

Das prämenstruelle Syndrom und Blutungsstörungen

Stellenwert von *Vitex agnus-castus* in der Therapie

Das prämenstruelle Syndrom und menstruelle Zyklusstörungen betreffen einen Grossteil der jungen Frauen, sind aber ätiologisch nicht ganz geklärt. Der Artikel fasst den aktuellen Stand über Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit *Vitex agnus-castus* anhand klinischer Studien zusammen und gibt eine Bewertung zur Indikation.

ROGER ELTBOGEN

Im Verlauf des physiologischen Zyklus treten bei vielen Frauen Symptome des prämenstruellen Syndroms (PMS) auf. Diese umfassen Brustspannen, Blähungen, Nausea, Kopfschmerzen und psychische Veränderungen. Meist sind die Beschwerden nicht sehr stark und beeinträchtigen den Alltag wenig. In 20 bis 40% der Fälle sind die Symptome aber so ausgeprägt, dass diese einen Krankheitswert darstellen. Typischerweise beginnen die Veränderungen in der zweiten Zyklushälfte und sistieren mit Eintreten der Periodenblutung (1–4).

Menstruelle Zyklusstörungen (menstrual cycle irregularities; MCI) sind ebenso weitverbreitet (5). Die Prävalenz von MCI liegt bei jungen Frauen bei 20% (6).

Die effektiven Ursachen sind weiterhin ungeklärt. Man postuliert eine veränderte Regulation von Hormonen und Neurotransmittern wie Serotonin und Dopamin. Die Mastodynie könnte in Zusammenhang mit einer latenten Hyperprolaktinämie stehen.

Vitex agnus-castus

Der Mönchspfeffer (Synonym: Keuschlammfrüchte) besteht aus den reifen, getrockneten Früchten von *Vitex agnus-castus* (VAC), einem im Mittelmeergebiet beheimateten Strauch der Familie der Eisenkrautgewächse (Abbildung 1). Die Früchte riechen aromatisch und schmecken scharf, etwas pfefferartig.

Als Inhaltstoffe findet man 0,5% ätherisches Öl, ferner als charakteristische Verbindungen die Iridoidglykoside Agnusid und Aucubin. Des Weiteren sind bitykliche Terpene, lipophile Flavonoide und Casticin vorhanden.

Mit experimentellen Untersuchungen, in vitro und am Tier, wurde für den VAC-Extrakt eine prolaktin-inhibitorische Aktivität aufgezeigt. Dabei soll es sich um eine dopaminerge Wirkung infolge selektiver Stimulation von Dopaminrezeptoren (D2-Typ) handeln (7). Diese wurde in der Monografie der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCO) bestätigt (12); hier wird dokumentiert, dass der Extrakt

- eine prolaktin-inhibitorische Aktivität besitzt, bei der es sich um eine dopaminerge Wirkung infolge selektiver Stimulation von Dopaminrezeptoren (D2-Typ) handelt
- den lutealen Progesteronspiegel im Serum steigert und
- die Beta-Endorphinkonzentration beeinflusst.

Die Therapie bei PMS

Die Wirkung des VAC-Extrakts bei PMS, Mastalgie und MCI wird schon seit den späten 1950er Jahren bis heute in offenen klinischen Studien untersucht. Bei 60 bis 80% der mit VAC-Extrakt behandelten Frauen wurde eine vollständige Remission oder eine deutliche Besserung der Symptome festgestellt (8, 9).

Merkmale

- **Vitex agnus-castus ist das einzige Medikament** für die spezifische Indikation prämenstruelles Syndrom (PMS), welches in randomisierten, plazebo-kontrollierten klinischen Studien Effizienz zeigt.
- **Die primäre Therapie bei PMS** sollte mit *Vitex agnus-castus* erfolgen.
- **Dokumentierte Therapieerfolge bei menstruellen Zyklusstörungen** implizieren den Einsatz von *Vitex agnus-castus* vor einer zyklischen Hormontherapie.

Randomisierte, kontrollierte klinische Studien

Neuere plazebokontrollierte, randomisierte klinische Studien (randomised clinical trials; RCT) bei Frauen mit PMS bestätigen die klinische Wirksamkeit und Sicherheit des VAC-Extrakts (10).

