

Behandlung des prämenstruellen Syndroms mit einem Extrakt aus Vitex-agnus-castus-Früchten

Eine prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte Studie

Studien mit pflanzlichen Arzneimitteln werden nur äusserst selten in renommierten medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht. Deshalb kann der Stellenwert einer Arbeit nicht hoch genug eingestuft werden, die es trotz der vielen Hürden geschafft hat. Der vorliegende Beitrag ist die deutsche Zusammenfassung eines solchen Artikels¹. Er beschreibt die Wirksamkeit des Vitex-agnus-castus-Extraktes Ze 440 beim prämenstruellen Syndrom und ist im «British Medical Journal» erschienen. Die Publikation liegt zwar schon 10 Jahre zurück und wurde in «phytotherapie» (phytotherapie 2001[2]; 1: 11) schon einmal thematisiert, hat aber trotzdem nichts an Aktualität eingebüsst.

CHRISTOPH BACHMANN

Zusammenfassung

Ziel der Untersuchung: Wirksamkeit und Verträglichkeit des Vitex-agnus-castus-Extraktes Ze 440 bei Frauen mit PMS im Vergleich zu Plazebo.

Design: Randomisierter, doppelblinder, prospektiver, plazebokontrollierter Parallelgruppenvergleich während drei Menstruationszyklen.

Prüfzentren: Allgemeinpraxen.

Probandinnen/Dosierung: 170 Frauen (86 Verum, 84 Plazebo), 1 Tablette Ze 440 beziehungsweise Plazebo täglich, während dreier aufeinanderfolgender Menstruationszyklen. Prüfparameter: Primäre Wirksamkeitsvariablen: Selbstbeurteilung der Frauen in verschiedenen Parametern (Tabelle 1). Sekundäre Wirksamkeitsvariablen: Veränderung der CGI und Responderrate.

Resultate: Die Verbesserung der primären Wirksamkeitsvariablen in der Verumgruppe war grösser als in der Plazebogruppe ($p < 0,001$), ebenso jene der sekundären Wirksamkeitsvariablen ($p < 0,001$). Die Responderrate in der Verumgruppe betrug 52 Prozent, in der Plazebogruppe 24 Prozent.

Schlussfolgerung: Trockenextrakt aus Vitex agnus-castus ist eine wirksame Behandlung zur Milderung des prämenstruellen Syndroms.

Einleitung

Das PMS ist eine Kombination von psychischen und physischen Beschwerden (1), dem Frauen unabhängig von sozioökonomischer Stellung, Rasse und kulturellem Hintergrund unterworfen sind (2, 3). Die Ursachen für das PMS sind noch nicht klar bekannt (3, 4).

Früchte aus Vitex agnus-castus enthalten Iridoide und Flavonoide sowie Inhaltsstoffe, die gewisse Strukturähnlichkeiten mit Sexualhormonen aufweisen (5). Die Wirkung von Vitex agnus-castus wurde als ähnlich dem Corpus luteum beschrieben (6–19).

Eine systematische Beschreibung der Wirksamkeit ist relativ neu (2, 8, 20–22).

Methode

Die Studie wurde unter genau standardisierten Bedingungen durchgeführt, entsprach den neuesten Richtlinien der GCP (EU, Helsinki-Deklaration) und wurde von der Ethikkommission der ärztlichen Landeskommission Baden-Württemberg genehmigt. Es wurde entweder täglich eine Tablette mit 20 mg Vitex-agnus-castus-Extrakt Ze 440 (60% Ethanol m/m, DEV 6–12:1; standardisiert auf Casticin) oder ein Plazebo abgegeben, das äusserlich nicht vom Verum zu unterscheiden war.

Auswahl der Probandinnen

Alle Frauen waren älter als 18 Jahre und hatten ein PMS gemäss «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition» (DMS-III-R) (23). Ausschlusskriterien: Teilnahme an anderen Studien, gleichzeitige Psychotherapie, Schwangerschaft, Stillzeit, unzulässige Kontrazeption, Demenz, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, erhebliche gesundheitliche Probleme, Überempfindlichkeit auf Vitex agnus-castus, Fieber, Hypophysenerkrankung sowie gleichzeitige Einnahme von Sexualhormonen ausser oralen Kontrazeptiva.

Zu Beginn und am Ende der dreimonatigen Untersuchungsperiode machten die Probandinnen mit einer Visual Analogue Scale, die auf die Beurteilung des PMS validiert war (25), Angaben über ihren Zustand (vgl. Tabelle 1). Diese Methode hat sich bewährt (21, 25, 26). Weiter wurden die Probandinnen auch medizinisch genau untersucht (CGI) (24).

¹ Schellenberg R.: Treatment of the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomized, placebo controlled study. BMJ 2001; 322; 134–137.

