Mönchspfeffer beim Prämenstruellen Syndrom

Ein Praxiserfahrungsbericht PEB zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eines standardisierten Extraktes aus den Früchten von *Vitex agnus castus* L.

Regina Widmer¹, Yolanda Baez², Ulrich Kreuter³, Christian Terreaux⁴

¹ Ärztin für Gynäkologie, CH-Solothurn

² Ärztin für Gynäkologie, CH-Renens

³ Consult AG, CH-Bern

⁴ Vifor AG Bioline, CH-Villars-sur-Glâne

Die Zahl der am prämenstruellen Syndrom (PMS) leidenden fertilen Frauen wird auf 40% geschätzt [1]. Davon fühlt sich etwa ein Viertel durch seelische und körperliche Veränderungen in ihrer Lebensqualität im Alltag beeinträchtigt und oft leidet auch die Partnerschaft darunter [1]. PMS tritt in der zweiten Zyklushälfte auf, in der Lutealphase, meist in der Woche vor Beginn der Monatsblutung und kann bis zu einigen Tagen nach Beginn der Menstruation dauern. Die häufigsten Symptome bei PMS sind Irritabilität (78%), Müdigkeit (50%), Appetitzunahme (39%) und Konflikte im täglichen Leben (30%) [2]. Die Ätiologie ist nicht geklärt [3, 4]. Als mögliche Ursachen werden Schwankungen des Hormonhaushalts, Mangel an Neurotransmittern (z.B. Serotonin) oder an Prostaglandinen, Ernährung, Medikamenteninteraktionen oder Bewegungsmangel diskutiert. Aufgrund der unklaren Ursache werden beim PMS fast ausschliesslich nur die Symptome behandelt.

In der modernen Phytotherapie wird der Mönchspfeffer (*Vitex agnus castus* L., Verbenaceae) bei PMS angewendet [5]. Nach den heutigen Erkenntnissen sind für den Mönchspfefferextrakt hauptsächlich zwei Wirkmechanismen bekannt [6]. So wirken die Diterpene als Dopaminagonist am D2-Rezeptor, welche zu einer Hemmung der hypophysären Prolaktin-Sekretion führt. Zusätzlich besitzt der Extrakt eine Affinität zu

Im vorliegenden Bericht werden Praxiserfahrungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von standardisiertem Mönchspfeffer-Extrakt (Opran®) bei Patientinnen mit PMS vorgestellt. Diese Behandlungsergebnisse resultieren aus einer breit angelegten Praxisbeobachtung mit 462 Patientinnen bei niedergelassenen GynäkologInnen sowie bei AllgemeinpraktikerInnen in der Schweiz. Durch die Behandlung mit dem Mönchspfefferextrakt konnten bei Patientinnen, die am prämenstruellem Syndrom (PMS) litten, die Beschwerden deutlich gesenkt werden. Die PMS Einzelsymptome, auch physisch bedingt, sind unter der Therapie mit dem standardisierten Mönchspfeffer Extrakt signifikant verbessert worden ($p < 0.0001$). Die Patientinnenzufriedenheit war sehr hoch (über 80%). Mit 11 Spontanmeldungen zu leichten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wies die Therapie mit Mönchspfeffer eine sehr gute Verträglichkeit auf.

μ - bzw. κ -Opioid-Rezeptoren, was zu einer Modulation der Endorphinausschüttung führt.

In der vorliegenden Praxisbeobachtung wurden fertile Frauen, die aufgrund der ärztlichen Diagnose an einem PMS litten, während 3 Monaten behandelt.

Methoden

Durchführung

Die Erhebung wurde bei 92 Schweizer Ärzten (Gynäkologinnen und Gynäkologen, Allgemeinpraktiker) im Zeitraum von Februar 2003 bis April 2004 durchgeführt. Die teilnehmenden Ärzte waren in der Wahl der Therapie und in der entsprechenden Dosierung frei. Der Einsatz der Medikamente erfolgte nach den in der Fachinformation beschriebenen Empfehlungen und im Rahmen der täglichen Praxis. Es fanden eine Visite am Beginn und am Ende der Behandlung statt. Das Ziel

der vorliegenden systematischen Beobachtung war, die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Mönchspfeffer-Extraktes Opran® im Praxisalltag beim prämenstruellen Syndrom zu sammeln.

