie und Burn-out-Syndrom lagen keine Daten vor.

Tabelle 7: Matrix der einbezogenen Endpunkte

| Studie | Kritische Endpunkte | | | | | Wichtige Endpunkte | | | |
|---|------------------------------------|---------------------|-------|---|-------------------------|--------------------|---|-----------------|------------------|
| | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Depressive Symptome | Angst | GSM (z. B. vaginale Trockenheit, Dyspareunie, Juckreiz) | Unerwünschte Ereignisse | Arthralgie | Vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) | Schlafstörungen | Burn-out-Syndrom |
| Postmenopause | | | | | | | | | |
| Agarwal 2014 | - | - | - | - | - | - | ● | - | - |
| Agarwal 2015 | - | - | - | - | ● | - | - | - | - |
| Butt 2008 | ● | - | - | - | ● | - | ● | - | - |
| Peri- / Postmenopause | | | | | | | | | |
| BREEZE 1 ^a | - | - | - | - | ● | - | ● | - | - |
| BREEZE 2 ^a | - | - | - | - | ● | - | ● | - | - |
| BREEZE 3 | - | ● | - | - | ● | - | ● | - | - |
| Cowles 2012 ^a | - | - | - | - | ● | - | - | - | - |
| Guttuso 2003 | - | - | ● | - | ● | - | - | ● | - |
| Reddy 2006 | - | - | - | - | ● | - | - | - | - |
| <p>●: Daten werden im Evidenzbericht dargestellt. -: Daten wurden für den Evidenzbericht nicht herangezogen oder in der Studie nicht berichtet. a. Die Studie stellt mehrere relevante Vergleiche dar. 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 Gabapentin vs. Placebo für den kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (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 – Gesamtscore [Skalenbereich: 1–8] – Interventionsende (4 Wochen) | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe. | | | | | | | | | |
| RCT; 1 [10] | nicht schwer-wiegend | nicht zutreffend | nicht schwer-wiegend | keiner entdeckt | nicht schwer-wiegend | 95; 98 | -0,40 [-0,73; -0,07] | - ^c | hoch |
| <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. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da Mittelwertdifferenz signifikant.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MENQOL: Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | | | | |

5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Gabapentin vs. Placebo für den kritischen Endpunkt depressive Symptome (binäre Daten)

| Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz | | | | | | Anzahl der Personen mit Ereignis / Anzahl der Personen | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------------------|--|----------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------|---|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirektheit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten [95 %-KI] | |
| Peri- / Postmenopause | | | | | | | | | | | |
| Personen mit Suizidgedanken (Columbia Suicide Rating Scale) – Nachbeobachtungszeitraum (28 Wochen seit Baseline) | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe. | | | | | | | | | | | |
| RCT; 1 [15] | schwer-wiegend ^d | nicht zutreffend | schwer-wiegend ^e | keiner entdeckt | sehr schwer-wiegend ^f | 1 / 300 ^g | 1 / 295 ^g | 0 | 0,98 [0,06; 15,79] | 0 [-2; 2] | sehr niedrig |
| <p>a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppe der berücksichtigten Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Personen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)</p> <p>b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar.</p> <p>e. Die Anzahl an Personen mit Suizidgedanken bildet nur einen Teilaspekt des Endpunkts ab.</p> <p>f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>g. Die Auswertungen beziehen sich auf die Sicherheitspopulation, welche alle randomisierten Teilnehmer, die die ihnen zugeteilte Studienmedikation erhielten, umfasste.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p> | | | | | | | | | | | |

5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Angst

Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Gabapentin vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Angst (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 | | | | | | | | | |
| POMS – Tension – Anxiety Subskala [Skalenbereich: 0–4] – Interventionsende (12 Wochen) | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe. | | | | | | | | | |
| RCT; 1 [19] | schwer- wiegend ^c | nicht zutreffend | schwer- wiegend ^d | keiner entdeckt | schwer- wiegend ^e | 30; 29 | -1,70 [-4,40; 1,00] | -0,32 [-0,84; 0,19] | 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. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>d. Das einzelne Subitem des POMS bildet die Komplexität des Endpunkts nicht vollständig ab.</p> <p>e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; POMS: Profile of Mood States; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | | | | |

