

Aus der Klinik für Gynäkologie, Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Tägliche Einnahme von Epigallocatechingallat-angereicherten Grün-Tee-  
Extrakt-Kapseln durch Frauen mit oligo- oder asymptomatischen  
Uterusmyomen – Anwendungsbeobachtung über sechs Monate**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rebekka Biro  
aus Potsdam

Datum der Promotion:

17.09.2021

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>III</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>IV</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VII</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>X</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>XII</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>14</b>
1.1 Uterusmyome .....	14
1.2 Pathogenese .....	14
1.3 Epidemiologie.....	14
1.4 Myomklassifikationssysteme.....	15
1.5 Beschwerdebild bei Myomen .....	16
1.6 Uterusmyome und deren Behandlungsmöglichkeiten .....	17
1.6.1 Operative Verfahren.....	18
1.6.2 Interventionelle radiologische Verfahren.....	18
1.6.3 Medikamentöse Verfahren.....	18
1.7 Aktueller Stand der Therapie .....	19
1.8 Alternativmedizinische Ansätze zur Myomtherapie - Relevanz des Themas .....	21
1.9 Grüner Tee .....	23
1.9.1 Epigallocatechingallat (EGCG) – Wirkungsweise des Grünen Tees .....	24
1.10 Hintergrund der Arbeit.....	25
1.11 Zielsetzung der Arbeit – Primär- und Sekundärfragestellungen .....	25
<b>2 MATERIAL UND METHODIK</b> .....	<b>26</b>
2.1 Studiendesign.....	26
2.2 Ablauf der Anwendungsbeobachtung .....	26
2.3 Rekrutierung der Patientinnen.....	26
2.4 Selektionskriterien .....	27
2.4.1 Einschlusskriterien .....	27
2.4.2 Ausschlusskriterien .....	28
2.5 Aufnahme und Erfassung der Patientinnendaten.....	29
2.6 Datenschutz.....	29
2.7 Kooperationspartner .....	30
2.8 Arbeitsplan.....	31
2.8.1 Behandlungsplan .....	31
2.8.2 Inhaltsstoffe der GTE-Kapseln .....	31
2.8.3 Abbruchkriterien .....	32
2.9 Erhebung der Zielparameter .....	32
2.9.1 Verwendete Fragebögen .....	32
2.9.1.1 Lebensqualität (SF-12).....	32
2.9.1.2 Beschwerden bei Myomen (Anamnesebogen/Likert-Skalen) .....	33
2.9.1.3 Ernährungsgewohnheiten (Freiburger Ernährungsprotokoll) .....	33
2.9.1.4 Negative und positive Nebenwirkungen .....	34
2.9.2 Erhebung der klinischen Parameter.....	34
2.9.2.1 Myomerfassung mittels Vaginalultraschall .....	34
2.9.2.2 Laborparameter .....	34
2.10 Methodik der Statistik .....	35
2.10.1 Fallzahl.....	35
2.10.2 Statistische Analyse.....	35
2.10.2.1 Statistische Verfahren zur Auswertung der Stammdaten und Zielparameter ..	35
2.10.2.2 Berechnung der Myomvolumina.....	36

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>37</b>
3.1	Das Patientinnenkollektiv	37
3.2	Ergebnisse der Fragebögen	40
3.2.1	Primärziel: Veränderung der Lebensqualität	40
3.2.1.1	Physische Lebensqualität	40
3.2.1.2	Mentale Lebensqualität	41
3.2.2	Sekundärziel: Veränderung der Myombeschwerden	42
3.2.3	Sekundärziel: Erfassung der Ernährungsgewohnheiten	42
3.2.4	Sekundärziel: Negative und positive Nebenwirkungen	43
3.3	Ergebnisse der klinischen Parameter	46
3.3.1	Sekundärziel: Veränderung der Myomvolumina	46
3.3.2	Sekundärziel: Erfassung von Laborwertveränderungen	47
3.3.2.1	Erythrozyten	48
3.3.2.2	Hämoglobin (Hb)	49
3.3.2.3	Hämatokrit (Hk)	50
3.3.2.4	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH)	51
3.3.2.5	Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)	52
3.3.2.6	Leukozyten	53
3.3.2.7	Thrombozyten	54
3.3.2.8	Retikulozyten	55
3.3.2.9	Ferritin	56
3.3.2.10	Alanin-Aminotransferase (ALT)	57
3.3.2.11	Aspartat-Aminotransferase (AST)	58
3.3.2.12	γ-Glutamyltransferasen (GGT)	59
3.3.2.13	Kreatinin	60
3.3.2.14	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	61
3.3.2.15	Triglyceride	62
3.3.2.16	High Density Lipoprotein (HDL)	63
3.3.2.17	Low Density Lipoprotein (LDL)	64
3.3.2.18	Gesamt-Cholesterin	65
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>66</b>
4.1	Vergleich mit anderen Arbeiten	66
4.1.1	Primärziel: Lebensqualität unter GTE-Einnahme	66
4.1.2	Sekundärziel: Myombeschwerden unter GTE-Einnahme	68
4.1.3	Sekundärziel: Nebenwirkungen durch GTE-Kapseleinnahme	69
4.1.4	Sekundärziel: Myomvolumen unter GTE-Einnahme	70
4.1.5	Sekundärziel: Laborergebnisse unter GTE-Einnahme	70
4.2	Stärken der Anwendungsbeobachtung	72
4.3	Limitationen der Arbeit	73
<b>5</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>81</b>
	EIDESTAATLICHE VERSICHERUNG	88
	LEBENS LAUF	89
	DANKSAGUNG	90