Tabelle 1:

Eigenbeurteilung (VAS) durch die Probandinnen, Beurteilung (CGI) durch die Ärzte, Responderrate

Primäre Wirksamkeitsvariablen (Eigenbeurteilung durch Probandinnen)	Verum	Plazebo	Unterschied (Verum zu Plazebo) (95%-KI)	Signifikanz (p)
Gesamt	-128,5	-78,1	-50,5 (-23,5 bis -77,5)	0,001
Gereiztheit	-28,9	-18,2	-10,7 (-3,4 bis -18,0)	0,001
Stimmungsschwankung	-28,7	-17,6	-11,1 (-4,4 bis -17,8)	0,001
Verärgerung	-22,1	-11,7	-10,3 (-3,1 bis -17,5)	0,001
Kopfschmerzen	-17,8	-5,9	-11,9 (-4,3 bis 19,6)	0,002
Andere	-12,4	-13,7	1,3 (-5,5 bis 8,1)	nicht signifikant
Brustspannen	-18,6	-9,4	-9,2 (-2,8 bis -15,6)	0,001
Sekundäre Wirksamkeitsvariablen (Beurteilung durch den Arzt)	Verum	Plazebo	Unterschied (Verum zu Plazebo) (95%-KI)	Signifikanz (p)
Schweregrad des Zustandes (CGI 1)	-1,5	-1,0	-0,5 (-0,1 bis 0,8)	0,001
Verbesserung/Verschlechterung (CGI 2)	2,9	3,9	-1,0 (-0,7 bis -1,3)	0,001
Gesamtbeurteilung Nutzen/Risiko	2,9	2,2	0,7 (0,4 bis 1,0)	0,001
Responderrate (%)	52	24		

Responderrate: mindestens 50 Prozent Verbesserung (VAS) am Ende der Prüfzeit verglichen mit den Symptomen zu Beginn

Tabelle 2:

Unerwünschte Wirkungen und Prüfabbrüche

	Verumgruppe	Plazebogruppe
Anzahl Ereignisse	4 (4,7%)	3 (4,8%)
Art der unerwünschten Wirkungen (je 1)	Akne, multiple Abszesse, Zwischenblutung, Urtikaria	Akne, verfrühte Menstruationsblutung Magenbeschwerden
Abbruch der Prüfung	0	1 (Schwangerschaft)

Resultate

Wirksamkeit

Aus *Tabelle 1* geht hervor, dass die Probandinnen der Verumgruppe gegenüber der Plazebogruppe eine signifikante Verbesserung ihrer PMS-Symptome feststellten. 5 der 6 Selbstbeurteilungsparameter zeigten eine signifikante Überlegenheit von Vitex agnus-castus. Die Überlegenheit des Mönchspfeffers wurde auch durch alle drei Kriterien der ärztlich ermittelten Clinical Global Impression bestätigt. Dasselbe Resultat zeigte die Responderrate: Verum 52 Prozent, Plazebo 24 Prozent.

Sicherheit

Es traten nur wenige unerwünschte Wirkungen (*Tabelle 2*) auf. Keine von ihnen konnte in einen ursächlichen Zusammenhang mit Vitex agnus-castus gestellt werden. Eine Probandin der Plazebogruppe brach nach 55 Tagen wegen Schwangerschaft die Prüfung ab.

Diskussion

Die Studie zeigt, dass der Vitex-agnus-castus-Extrakt Ze 440 eine wirksame Behandlung des prämenstruellen Syndroms zulässt.

Nachdem andere Autoren sich für Vergleichsstudien mit potenziellen Wirkstoffen entschieden hatten, wurde die vorliegende Arbeit bewusst als plazebokontrollierte Studie durchgeführt. Damit wurde ein möglicher psychologischer Effekt umgangen. Ein solcher könnte in beiden Gruppen gleichgerichtete positive Effekte induzieren und somit einen in beiden Gruppen vergleichbaren Behandlungseffekt vortäuschen. Die Arztbesuche während der Prüfphase wurden auf ein Minimum reduziert, weil zu häufiger Kontakt während der Prüfphase zwischen Probandinnen und Ärzten das Ergebnis beeinflussen kann.

Angaben zum im Artikel beschriebenen Extrakt:

Markenname in der Schweiz:	premens. prefemin®
Krankenkassenkategorie:	premens: SL, prefemin®: C
Mittlere Tagestherapiekosten:	Fr. -60 (wirtschaftlichste Packung)
SL = Spezialitätenliste	
C = Komplementärliste/Zusatzversicherung	
N = Negativliste	

Die Prüfdauer wurde auf drei Menstruationszyklen festgelegt, damit die Veränderung der Symptome während einer gewissen Zeitspanne festgestellt werden konnte. Die Beurteilungskriterien waren eindeutig und validiert. Durch Vorbereitung der Ärzte konnte die Anwendung der Beurteilungskriterien standardisiert werden.