5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse

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

| Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz | | | | | | Anzahl der Personen mit Ereignis / Anzahl der Personen | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b |
|---|-----------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|----------------------------|--|----------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------|---|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirektheit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten [95 %-KI] | |
| Postmenopause | | | | | | | | | | | |
| Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse – 4 – 24 Wochen nach Behandlungsbeginn (Metaanalyse: Abbildung 2) | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüflnterventionsgruppe. | | | | | | | | | | | |
| RCT; 2 [9,10] | nicht schwerwiegend ^d | nicht schwerwiegend | nicht schwerwiegend | keiner entdeckt | schwerwiegend ^e | 10 / 124 | 6 / 123 | 3 | 1,71 [0,60; 4,86] ^f | 3 [-3; 9] ^f | moderat |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – 4 – 24 Wochen nach Behandlungsbeginn (Metaanalyse: Abbildung 3) | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüflnterventionsgruppe. | | | | | | | | | | | |
| RCT; 2 [9,10] | nicht schwerwiegend ^d | nicht schwerwiegend | nicht schwerwiegend | keiner entdeckt | schwerwiegend ^g | 2 / 124 | 7 / 123 | 4 | 0,27 [0,06; 1,34] ^f | -4 [-9; 1] ^f | moderat |
| Alle Phasen | | | | | | | | | | | |
| Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse – 4 – 24 Wochen nach Behandlungsbeginn (Metaanalyse: Abbildung 2) | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüflnterventionsgruppe. | | | | | | | | | | | |
| RCT; 8 ^h [9,10,13-15,17,19,22] | schwerwiegend ⁱ | nicht schwerwiegend | nicht schwerwiegend | keiner entdeckt | nicht schwerwiegend | 154 / 1286 | 58 / 854 | 4 | 1,96 [1,35; 2,84] | 3 [1; 6] | moderat |

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

| Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz | | | | | | Anzahl der Personen mit Ereignis / Anzahl der Personen | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-----------------------------|---|----------|-------------------------------|-------------------|---------------------------|---|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirektheit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten [95 %-KI] | |
| | | | | | | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – 4 – 24 Wochen nach Behandlungsbeginn (Metaanalyse: Abbildung 3) | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe. | | | | | | | | | | | |
| RCT, 6 ^h [9,10,13-15,17] | schwer-wiegend ⁱ | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | keiner entdeckt | schwer-wiegend ^g | 18 / 1155 | 20 / 778 | 2 | 0,64 [0,26; 1,59] | -1 [-2; 1] | niedrig |
| <p>a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppen der berücksichtigten Studien (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Personen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)</p> <p>b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Es lag 1 Studie mit schwerwiegenden und eine 1 Studie mit nicht schwerwiegenden Studienlimitationen vor. Die Studie mit den nicht schwerwiegenden Studienlimitationen wurde als zentral für die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit angesehen. Die Studie mit den schwerwiegenden Studienlimitationen (die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar und die Studie war nicht verblindet) wies zusätzlich keine Ereignisse in beiden Gruppen auf.</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. Ergebnis aus Beta-Binomial-Modell</p> <p>g. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>h. 3 Studien enthalten mehrere relevante Studienarme, die gepoolt in die Berechnung des Effekts einfließen.</p> <p>i. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 2 Studien und die Verdeckung der Gruppenzuteilung in 5 Studien unklar.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p> | | | | | | | | | | | |