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
COMT	Katechol-O-Methyltransferase
CVK	Campus Virchow-Klinikum
EGCG	Epigallocatechingallat
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	$\gamma$ -Glutamyltransferasen
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GTE	Grün-Tee-Extrakt
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HIFUS	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
Hk	Hämatokrit
HQRL	Health Related Quality of Life
IUS	intrauterine Systeme
KI <sub>95%</sub>	95 %-Konfidenzintervall
M	Mittelwert
MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCID	minimal klinisch bedeutsamer Unterschied
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
MRgFUS	Magnetresonanztomografie-gesteuerte fokussierter Ultraschall
MRT	Magnetresonanztomografie
NW	Nebenwirkung
RCT	randomisierte klinische Studie
SD	Standardabweichung
SPRM	Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren
Tab.	Tabelle
UAE	Uterusarterienembolisation
UFS-QOL	Uterine-Fibroid-Symptom-and-Quality-of-Life
UPA	Ulipristalacetat

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1:	Myomklassifikation nach Lokalisation (Quelle: Amboss 2020) .....	15
Abb. 2:	Verschiedene Myomtypen (1-8) nach FIGO (Quelle: Munro, Critchley u. Fraser 2011) .....	16
Abb. 3:	Monomeres Flavanol EGCG mit der Strukturformel (C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub> ) (Abbildung modifiziert nach Cabrera, Artacho u. Giménez 2006) .....	24
Abb. 4:	Entwicklung der Patientinnenzahl nach dem Aufnahme-Screening, nach drei und sechs Monaten des Beobachtungszeitraum (rechtsseitig: jeweiligen Ausscheidungsgründe zwischen den Erhebungszeitpunkten) .....	37
Abb. 5:	Verlauf des physischen SF-12-Summenscore (vor Kapseleinnahme (Eingang), nach drei Monaten (3 Monate) und am Ende nach sechs Monaten (6 Monate)), inklusive der Standardabweichungen .....	40
Abb. 6:	Verlauf des mentalen SF-12-Summenscore (vor Kapseleinnahme (Eingang), nach drei Monaten (3 Monate) und am Ende nach sechs Monaten (6 Monate)), inklusive der Standardabweichungen .....	41
Abb. 7:	Negativen Nebenwirkungen und deren zeitliches Auftreten (nach drei und sechs Monaten) während der GTE-Einnahme in absoluten Häufigkeiten ....	43
Abb. 8:	Positiven Nebenwirkungen und deren zeitliches Auftreten (nach drei und sechs Monaten) während der GTE-Einnahme in absoluten Häufigkeiten .....	44
Abb. 9:	Mittels Vaginalsonographie erfasste Myomvolumina im Vergleich vor (Myomvol1) und nach der sechsmonatigen GTE-Einnahme (Myomvol2) .....	46
Abb. 10:	Erythrozyten-Werte aller 25 Teilnehmerinnen vor (Ery1) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (Ery2) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Erythrozyten/pl: 3,9 – 5,2) ist grün schattiert dargestellt .....	48
Abb. 11:	Hämoglobin-Werte aller 25 Teilnehmerinnen vor (Hb1) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (Hb2) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Hämoglobin in g/dl: 12,0 – 15,6) ist grün schattiert dargestellt .....	49
Abb. 12:	Hämatokrit-Werte der Teilnehmerinnen vor Einnahme der GTE-Kapseln (Hk1) im Vergleich nach der sechsmonatigen Einnahme (Hk2) in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Hämatokrit in l/l: 0,355 – 0,455) ist grün schattiert dargestellt .....	50