Diagnose und erhobene Daten

Zur Diagnose wurden u.a. die spezifischen PMS-Symptomatik gemäss DSM-III-R-Beschreibung [8] (Tabelle 2) vorgeschlagen. Dabei wird ein PMS diagnostiziert, wenn mindestens 4 Symptome beklagt werden und davon wenigstens eines aus der Gruppe A ist [10]. Die Intensität der Symptome wurde auf einer Skala mit 5 Schweregraden angegeben: sehr stark (= 4 Punkte), stark (3), deutlich spürbar (2), sehr schwach (1) und nicht vorhanden (0). Zusätzlich wurden folgende Parameter ebenfalls anonym festgehalten: Demographische Daten (Alter, Grösse, Gewicht), Begleitmedikation, Behandlung des PMS, Patientinnenzufriedenheit (durch Befragung), unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Tab. 1. Demographische Daten vor Beginn des Praxiserfahrungsberichts

Anzahl Patientinnen	462
Alter (Jahre)	33.8 ± 9.9 (M ± SD)
Grösse (cm)	165.5 ± 6.6
Gewicht (kg)	63.1 ± 10.8
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 3.7
Begleitmedikation (Anzahl Patientinnen, Mehrfachnennungen möglich)	
Hormonelle Kontrazeptiva	118 (25.5%)
Pflanzliche Psychopharmaka	44 (9.5%)
Synthetische Psychopharmaka	48 (10.4%)
Andere	62 (13.4%)
SD: Standard Deviation (Standardabweichung)	
M: Mittelwert	

Medikation

Opran® enthält einen standardisierten Extrakt aus den Früchten von Mönchspfeffer. Durch die Standardisierung anhand der Leitsubstanz Casticin wird eine gleich bleibende Qualität dieses pflanzlichen Heilmittels erzielt. Vom Präparat wird gewöhnlich 1 Dragée täglich, während 3 Monaten, verschrieben [5].

Statistische Methoden

Die Auswertung des Praxiserfahrungsberichts wurde als «Intention-to-Treat» Analyse (ITT) durchgeführt, mit der Einschränkung, dass die Visite am Beginn der Behandlung ausgeführt und erfasst wurde. Der Vergleich der Mittelwerte zweier verbundener Stichproben wurde mit dem t-Test gemacht. Neben der deskriptiven Analyse wurden die Unterschiede der Reduktion der PMS Symptome bei den Patien-

tinnen auch explorativ mittels ANOVA analysiert. Zwei Sub-Analysen sind für die verschiedenen Alters- und BMI-Klassen gemacht und separat analysiert worden.

Resultate

Die demographischen Daten sowie die Ausgangswerte der während der Praxisbeobachtung erfassten 462 Patientinnen sind in der **Tabelle 1** zusammengefasst.

456 Patientinnen (98.7%) erhielten Opran® und bilden daher die ITT-Gruppe. Nur 6 Patientinnen wurde eine andere, äquivalente Therapie verschrieben (anderer Mönchspfefferextrakt für 3, keine Angaben für 3). Ihre Resultate werden hier nicht separat aufgeführt, da die Gruppe zu klein ist und keine signifikanten Unterschiede zur Opran®-Gruppe erkennbar waren. Die Daten von 409 (88.5%) Patientinnen konnten nach drei Zyklen gesammelt werden. 53 (11.5%) brachen die Behandlung ab. Die Gründe für den vorzeitigen Abbruch waren Besse-

Tab. 2. PMS Symptome gemäss DSM III-R und relative Häufigkeit [%] für Symptome der Patientinnen mit erfassten Symptomwerten bei Beginn der Therapie (B) und Abschluss der Behandlung (A)