Gabapentin vs. Placebo
 Abbruch wegen UE, alle Zeitpunkte

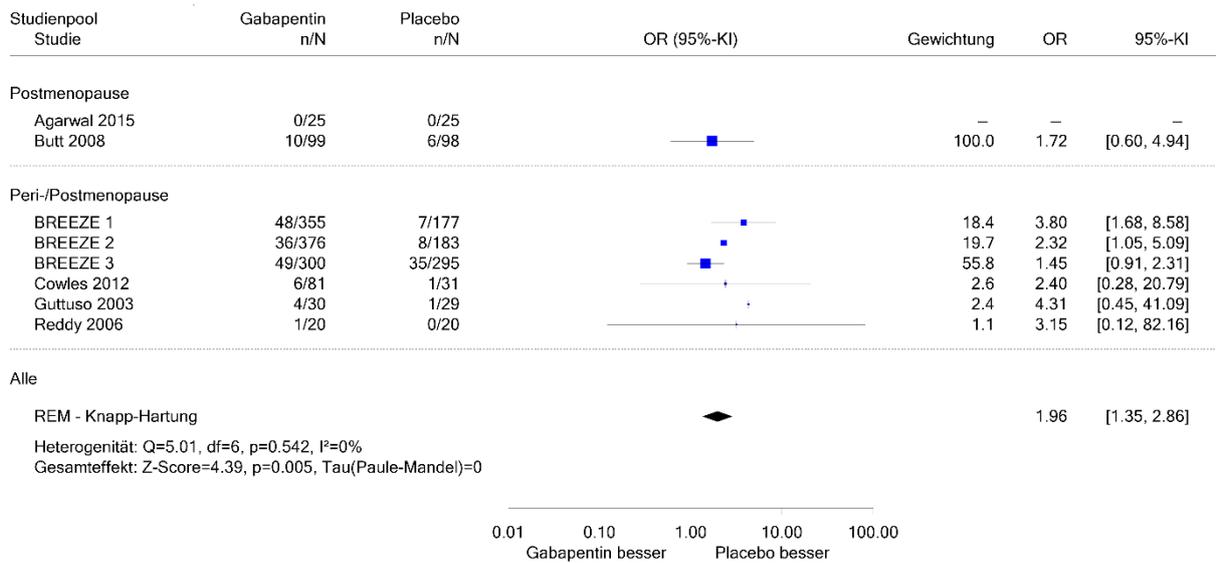


Abbildung 2: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Abbruch wegen UE, Gabapentin vs. Placebo, alle Zeitpunkte – Effektmaß: OR (Effektschätzung OR [95%-KI] für postmenopausale Frauen mithilfe eines Beta-Binomial-Modells: 1,71 [0,60; 4,86])

Gabapentin vs. Placebo
 SUE, alle Zeitpunkte

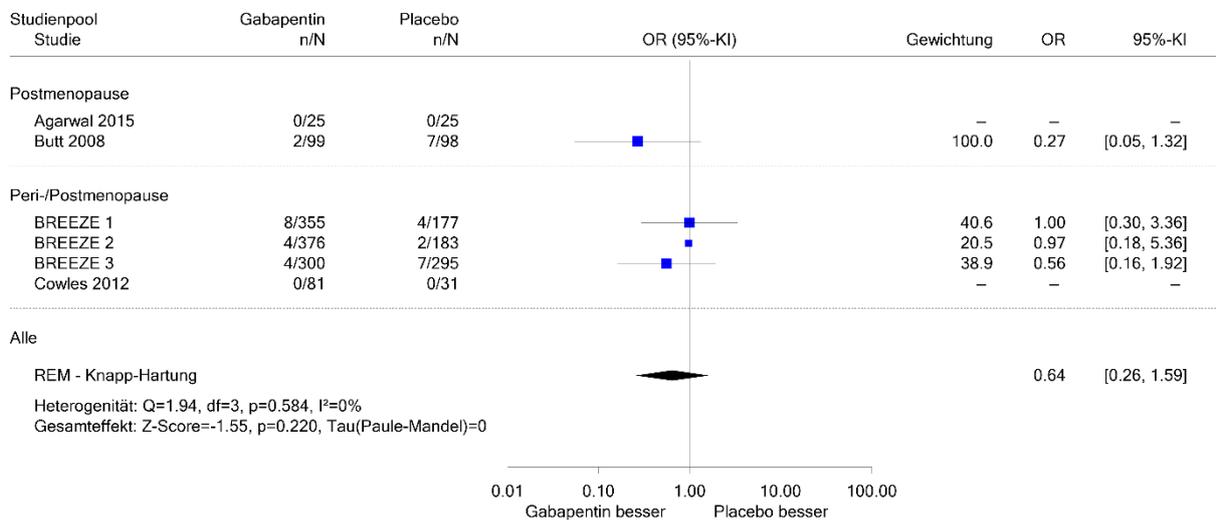


Abbildung 3: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – SUE, Gabapentin vs. Placebo, alle Zeitpunkte – Effektmaß: OR (Effektschätzung OR [95%-KI] für postmenopausale Frauen mithilfe eines Beta-Binomial-Modells: 0,27 [0,06; 1,34])

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

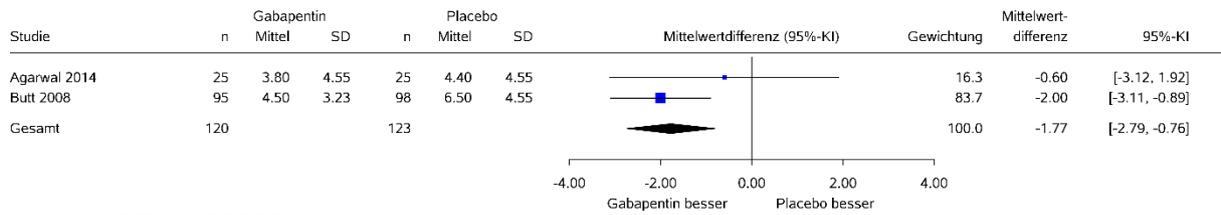
Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Gabapentin vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) (stetige Daten) (mehrsseitige Tabelle)

| Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz | | | | | | Anzahl der Personen I; C | Effekt | | Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a |
|---|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------|---|
| Studien- design; N | Studien- limitationen ^b | Inkonsistenz | Indirektheit | Publikations- bias | Fehlende Genauigkeit | | MWD [95 %-KI] | Hedges' g [95 %-KI] | |
| Postmenopause | | | | | | | | | |
| Anzahl Hitzewallungen pro Tag – 4 Wochen nach Behandlungsbeginn (Metaanalyse: Abbildung 4) | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe. | | | | | | | | | |
| RCT; 2 [8,10] | nicht schwer- wiegend ^c | nicht schwer- wiegend | nicht schwer- wiegend | keiner entdeckt | nicht schwer- wiegend | 120; 123 | -1,77 [-2,79; -0,76] | - ^d | hoch |
| Anzahl Hitzewallungen pro Tag – Interventionsende (24 Wochen) | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe. | | | | | | | | | |
| RCT; 1 [8] | sehr schwer- wiegend ^e | nicht zutreffend | nicht schwer- wiegend | keiner entdeckt | nicht schwer- wiegend | 50 | -1,30 [k. A.] ^f | - ^d | niedrig |
| Peri- / Postmenopause | | | | | | | | | |
| Anzahl moderat-schwerer Hitzewallungen pro Tag –12 Wochen nach Behandlungsbeginn (Metaanalyse: Abbildung 5) | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe. | | | | | | | | | |
| RCT; 3 [13-15] | sehr schwer- wiegend ^g | nicht schwer- wiegend | nicht schwer- wiegend | keiner entdeckt | nicht schwer- wiegend | 1030; 654 | -0,95 [-1,45; -0,46] | - ^d | niedrig |

Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Gabapentin vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) (stetige Daten) (mehrsseitige Tabelle)

| Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz | | | | | | Anzahl der Personen I; C | Effekt | | Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a |
|---|-----------------------------------|--------------|--------------|-------------------|----------------------|-----------------------------|------------------|------------------------|---|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^b | Inkonsistenz | Indirektheit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | | MWD [95 %-KI] | Hedges' g [95 %-KI] | |
| <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. Es lag 1 Studie mit sehr schwerwiegenden und 1 Studie mit nicht schwerwiegenden Studienlimitationen vor. Die Studie mit den nicht schwerwiegenden Studienlimitationen wurde als zentral für die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit angesehen. Bei der Studie mit sehr schwerwiegenden Studienlimitationen fehlten Angaben zur Aufteilung der Studienpopulation auf die Gruppen sowie Angaben zur Streuung. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in dieser Studie unklar und die Verblindung war nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>d. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da MWD signifikant.</p> <p>e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Studie war nicht verblindet. Es gab sonstige Aspekte des Verzerrungspotenzials in Agarwal 2014 [8] (keine Angabe zur Streuung und zur Aufteilung der Population auf die Gruppen sowie lückenhafte Angaben zu statistischen Verfahren).</p> <p>f. $p = 0,005$; Testverfahren unbekannt</p> <p>g. Bei 2 Studien waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar. Bei allen Studien war die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar. Die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | | | | |

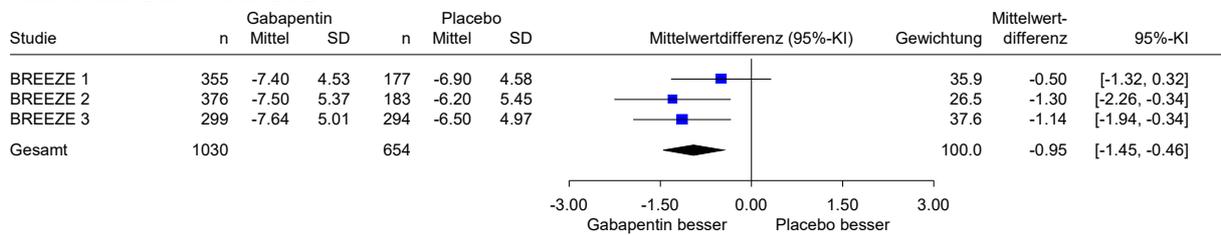
Gabapentin vs. Placebo
 Anzahl Hitzewallungen pro Tag - 4 Wochen
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.99$, $df=1$, $p=0.319$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-3.42, $p<0.001$

Abbildung 4: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) – Anzahl Hitzewallungen pro Tag, Gabapentin vs. Placebo, 4 Wochen nach Behandlungsbeginn – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

Gabapentin vs. Placebo
 Anzahl moderat-schwerer Hitzewallungen pro Tag - 12 Wochen
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.87$, $df=2$, $p=0.393$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-3.78, $p<0.001$