In der plazebokontrollierten Studie von Schellenberg (11) wurden 178 Frauen gescreent und 170 untersucht. 86 mit der aktiven Substanz und 84 mit Plazebo. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 36 Jahre. In

der Studie wurde die Befindlichkeit beider Gruppen über 3 Zyklen miteinander verglichen, dabei wurden im Selfassessment folgende Parameter evaluiert: Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Ärger, Kopfschmerz, Völlegefühl und Brustspannen. In fast allen Punkten war das Verum dem Plazebo signifikant überlegen. Die Responderrate war in der Verumgruppe mit 52% derjenigen der Plazebogruppe mit 24% deutlich überlegen (vgl. Tabelle). Leichte Nebenwirkungen wie Akne, Urtikaria und Magenbeschwerden wurden in beiden Gruppen zu gleichen Teilen beobachtet (Verum: 4,7%; Plazebo: 4,8%). Schwere Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt.

In der *prospektiven Multizenterstudie* von Berger und Kollegen (9) wurden 43 Patientinnen über 3 Menstruationszyklen beobachtet. Zur Beurteilung der Symptomatik wurde der Moos' Menstrual Distress Questionnaire zu Hilfe genommen. Als sekundäre Parameter für die Beurteilung des Befindens unter der Therapie durch die Patientinnen dienten die Visual Analog Scale (Selfassessment) und die Global Impression Scale (Selfassessment). Es konnte eine signifikante Scorereduktion von 42,5% festgestellt werden. Die Symptome traten nach Therapieende verspätet wieder auf.

In der *Dosisfindungsstudie* von Schellenberg (13) wurden 3 verschiedene Dosen (8 mg, 20 mg und 30 mg Ze 440) doppelblind, plazebokontrolliert, randomisiert und prospektiv miteinander verglichen. 178 Patientinnen wurden gescreent und 162 randomisiert, davon konnten 140 Frauen ins Protokoll aufgenommen werden.



Abbildung 1: Der Mönchspfeffer besteht aus den getrockneten Früchten des im Mittelmeerraum beheimateten Strauchs *Vitex agnus-castus*, der bis zu vier Meter hoch wachsen kann. Seit der Antike wird er zur Behandlung von «Frauenleiden» eingesetzt. In der Umgangssprache wird er auch Keuschbaum oder Keuschlamm genannt (lateinisch «agnus» bzw. altgriechisch «αγνος» = «Lamm», und lateinisch «castus» = keusch).

Dabei zeigte sich, dass die 20-mg-Dosis Ze 440 in fast allen Parametern dem Plazebo signifikant überlegen war. Diese mittlere Ze-440-Dosis war effektiver als die 8-mg-Dosis. Die 30-mg-Dosierung zeigte jedoch gegenüber der 20-mg-Dosis keine signifikanten Vorteile. Die Responderrate betrug in der Plazebogruppe 11%, in der 8-mg-Gruppe 14%.

Tabelle:

Plazebokontrollierte Studie mit 170 PMS-Patientinnen (Studiengruppe, n = 86; Kontrollgruppe unter Plazebo, n = 84): Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen bei Studienende (= nach 3 aufeinanderfolgenden Zyklen)

	Durchschnittswert aktive Therapie (n = 86)	Plazebo (n = 84)	Unterschied zur medianen Reduktion (95%-KI)	p-Wert
Primäre Wirkvariable:				
Unterschied in der Selbsteinschätzung (gemäss visueller Analogskala)	-128,5	-78,1	-50,5 (-23,5 bis -77,5)	0,001
Sekundäre Wirkvariablen:				
Reizbarkeit*	-28,9	-18,2	-10,7 (-3,4 bis -18,0)	0,001
Stimmungsveränderung*	-28,7	-17,6	-11,1 (-4,4 bis 17,8)	0,001
Ärgerlichkeit	-22,1	-11,7	-10,3 (-3,1 bis -17,5)	0,001
Kopfschmerz*	-17,8	-5,9	-11,9 (-4,3 bis -19,6)	0,002
Blutung*	-12,4	-13,7	1,3 (-5,5 bis 8,1)	NS
Brustspannen*	-18,6	-9,4	-9,2 (-2,8 bis -15,6)	0,001
Schwere der Symptomatik ^o	-1,5	-1,0	-0,5 (-0,1 bis -0,8)	0,001
Verbesserung/Verschlechterung ^o	2,9	3,9	-1,0 (-0,7 bis -1,3)	0,001
Gesamtnutzen ^o	2,9	2,2	0,7 (0,4 bis 1,0)	0,001
Responderrate in % ^o	52	24		