Schlussfolgerung

Vitex agnus-castus ist ein gut verträgliches und wirksames Arzneimittel für die Behandlung des PMS, was sowohl von den Probandinnen wie auch von den Ärzten bestätigt wurde. Die Wirksamkeit wurde durch eine Verbesserung der meisten PMS-Symptome gezeigt. Dieses pflanzliche Medikament bietet sich als therapeutische Möglichkeit für Frauen an, bei denen ein kausaler Ursprung dieser Symptome nicht etabliert werden kann. ❖

Übersetzung: Dr. Christoph Bachmann
Manuskript durchgesehen von: Prof. Dr. Beat Meier

Literatur:

1. Chuong CJ, Coulam CB. Current views and the beta-endorphin hypothesis. In: Gies LH, Kase NG, Berkowith C, eds. *The premenstrual syndromes*. New York: Churchill Livingstone, 1988: 75–95.
2. Peters-Welte C, Albrecht M. Regeltempostörungen und PMS. Vitex agnus castus in einer Anwendungsbeobachtung. *TW Gynäkologie* 1994; 7: 49–52.
3. Küpper C, Loch EG. Prämenstruelles Syndrom. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1996; 136: 23–9.
4. Sondheimer SJ. Etiology of premenstrual syndrome. In: Smith S, Schiff I, eds. *Modern management of premenstrual syndrome*. New York: Norton Medical Books, 1994: 46–54.
5. Brickell C, ed. *Royal Horticultural Society encyclopaedia of plants and flowers*. London: Dorling Kindersley, 1989.
6. Du Mee C. Vitex agnus castus. *Aust J Med Herbalism* 1993; 5: 63–5.
7. Hobbs C. The chaste tree: Vitex agnus castus. *Pharm History* 1991; 23: 19–24.
8. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T, et al. Vitex agnus castus – Extrakt zur Behandlung von Regeltempoanomalien infolge latenter Hyperprolaktinämie (Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study.) *Drug Res* 1993; 43: 752–6.
9. Stiutz G, Speiser P, Schultz AM, Spona J, Zeillinger R. Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Hormone Metab Res* 1993; 25: 253–5.
10. Winterhoff H, Gorkow C, Behr B. Die Hemmung der Laktation bei Ratten als indirekter Beweis für die Senkung von Prolaktin durch Agnus castus. *Z Phytotherapie* 1991; 12: 175–9.
11. Wuttke W, Gorkow S, Jarry H. Dopaminergic compounds in Vitex agnus castus. In: Loew D, Rietbrock N, eds. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*, Darmstadt: Steinkopff, Verlag 1995: 81–9.
12. Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of Agnus castus: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 448–54.
13. Merz PG, Gorkow C, Schrödter A, Rietbrock S, Sieder C, Loew D, et al. The effects of a special Agnus castus extract (BP 1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 447–53.
14. Berger D, Burkard W, Schaffner W, Meier B. Rezeptorbindungsstudien mit daraus isolierten Substanzen. In: Meier B, Hoberg E, eds. *Agni-castifruktus – Neue Erkenntnisse zur Qualität und Wirksamkeit*; *Z Phytotherapie* 1999; 20: 140–58.
15. Carroll BJ, Steiner M. The psychobiology of premenstrual dysphoria: the role of prolactin. *Psychoneuroendocrinol* 1978; 3: 171–80.
16. Brugisser R, Burkard W, Simmen U, Schaffner W. Untersuchungen an Opioid-Rezeptoren mit Vitex agnus-castus L. In: Meier B, Hoberg E, eds. *Agni-casti-fructus – Neue Erkenntnisse zur Qualität und Wirksamkeit*. *Z Phytotherapie* 1999; 20: 140–58.
17. Samochowiec L, Glaesmer R, Samochowiec J. Einfluss von Mönchspfeffer auf die Konzentration von beta-Endorphin im Serum weiblicher Ratten. *Ärztzeitschr Naturheilverfahren* 1998; 39: 213–5.
18. Medina JH, Viola H, Wolfman C, Marder M, Wasowski C, Calvo D, et al. Neuroactive flavonoids: new ligands for the benzodiazepine receptors. *Phytomedicine* 1998; 5: 235–43.
19. Shiah IS, Yatham LN. GABA function in mood disorders: an update and critical review. *Life Sciences* 1998; 63: 1289–303.
20. Jarry H, Leonhardt S, Wuttke W, Behr B, Gorkow C. Agnus castus als dopaminerges Wirkungsprinzip in Mastodynon N. *Z Phytotherapie* 1991; 12: 77–82.
21. Lauritzen C, Reuter HD, Regges R, Böhnert KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus castus – controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997; 4: 183–9.
22. Roeder D. Therapie von Zyklusstörungen mit Vitex agnus-castus. *Z Phytotherapie* 1994; 15: 155–9.
23. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed, rev. Washington, DC: American Psychiatric Association 1987.
24. National Institute of Mental Health. *028 CGI clinical global impressions*. In: Guy W, ed. *ECDEU assessment for psychopharmacology*. Rev ed. Rockville, Maryland, 1976: 217–22.
25. Casper RF, Powell AM. Premenstrual syndrome: documentation by a linear analog scale compared with two descriptive scales. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 862–7.
26. Steiner M, Haskett RF, Carroll BJ. Premenstrual tension syndrome: the development of research diagnostic criteria and new rating scales. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62: 177–90.