Abbildung 5: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) – Anzahl moderat-schwerer Hitzewallungen pro Tag, Gabapentin vs. Placebo, 12 Wochen nach Behandlungsbeginn – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

5.4.6 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Schlafstörungen

Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Gabapentin vs. Placebo 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 | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | | MWD [95 %-KI] | Hedges' g [95 %-KI] | |
| Peri- / Postmenopause | | | | | | | | | |
| PSQI – Gesamtscore [Skalenbereich: 0–21] – Interventionsende (12 Wochen) | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe. | | | | | | | | | |
| RCT; 1 [20] | nicht schwer-wiegend | nicht zutreffend | nicht schwer-wiegend | keiner entdeckt | schwer-wiegend ^c | 30; 29 | -1,63 [-3,37; 0,12] | -0,47 [-0,99; 0,05] | 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. 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; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; 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 Gabapentin oder Pregabalin im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder keiner zusätzlichen Behandlung bei symptomatischen Frauen in der Peri- / Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen wurden insgesamt 9 Studien zur Behandlung mit Gabapentin identifiziert. In diesen waren verwertbare Daten zu 4 kritischen und 2 wichtigen Endpunkten enthalten. Zu dem kritischen Endpunkt GSM (z. B. vaginale Trockenheit, Dyspareunie, Juckreiz) wurden in keiner Studie verwertbare Daten berichtet. Zu den wichtigen Endpunkten Arthralgie und Burn-out-Syndrom lagen keine Daten vor. Zum Wirkstoff Pregabalin wurden keine Studien eingeschlossen.

Für den kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde 1 RCT identifiziert. Bezogen auf die subjektive Beeinträchtigung im täglichen Leben durch typische Symptome des Klimakteriums zeigte sich bei hoher Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen in der Postmenopause unter Verwendung des MENQOL – Gesamtscores [Skalenbereich: 1 bis 8] ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Gabapentin gegenüber einer Behandlung mit Placebo zum Interventionsende nach 4 Wochen (-0,40 [-0,73; -0,07]).

Für den kritischen Endpunkt depressive Symptome wurde 1 RCT identifiziert. Bezogen auf Suizidgedanken zeigte sich bei sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz in der Studienpopulation, die nicht eindeutig der Peri- oder Postmenopause zugeordnet werden konnte, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Gabapentin und einer Behandlung mit Placebo zum Nachbeobachtungszeitraum nach 28 Wochen seit Baseline.

Für den kritischen Endpunkt Angst wurde 1 RCT identifiziert. Bezogen auf die Subskala Tension – Anxiety des Profile of Mood States zeigte sich bei sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz in der Studienpopulation, die nicht eindeutig der Peri- oder Postmenopause zugeordnet werden konnte, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Gabapentin und einer Behandlung mit Placebo zum Interventionsende nach 12 Wochen.

Für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden insgesamt 8 RCTs identifiziert. Bezogen auf die Operationalisierung Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (2 RCTs) zeigte sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen in der Postmenopause kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Gabapentin und einer Behandlung mit Placebo 4 Wochen nach Behandlungsbeginn. Bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz zeigte sich über alle Phasen des Klimakteriums und alle Zeitpunkte (4 bis 24 Wochen nach Behandlungsbeginn) ein statistisch signifikanter Nachteil einer

Behandlung mit Gabapentin gegenüber einer Behandlung mit Placebo (8 RCTs). Bezogen auf die Operationalisierung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen in der Postmenopause (2 RCTs) 4 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen über alle Phasen des Klimakteriums (6 RCTs) über alle Zeitpunkte (4 bis 24 Wochen nach Behandlungsbeginn) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Gabapentin und einer Behandlung mit Placebo.

Für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) wurden insgesamt 5 RCTs identifiziert. Bezogen auf die Anzahl der Hitzewallungen pro Tag zeigte sich bei hoher Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen in der Postmenopause ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Gabapentin gegenüber einer Behandlung mit Placebo 4 Wochen nach Behandlungsbeginn (2 RCTs). Zum Interventionsende nach 24 Wochen zeigte sich bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen in der Postmenopause ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Gabapentin gegenüber einer Behandlung mit Placebo (1 RCT). Bezogen auf die Anzahl moderater und schwerer Hitzewallungen pro Tag zeigte sich bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz in der Studienpopulation, die nicht eindeutig der Peri- oder Postmenopause zugeordnet werden konnte, ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Gabapentin gegenüber der Behandlung mit Placebo 12 Wochen nach Behandlungsbeginn (3 RCTs).