* gemäss Selbsteinschätzung

^o gemäss klinischem Gesamteindruck (CGI; clinical global impression) (adaptiert nach [11])

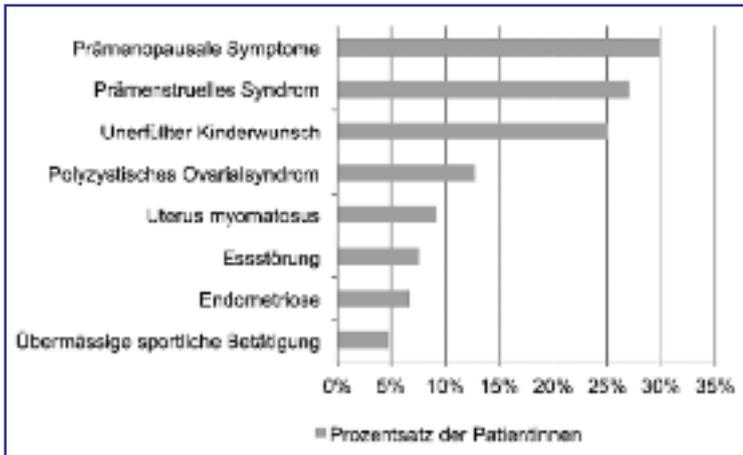


Abbildung 2: Anteil der Beschwerden der Patientinnen mit menstruellen Zyklusstörungen in der Studie des Autors (5)

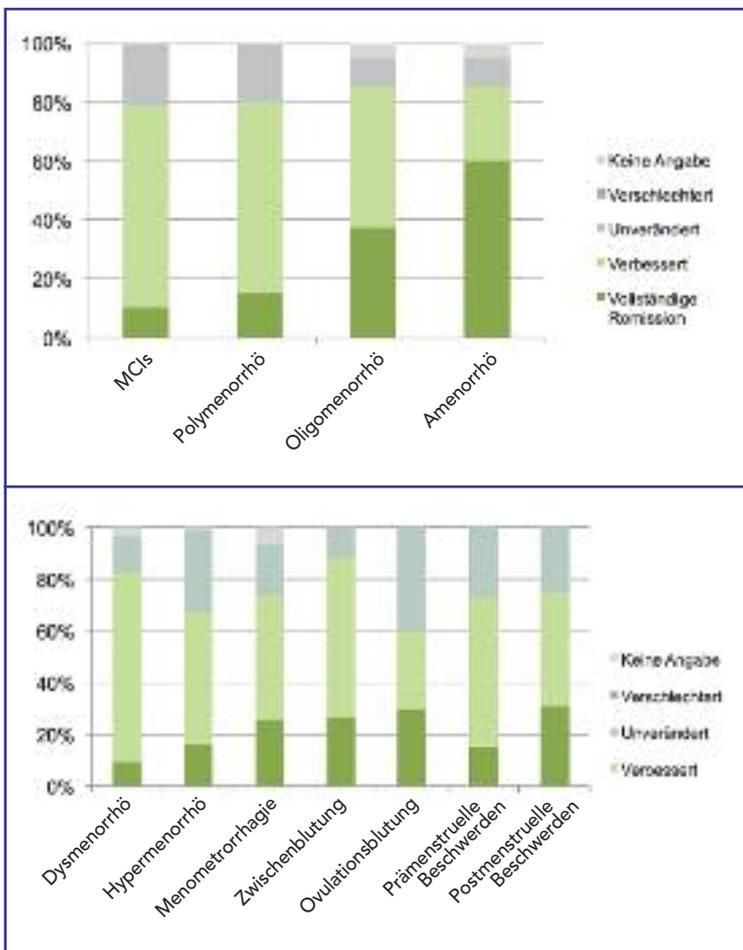


Abbildung 3 und 4: Besserung der Symptomatik bei menstruellen Zyklusstörungen (MCI), Polymenorrhö, Oligomenorrhö und Amenorrhö (5)

Die höheren Dosierungen waren eindeutig effektiver: Die 20-mg-Dosis-Gruppe zeigte die höchste Responderate von 81%, diejenige der 30-mg-Dosis aber nur eine solche von 61%.