Symptom	Visite	sehr stark	stark	deutlich spürbar	sehr schwach	nicht vorh.
Symptome der Gruppe A						
Ausgeprägte Stimmungsschwankungen (z.B. plötzliche Traurigkeit)	B	16,7	33,6	28,9	10,2	10,7
	A	1,4	5,2	26,4	46,9	20,2
Ausgeprägte Reizbarkeit und Ärgerlichkeit	B	17,2	37,7	30,8	7,9	6,4
	A	1,3	7,0	22,4	50,5	18,8
Ausgeprägte Ängstlichkeit oder nervöse Anspannung	B	8,4	26,8	32,2	16,3	16,3
	A	0,8	3,1	20,7	45,9	29,5
Ausgeprägte depressive Verstimmtheit, Gefühl der Hoffnungslosigkeit oder niedrigeres Selbstwertgefühl	B	12,2	22,4	27,6	20,3	17,6
	A	0,6	3,1	14,7	44,6	37,0
Symptome der Gruppe B						
Verringertes Interesse an Alltagsaktivitäten (Arbeit, Familie, Freunde, Hobbys)	B	2,4	22,6	33,8	24,7	16,5
	A	0,6	2,5	17,0	44,3	35,7
Schnelle Ermüdbarkeit und Energiemangel	B	9,3	25,8	36,9	17,2	10,8
	A	1,8	4,3	23,0	43,2	27,6
Subjektives Empfinden von Konzentrationsschwierigkeiten	B	5,1	18,9	32,4	20,5	23,0
	A	1,1	3,7	15,1	39,5	40,6
Veränderungen des Essverhaltens (z.B. erhöhter Appetit, starkes Verlangen z.B. nach Süssigkeiten)	B	13,0	24,2	24,2	14,6	23,9
	A	1,7	5,8	20,0	35,3	37,2
Schlafstörungen (erhöhtes Schlafbedürfnis oder Schlaflosigkeit)	B	6,3	22,7	27,7	20,1	23,2
	A	1,6	3,6	16,4	37,0	41,4
Andere körperliche Symptome (Kopf-, Gelenk- oder/und Muskelschmerz, Gewichtszunahme, Blähungen, Brustspannen)	B	17,0	36,1	25,1	13,4	8,4
	A	2,5	5,3	27,0	40,5	24,8

Abb. 1. Abnahme (Mittelwert) des Schweregrads der einzelnen Symptome nach drei Monate Behandlung mit dem Mönchspfeffer. Die Schweregrade wurden wie folgt bewertet: „sehr stark“ (= 4 Punkte), „stark“ (3), „deutlich spürbar“ (2), „sehr schwach“ (1) und „nicht vorhanden“ (0).

rung (6), ungenügende Wirkung (20), unerwünschte Wirkung (6), Nichterscheinen bei Abschluss der Behandlung (5), Nichteinnahme vom Medikament (13), Erkrankung (2), Schwangerschaft (1).

432 Frauen erhielten 1 Dragée pro Tag, 8 erhielten weniger und 16 mehr als ein Dragée pro Tag. Auch bei der Dauer der Behandlung kam es zum Teil zu erheblichen Abweichungen von den 3 vorgesehenen Monaten. 82% der Patientinnen wurden während 90 Tagen behandelt, wobei 9.8% weniger lang und 8.7% länger behandelt worden sind.

Es wurde am Anfang der Behandlung angegeben, dass 380 Patientinnen (82.3%) in der Woche vor der Monatsblutung PMS-Symptome gehabt hatten. Diese hielten bis einige Tage nach Beginn der Menstruation an. Bei 96% der Patientinnen wurden in beiden Visiten 4 bis 10 Symptome erfasst, wobei bei ihnen jeweils mindestens eines aus der Gruppe A vorkam.

Am Ende der Behandlung haben die meisten Patientinnen erfolgreich mit viel weniger und mit weniger starken Beschwerden die Therapie abgeschlossen.

Die 4 psychischen Symptome (Gruppe A), Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit/Ärgerlichkeit, Ängstlichkeit und depressive Verstimmtheit verbesserten sich innerhalb der Beobachtungsperiode markant von „sehr starken“ und „starken“ Symptomen hin zu „sehr schwachen“ Symptomen. Bei den sechs Symptomen der Gruppe B sind die Abnahmen ebenso deutlich, vor allem zum Beispiel bei der Einschränkung der Alltagsaktivitäten oder beim gestörten Essverhalten (Tabelle 2).