Für den wichtigen Endpunkt Schlafstörungen wurde 1 RCT identifiziert. Bezogen auf die subjektive Schlafqualität zeigte sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen, die nicht eindeutig der Peri- oder Postmenopause zugeordnet werden konnten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Gabapentin und einer Behandlung mit Placebo zum Interventionsende nach 12 Wochen.

6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen

3 der 9 RCTs untersuchten Frauen in der Postmenopause. 6 RCTs untersuchten Frauen, die nicht eindeutig der Studienpopulation Peri- oder Postmenopause zugeordnet werden konnten. Es konnte keine Studie identifiziert werden, die Frauen in der Perimenopause untersucht.

Gabapentin und Pregabalin sind laut Fach- und Gebrauchsinformation, z. B. [24], sowie Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie in Deutschland [25] nicht für die Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden zugelassen. Die Evidenzdarstellung erfolgte auf expliziten Wunsch der Leitliniengruppe.

In den berücksichtigten Studien wurde Gabapentin sowohl mit sofortiger als auch mit verzögerter Freigabe sowie in unterschiedlichen Dosierungen und Anwendungsdauern

verwendet. Die Dosierung in den Studien lag zwischen 900 mg und 3000 mg pro Tag und die Anwendungsdauer zwischen 4 Wochen und 6 Monaten. Für Metaanalysen wurden teilweise unterschiedliche Dosierungen oder Zeitpunkte zusammengefasst. Es sind keine mittel- bis langfristige Aussagen möglich, da die Studiendauer max. 24 Wochen betrug.

Die Operationalisierung Anzahl an Personen mit Suizidgedanken bildet nur einen Teilaspekt des kritischen Endpunkts depressive Symptome ab.

Statistisch signifikante Vorteile zeigten sich bei einer Behandlung von Frauen in der Postmenopause mit Gabapentin gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Bezug auf den kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. in Bezug auf den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden. Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Nachteil für Frauen über alle Phasen des Klimakteriums in Bezug auf den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse, operationalisiert als Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse.

In mehreren Studien (z. B. [13-15]) war eine Reduktion der Symptome (Anzahl der moderaten und schweren Hitzewallungen) sowohl in der Interventions- als auch Vergleichsgruppe sichtbar. Beispielsweise zeigte sich in der BREEZE 3-Studie, dass die Anzahl moderater und schwerer Hitzewallungen pro Tag zum Interventionsende nach 24 Wochen in der Interventionsgruppe um durchschnittlich 8,99 reduziert werden konnte gegenüber dem Baselinewert von 11,8. Gleichzeitig zeigte sich aber auch in der Vergleichsgruppe eine durchschnittliche Reduktion moderater und schwerer Hitzewallungen von 7,91 im Vergleich zum Baselinewert von 12. Hierbei war allerdings unklar, ob sich die Frauen mehrheitlich in der Peri- oder Postmenopause befinden.

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. Agarwal N, Singh S, Kriplani A et al. Evaluation of gabapentin in management of hot flashes in postmenopausal women. Post reproductive health 2014; 20(1): 36-38. <https://doi.org/10.1177/1754045313518527>.
9. Agarwal N, Singh S, Kriplani A et al. Safety and efficacy of gabapentin in management of psychosomatic and sexual symptoms in postmenopausal women; A pilot study. Journal of Mid-life Health 2015; 6(1): 10-15. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.153605>.
10. Butt DA, Lock M, Lewis JE et al. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes; a randomized controlled trial. Menopause 2008; 15(2): 310-318. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3180dca175>.
11. Moineddin R, Butt DA, Tomlinson G, Beyene J. Identifying subpopulations for subgroup analysis in a longitudinal clinical trial. Contemp Clin Trials 2008; 29(6): 817-822. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2008.07.002>.