Eine auf Migräne fokussierte Studie von Ambrosini (14) zeigte bei 42% der Patientinnen eine Verminderung der monatlichen Migräneattacken um mehr als

50%. 57% der Frauen stellten eine Reduktion der Migränetage um mehr als die Hälfte fest.

Die Therapie bei menstruellen Blutungsstörungen

Im Gegensatz zur gut nachgewiesenen Wirkung in den randomisierten, plazebokontrollierten Studien des VAC-Extrakts beim PMS gibt es nur wenige Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit bei MCI und deren spezifischen Symptomen wie Polymenorrhö, Oligomenorrhö und Amenorrhö.

Beobachtungsstudie mit Ze 440

Die nicht interventionelle Schweizer Beobachtungsstudie von 2015 (5) hatte zum Ziel, die Wirksamkeit des Ze-440-Extraktes in der Dosierung von 20 mg zur Linderung von Symptomen in Zusammenhang mit MCI und der Menstruationsblutung bei Frauen im Rahmen der ärztlichen Grundversorgung zu untersuchen. Im Zeitraum von Oktober 2009 bis Oktober 2011 untersuchten 43 ärztliche Grundversorger Frauen mit MCI und behandelten sie mit dem Ze-440-Extrakt in einer 20-mg-Dosierung. Die Beurteilungen der Symptomatik erfolgten bei einer Erstuntersuchung (BV) und bei einer Kontrolluntersuchung (FV) nach 3 Menstruationszyklen.

221 unter MCI leidende Frauen nahmen an der Studie teil. Das Durchschnittsalter lag bei 35,3 (+/- 8,8) Jahren. 30% hatten prämenopausale Symptome, 27% daneben ein ausgeprägtes PMS. Im Diagnose-spektrum fanden sich Endometriose, polyzystisches Ovarialsyndrom, Uterus myomatosus, Essstörungen und übermäßige sportliche Betätigung.

Von den 211 teilnehmenden Frauen erschienen 207 (98%) zur Kontrolluntersuchung. Die allgemeine Ansprechrate (Anteil der Patientinnen mit vollständig abgeklungenen oder verbesserten Symptomen) für MCI (insgesamt) und für Polymenorrhö, Oligomenorrhö und Amenorrhö belief sich auf 79 bis 85%.

Die MCI waren bei 10% der Frauen vollständig abgeklungen, und bei 69% war eine Besserung eingetreten. Entsprechendes war bei Polymenorrhö zu verzeichnen: Bei 16% war die Symptomatik vollständig abgeklungen, bei 64% gebessert. Oligomenorrhö war bei 38% vollständig abgeklungen, bei 48% gebessert. Die Amenorrhö war sogar bei 60% der Betroffenen vollständig verschwunden (vgl. Abbildungen 2–4).

Unter den 211 Teilnehmerinnen hatten 53 (25%) einen unerfüllten Kinderwunsch. Im Laufe der Behandlung mit dem VAC-Extrakt wurden 12 (23%) schwanger.

Die Bewertung des Behandlungsergebnisses durch die behandelnden Ärzte und die Bewertung der Behandlungszufriedenheit durch die Patientinnen waren vergleichbar: 30% der Ärzte und 37% der Patientinnen waren «sehr zufrieden», 61% der Ärzte und

55% der Patientinnen waren «zufrieden». 80% der behandelten Frauen wollten die Therapie mit dem VAC-Extrakt fortsetzen.

Bewertung: Stellenwert von Vitex agnus-castus

Wie in den oben beschriebenen Studien und anhand des Wirkungsprofils und der Pharmakologie dargelegt, nimmt der VAC-Extrakt eine wichtige Stellung in der primären Therapie des PMS, aber auch der MCI ein. Aufgrund der Tatsache, dass im «konventionell medizinischen Bereich» keine kausale Therapie des PMS besteht, zeigen die Studien, dass gerade der Mönchspfeffer mit seinem für die Phytotherapie typischen Vielstoffgemisch das ideale Medikament ist, um die meisten Symptome des PMS zu lindern. Auch bei schwerer Symptomatik (PMDD), bei der die psychischen Symptome im Vordergrund stehen, sind Kombinationen mit anderen Phytotherapeutika wie Hypericum (Johanniskraut) oder Lavendel, welches neu in der Schweiz als registriertes Fertigprodukt auf dem Markt ist, einsetzbar.