Die Intensität der Symptome verbesserte sich meistens um einen Schweregrad zwischen Beginn und Ende der Therapie. Beim Symptom Reizbarkeit/Ärgerlichkeit meldeten nach 3 Monaten Therapie mehr als 33% der Patientinnen eine Verbesserung von zwei Schweregraden und 8% (31) von drei Graden. Betreffend den Stimmungsschwankungen haben 33.6% eine Verminderung der Symptomatik um mehr als einen Intensitätsgrad gemeldet, betreffend Ängstlichkeit waren es 26.9% und für die depressive Verstimmung waren es 31.1%. Im physischen Bereich kam es für die anderen körperlichen Symptome ebenfalls zu aus-

gezeichneten Verbesserungen der Beschwerden. Die kleinsten Veränderungen gab es bei den beiden Nebensymptomen (Gruppe B) Einschränkung der Alltagsaktivitäten (bei 16.2% der Patientinnen eine Verbesserung um zwei Grade und 3.9% um drei Grade) und Schlafstörungen (18%, 3%, respektiv). Die mittleren Verbesserungen aller 10 Symptome zwischen Beginn und Ende der Therapie sind offensichtlich und mit einem $p < 0.0001$ hoch signifikant (Abbildung 1).

Da ein Praxiserfahrungsbericht in der Regel ein heterogenes Patientenkollektiv widerspiegelt, wurden zwei Subgruppen bezüglich Alter und BMI zusammengestellt. Zwischen drei Untergruppen (14–29; 30–39; 40–54) waren für 9 Symptome keine signifikanten Unterschiede nachweisbar innerhalb der Altersgruppen. Die mittlere Verbesserung des Essverhaltens ist jedoch bei den älteren Patientinnen knapp signifikant ($p = 0.033$) weniger gut ausgefallen. Bei den 4 BMI-Untergruppen (<20; 20–25; 25–30; >30) waren für alle 10 Symptome keine signifikanten Unterschiede nachzuweisen.

Während des PEB wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Arz-

neimittelwirkungen gemeldet. Sechs Patientinnen brachen die Behandlung während der Behandlungsdauer wegen spontaner unerwünschter Wirkungen ab: starkes Schwitzen in der Nacht (2), Magenschmerzen und Widerwillen gegenüber dem Dragée (1), leichter Juckreiz (1), Libidoverminderung (1), allergische Reaktion und Unverträglichkeit (1). Fünf Patientinnen beklagten unerwünschte Wirkungen, beendeten aber ordnungsgemäss die Behandlung: Migräne (1), schwere Unterschenkel (1), Verstopfung (1), leichter Juckreiz bei Behandlungsbeginn (1), Verstärkung eines vorbestehenden Schwindels (1).

Die Ärzte meldeten, dass vier Fünftel der Patientinnen mit der Behandlung zufrieden waren. Nur jede siebte Patientin (14.5%) war nicht zufrieden und für 5.2% gab es keine Angaben über die Zufriedenheit.

Die Einnahme von Begleitmedikationen hat sich während dem PEB nur leicht verändert. Die Anzahl Patientinnen, die pflanzliche Psychopharmaka einnahmen, ging von 9.5% auf 9.0% zurück, für synthetische Psychopharmaka von 10.4% auf 7.4%. 25.5% (118) der Patientinnen haben bei Einschluss hormonelle Kontrazeptiva genommen. Am Ende waren es 23.3% (103). In der Gruppe mit hormoneller Kontrazeption (HK) war die mittlere Verbesserung des Symptoms „Subjektives Empfinden von Konzentrationsschwierigkeiten“ (n=89) signifikant stärker als bei Frauen ohne HK (n=263); allerdings war auch das mittlere Ausgangsniveau signifikant höher als in der Gruppe ohne HK, so dass vielleicht die Wahrscheinlichkeit etwas grösser war, sich stärker zu verbessern.

Diskussion

Die in einem Praxiserfahrungsbericht erhobenen Daten sind als Ergänzung zu klinischen Prüfungen wertvoll, weil mit diesen Resultaten die Alltagsausgangslage einer medikamentösen Therapie überprüft werden kann. Die Ergebnisse des vorliegenden PEB sind sowohl in Bezug auf Bewältigung der Symptome und Reduktion der Intensität der PMS Symptome als auch der

Patientinnenzufriedenheit ausgezeichnet. Es sind mit 462 sehr viele Patientinnen in die Beobachtungsstudie aufgenommen worden. 456 wurden mit Opran®, einem standardisierten Mönchspfeffer-Extrakt, behandelt, 6 mit einer äquivalenten Therapie.