12. North Toronto Primary Care Research Network. Gabapentin for the Treatment of Hot Flashes in Menopausal Women; NCT00112138 [online]. 2011 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00112138>.
13. Depomed. Study of Gabapentin Extended Release (G-ER) in the Treatment of Vasomotor (Hot Flashes/Hot Flushes) Symptoms in Postmenopausal Women; NCT00755417 [online]. 2012 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00755417>.
14. Depomed. Study of Gabapentin Extended Release (G-ER) in the Treatment of Vasomotor (Hot Flashes/Hot Flushes) Symptoms in Postmenopausal Women; NCT00777023 [online]. 2012 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00777023>.
15. Pinkerton JV, Kagan R, Portman D et al. Phase 3 randomized controlled study of gastroretentive gabapentin for the treatment of moderate-to-severe hot flashes in menopause. *Menopause* 2014; 21(6): 567-573. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a7c073>.
16. Depomed. Breeze3: Study of Gabapentin Extended Release in the Treatment of Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) in Postmenopausal Women [online]. 2020 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01080300>.
17. Cowles VE, Gordi T, Hou SY. Steady-state pharmacokinetics of gabapentin after administration of a novel gastroretentive extended-release formulation in postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Clin Drug Investig* 2012; 32(9): 593-601. <https://doi.org/10.1007/bf03261914>.
18. Depomed. Study of Gabapentin Extended Release (G-ER) in the Treatment of Vasomotor (Hot Flashes/Hot Flushes) Symptoms in Postmenopausal Women; NCT00511953 [online]. 2011 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00511953>.
19. Guttuso T, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women; a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101(2): 337-345. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02712-6](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02712-6).
20. Yurcheshen ME, Guttuso T, McDermott M et al. Effects of gabapentin on sleep in menopausal women with hot flashes as measured by a Pittsburgh Sleep Quality Index factor scoring model. *J Womens Health* 2009; 18(9): 1355-1360. <https://doi.org/10.1089/jwh.2008.1257>.
21. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes; an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27(17): 2831-2837. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.19.6253>.
22. Reddy SY, Warner H, Guttuso T et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes; a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108(1): 41-48. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000222383.43913.ed>.

23. University of Rochester. Gabapentin Versus Estrogen for the Treatment of Hot Flashes; NCT00276081 [online]. 2006 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00276081>.
24. AbZ Pharm. Gabapentin AbZ 100 mg/300 mg/400 mg Hartkapseln [online]. 01.2024 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2024 [Zugriff: 27.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-973/AM-RL-VI-Off-label-2024-12-31.pdf>.
26. 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.
27. 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. Cheng YS, Tseng PT, Wu MK et al. Pharmacologic and hormonal treatments for menopausal sleep disturbances: A network meta-analysis of 43 randomized controlled trials and 32,271 menopausal women. *Sleep Med Rev* 2021; 57: 101469.
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101469>.
2. Shan D, Zou L, Liu X et al. Efficacy and safety of gabapentin and pregabalin in patients with vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222(6): 564-579.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.011>.
3. Yoon SH, Lee JY, Lee C et al. Gabapentin for the treatment of hot flashes in menopause: a meta-analysis. *Menopause* 2020; 27(4): 485-493.
<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001491>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen

Nicht E1

1. Lavigne JE, Heckler C, Mathews JL et al. A randomized, controlled, double-blinded clinical trial of gabapentin 300 versus 900 mg versus placebo for anxiety symptoms in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136(2): 479-486. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2251-x>.
2. Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 641-647. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.24.5647>.
3. Mao JJ, Bowman MA, Xie SX et al. Electroacupuncture Versus Gabapentin for Hot Flashes Among Breast Cancer Survivors; A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(31): 3615-3620. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.60.9412>.

Nicht E5

1. High-dose gabapentin = estrogen for hot flashes. *J Fam Pract* 2006; 55(10): 846.
2. Haines C, Harwood MI. Gabapentin helpful for hot flashes in postmenopausal women. *J Fam Pract* 2003; 52(7): 513-514.

Nicht E7

1. Agarwal N, Singh S, Kriplani A et al. Role of gabapentin in treatment of hot flashes in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 119: S267.
2. Bunyaratavej N, Songpatanasilp T. Application of Gabapentin in Thai women with menopausal syndrome. *Journal of the medical association of thailand* 2005; 88(Suppl 5): S21-23.

3. Butt DA, Lock M, Lewis JE et al. Effectiveness of Gabapentin for the treatment of hot flashes in postmenopausal women; a randomized controlled trial. *Menopause (New York, NY)* 2006; 13(6): 985.
4. Loprinzi CL. Erratum to: Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1808. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.29.0171>.
5. Loprinzi CL, Qin R, Stella PJ, Burger KM. Pregabalin for hot flashes in women; NCCTG trial N07C1. *J Clin Oncol* 2009; 27(15S Part I): 486.

8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen

Keine verwertbaren Daten zur ausgewählten Operationalisierung bzw. Auswertung verfügbar

1. Jundishapour Medical University. Randomized placebo controlled clinical trial of the efficacy of Gabapentin on flushing in menopausal women [online]. 2013 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://irct.behdasht.gov.ir/trial/138>.
2. Saadati N, Mohammadjafari R, Natanj S, Abedi P. The effect of gabapentin on intensity and duration of hot flashes in postmenopausal women; a randomized controlled trial. *Global Journal of Health Science* 2013; 5(6): 126-130. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v5n6p126>.