Auch die häufig auftretenden Blutungsstörungen sind primär gut mit dem VAC-Extrakt behandelbar. Ganz erfreulich ist ferner die Beobachtung, dass unter der Therapie mit dem Mönchspfeffer vermehrt Schwangerschaften bei bisher nicht erfülltem Kinderwunsch entstanden sind. Dies impliziert geradezu, jeder Frau mit nicht erfülltem Kinderwunsch eine Basistherapie mit VAC-Extrakt ans Herz zu legen.

Die ausgezeichnete Verträglichkeit der VAC-Extrakte ist ein gleichbleibendes Ergebnis aller bei Patientinnen mit MCI und PMS durchgeführten Studien. Im Vergleich zur Behandlung mit Hormonen oder nicht pflanzlichen Arzneistoffen stellt dies einen klaren Nutzen-Risiko-Vorteil dar. Die Einnahme von VAC-Extrakten über einen längeren Zeitraum als 3 Menstruationszyklen wurde bereits von vielen Autoren empfohlen. Auch während der Dauerbehandlung mit VAC-Extrakten wurden nachhaltige vorteilhafte Auswirkungen und eine ausgezeichnete Verträglichkeit festgestellt (15–18). ■



Dr. med. Roger Eltbogen
FMH für Gynäkologie und Geburtshilfe
Rossmarktplatz 12
4500 Solothurn
E-Mail: eltbogen@hin.ch

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. So-Hu Chung: Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder in Perimenopausal Women: *J Menopausal Med* 2014; 20: 69–74.
2. Reid RL: Premenstrual syndrome: *N Engl J Med* 1991; 324: 1208–1210.
3. Ginsburg KA, Dinsay R.: Premenstrual syndrom. In: Ransom SB (ed): *Practical Strategies in Obstetrics and Gynecology*. WB Saunders, Philadelphia, Pa, 2000; 684–694.
4. Mishell DR.: Premenstrual disorders: epidemiology and disease burden. *Am J Manag Care* 2005; 11: S473–S479.
5. Eltbogen R.: Vitex-agnus-castus-Extrakt (Ze 440) zur Symptombehandlung bei Frauen mit menstruellen Störungen. *J Gynäkol Endokrinol* 2015; 25(2): 10–15.
6. Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB et al.: Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14–16 year old adolescents. *Hum Reprod* 1999; 14: 2223–2229.
7. Schulz V, Hänsel R.: *Rationale Phytotherapie: Ratgeber für die ärztliche Praxis*. 3. Auflage, Springer Verlag 1996.
8. Fikentscher H.: Ätiologie, Diagnose und Therapie der Mastopathie und Mastodynie. Erfahrungen bei der Behandlung mit Mastodynie. *Med Klein* 1977; 72: 1327–1330.
9. Berger D et al.: Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264: 150–153.
10. Wuttke W. et al.: Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1997; 57: 569–574.
11. Schellenberg R.: Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 322: 134–137.
12. E/S/C/O/P Monographs (European Scientific Cooperative on Phytotherapy): *Agnus-castus*. Second Edition, 2003: 9–13.
13. Schellenberg R.: Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrom. *Phytotherapy* 2012; 19: 1325–1331.
14. Ambrosini A.: Use of Vitex agnus-castus in migrainous women with premenstrual syndrome: an open-label clinical observation. *Acta Neurol Belg* Juli 2012.
15. Feldmann HU et al.: Therapie der Gelbkörperschwäche bzw. des prämenstruellen Syndroms mit Vitex-agnus-castus-Tinktur. *Gyne* 1990; 11: 421–425.
16. Daniele C et al.: Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. *Drug Saf* 2005; 28: 319–332.
17. Peters-Welte C et al.: Vitex agnus-castus in einer Anwendungsbeobachtung. *TW Gynäkologie* 1994; 7: 49–52.
18. Falch BS et al.: Die Behandlung des prämenstruellen Syndroms (PMS). *Phytotherapie* 2003; 3: 1–8.