Unter der Gabe von Mönchspfeffer (Opran®) haben sich die Intensität der einzelnen Beschwerden, die mit PMS in Verbindung gebracht werden, vermindert.

Die beiden Intensitätsgrade „sehr stark“ und „stark“ der gesamten Beschwerden, die bei der Einschlussvisite gemeldet wurden, verschwanden nach der Therapie fast vollständig hin zu schwachen Intensitäten. Beim Einschluss beklagten sich 66.9% über „sehr starke“ oder „starke“ Beschwerden, bei Abschluss waren es nur noch 6.4%.

In der Subgruppenanalyse nach Alter und BMI fanden sich zwischen den verschiedenen Untergruppen betreffend Symptomverbesserung keine signifikanten Unterschiede abgesehen von der Verbesserung des Essverhaltens, welche bei den älteren Patientinnen etwas weniger gut ausgefallen ist.

Die Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums scheint nach bisherigem Kenntnisstand keinen oder kaum Einfluss auf die Häufigkeit und das Schweregrad des PMS zu haben [1]. Auch im vorliegenden PEB konnten kaum Unterschiede zwischen Frauen mit und ohne hormonellen Kontrazeption festgestellt werden. Eine schweizerische Umfrage [2] hat gezeigt, dass ungefähr 25% der Frauen mit einem PMS unter hormoneller Kontrazeption standen. Dieses Verhältnis wurde hier bestätigt, da 118 von 462 Patientinnen bei Beginn der Behandlung unter hormoneller Kontrazeption standen.

Herausragend war auch das Ergebnis der Patientinnenzufriedenheit: über 80% der Patientinnen waren mit der Therapie zufrieden.

Die in dem vorliegenden Praxiserfahrungsbericht erhobenen Daten unterstützen die Ergebnisse der durchgeführten offenen [9] und kontrollierten [7] Studien und bestätigen die Wirksamkeit des Mönchspfefferextraktes in der Behandlung der PMS-Symptome. In der Studie von BERGER et al. [9]

konnte bei 50 Patientinnen mit PMS (DSM III-R) eine Reduktion von 42,5% ($p<0.001$) des MMDQ-Scores (Moos' Menstrual Distress Questionnaire) beobachtet werden, und in der Doppelblindstudie (n=178) von SCHELLENBERG [7] wurde in allen Parametern eine signifikante Überlegenheit ($p<0.001$) von Mönchspfeffer gegenüber Placebo gezeigt (Verbesserung der Symptome, clinical global impression und Response rate). Die gute Verträglichkeit vom Mönchspfefferextrakt wurde in diesem PEB als auch bei den zwei obengenannten Studien und in der kürzlich publizierte Übersicht von DANIELE et al. [10] bestätigt.

Literatur

- 1 Logue CM, Moos RH. Perimenstrual symptoms: prevalence and risk factors. *Psychosom Med* 1986; 48(6):388–414.
- 2 Renteria SC et al. Das prämenstruelle Syndrom – eine epidemiologische Erhebung in der Schweiz. *Phytotherapie* 2002; 3:7.
- 3 Küpper C, Loch EG. Prämenstruelles Syndrom. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1996; 136:23–29.
- 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 Arzneimittelkompendium der Schweiz.
- 6 Meier B et al. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine* 2000; 7(5):373–381.
- 7 Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 322:134–137.
- 8 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed. rev. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
- 9 Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B, Brattstrom A. Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* (2000) 264: 150–153.
- 10 Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E. *Vitex agnus castus*: a systematic review of adverse events. *Drug Saf.* 2005; 28(4): 319–332.

Korrespondenzadresse:

Dr. pharm. Christian Terreaux
Vifor AG, Bioline
Rte de Moncor 10, CH-1752 Villars-sur-Glâne
Tel. +41 26 407 6406 • Fax +41 26 407 6750
christian.terreaux@vifor.ch