Anhang A Kriterien des Verzerrungspotenzials

Tabelle 14: 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 |
|-------------------------|---|---------------------------------|-------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Postmenopause | | | | | | |
| Butt 2008 | ja | ja | ja | ja | unklar | ja |
| ITT: Intention to treat | | | | | | |

Tabelle 15: 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 |
|------------------------------|---|---------------------------------|-------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Peri- / Postmenopause | | | | | | |
| BREEZE 3 | ja | unklar | ja | ja | ja | ja |
| ITT: Intention to treat | | | | | | |

Tabelle 16: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt Angst

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte |
|------------------------------|---|---------------------------------|-------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Peri- / Postmenopause | | | | | | |
| Guttuso 2003 | ja | ja | ja | nein | unklar | ja |
| ITT: Intention to treat | | | | | | |

Tabelle 17: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte |
|---|---|---------------------------------|-------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Postmenopause | | | | | | |
| Agarwal 2015 ^a | ja | unklar | nein | ja | unklar | ja |
| Butt 2008 ^a | ja | ja | ja | ja | unklar | ja |
| Peri- / Postmenopause | | | | | | |
| BREEZE 1 ^{a, b} | unklar | unklar | unklar | unklar | ja | ja |
| BREEZE 2 ^{a, b} | unklar | unklar | unklar | ja | ja | ja |
| BREEZE 3 ^a | ja | unklar | ja | ja | ja | ja |
| Guttuso 2003 | ja | ja | ja | ja | unklar | ja |
| Cowles 2012 ^{a, b} | ja | unklar | unklar | unklar | unklar | ja |
| Reddy 2006 | ja | ja | unklar | ja | unklar | ja |
| a. identische Bewertung für beide Operationalisierungen b. identische Bewertung für alle relevanten Studienarme bzw. Vergleiche ITT: Intention to treat | | | | | | |

Tabelle 18: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte |
|---|---|---------------------------------|-------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Postmenopause | | | | | | |
| Agarwal 2014 ^a | unklar | unklar | nein | unklar | unklar | nein ^b |
| Butt 2008 | ja | ja | ja | ja | unklar | ja |
| Peri- / Postmenopause | | | | | | |
| BREEZE 1 ^c | unklar | unklar | unklar | unklar | nein | ja |
| BREEZE 2 ^c | unklar | unklar | unklar | ja | ja | ja |
| BREEZE 3 | ja | unklar | ja | unklar | nein | ja |
| a. identische Bewertung für alle berücksichtigten Beobachtungszeitpunkte b. Keine Angabe zur Streuung und zur Aufteilung der Population auf die Gruppen. Lückenhafte Angaben zu statistischen Verfahren. c. identische Bewertung für alle relevanten Studienarme bzw. Vergleiche ITT: Intention to treat | | | | | | |

Tabelle 19: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt Schlafstörungen

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte |
|------------------------------|---|---------------------------------|-------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Peri- / Postmenopause | | | | | | |
| Guttuso 2003 | ja | ja | ja | ja | unklar | ja |
| ITT: Intention to treat | | | | | | |

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 14, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [26] – 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 | (gabapentin* or pregabalin*).mp. |
| 7 | Cochrane database of systematic reviews.jn. |
| 8 | (search or MEDLINE or systematic review).tw. |
| 9 | (meta analysis or systematic review).pt. |
| 10 | or/7-9 |
| 11 | 10 not (exp animals/ not humans.sh.) |
| 12 | and/5-6,11 |
| 13 | 12 and (english or german or multilingual or undetermined).lg. |
| 14 | ..l/ 13 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 | gabapentin* OR pregabalin* |
| 7 | #6 AND #5 |

| # | Searches |
|---|-----------------------|
| 8 | (*) FROM 2019 TO 2024 |
| 9 | #8 AND #7 |

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 26, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [27] – 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 | (gabapentin* or pregabalin*).mp. |
| 7 | exp Randomized controlled Trial/ |
| 8 | controlled clinical trial.pt. |
| 9 | (randomized or placebo or randomly).ab. |
| 10 | clinical trials as topic.sh. |
| 11 | trial.ti. |
| 12 | or/7-11 |
| 13 | exp animals/ not humans.sh. |
| 14 | 12 not 13 |
| 15 | and/5-6,14 |
| 16 | (animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ |
| 17 | hi.fs. or case report.mp. |
| 18 | or/16-17 |
| 19 | 15 not 18 |
| 20 | 19 and (english or german or multilingual or undetermined).lg. |
| 21 | remove duplicates from 20 |

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 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 | gabapentin* OR pregabalin* |
| #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/disease] AND (gabapentin OR CI-945 OR DM-1796 OR pregabalin OR CL-1008) [Other terms] 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 |