Abb. 13: MCH-Werte aller 25 Teilnehmerinnen vor Einnahme der GTE-Kapseln (MCH1) im Vergleich nach der sechsmonatigen Einnahme (MCH2) in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (MCH in pg: 27,0 – 33,5) ist grün schattiert dar .....	51
Abb. 14: MCV-Werte der Teilnehmerinnen vor Einnahme der GTE-Kapseln (MCV1) im Vergleich nach der sechsmonatigen Einnahme (MCV2) in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (MCV in fl: 80,0 – 99,0) ist grün schattiert dar .....	52
Abb. 15: Leukozyten-Werte aller 25 Teilnehmerinnen vor (Leukos1) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (Leukos2) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Leukozyten/nl: 3,9 – 10,5) ist grün schattiert dargestellt .....	53
Abb. 16: Thrombozyten-Werte aller 25 Teilnehmerinnen vor (Thrombos1) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (Thrombos2) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Thrombozyten/nl: 150 – 370) ist grün schattiert dargestellt .....	54
Abb. 17: Retikulozyten-Werte von den Teilnehmerinnen vor (Retis1; n = 10) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (Retis2; n = 11) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Retikulozyten/nl: 25 – 105) ist grün schattiert dargestellt .....	55
Abb. 18: Ferritin-Werte der Teilnehmerinnen vor (Ferri1; n = 18) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (Ferri2; n = 23) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Ferritin in µg/l: 13,0 – 150,0) ist grün schattiert dargestellt .....	56
Abb. 19: ALT-Werte der Teilnehmerinnen vor (ALT1; n = 24) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (ALT2; n = 25) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (ALT in U/l: < 31) ist grün schattiert dargestellt .....	57
Abb. 20: AST-Werte der Teilnehmerinnen vor (AST1; n = 24) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (AST2; n = 24) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (AST in U/l: < 35) ist grün schattiert dargestellt .....	58
Abb. 21: GGT-Werte der Teilnehmerinnen vor (GGT1; n = 23) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (GGT2; n = 24) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (GGT in U/l: 5 – 36) ist grün schattiert dargestellt .....	59
Abb. 22: Kreatinin-Werte der Teilnehmerinnen vor (Krea1; n = 20) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (Krea2; n = 22) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Kreatinin nach Jaffé in mg/dl: 0,5 – 0,9) ist grün schattiert dargestellt .....	60

- Abb. 23: GFR-Werte der Teilnehmerinnen vor (GFR1; n = 20) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (GFR2; n = 22) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; die geschätzte GFR (eGFR n.CKD-EPI) sollte > 90 sein ..... 61
- Abb. 24: Triglycerid-Werte der Teilnehmerinnen vor (Trigly1; n = 22) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (Trigly2; n = 24) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Triglyceride in mg/dl: < 200) ist grün schattiert dargestellt ..... 62
- Abb. 25: HDL-Werte der Teilnehmerinnen vor (HDL1; n = 24) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (HDL2; n = 25) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (HDL in mg/dl: > 45) ist grün schattiert dargestellt ..... 63
- Abb. 26: LDL-Werte der Teilnehmerinnen vor (LDL1; n = 24) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (LDL2; n = 25) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (LDL in mg/dl: < 130) ist grün schattiert dargestellt ..... 64
- Abb. 27: Cholesterin-Werte der Teilnehmerinnen vor (gesamtChol1; n = 22) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (gesamtChol2; n = 25) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (gesamt Cholesterin in mg/dl: < 200) ist grün schattiert dargestellt ..... 65

## TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1:	Modifizierte FIGO-Klassifikation (Quelle: Munro, Critchley u. Fraser 2011; David 2016) .....	16
Tab. 2:	Absolute und relative Kontraindikationen für UAE (Quelle: Bohlmann et al. 2019) .....	20
Tab. 3:	Absolute und relative Kontraindikationen für MRgFUS (Quelle: Bohlmann et al. 2019) .....	21
Tab. 4:	Erhebungszeitpunkte der Anwendungsbeobachtung .....	26
Tab. 5:	Inhaltsstoffe der GTE-Kapseln .....	31
Tab. 6:	Baseline-Charakteristika der Teilnehmerinnen (T1; n = 25) .....	38
Tab. 7:	Deskriptive Beschwerdecharakteristika der Patientinnen vor Beginn der Anwendungsbeobachtung (T1) in der Reihenfolge des Anamnesebogens ..	39
Tab. 8:	Deskriptive Statistik der physischen Lebensqualität mittels des physischen SF-12-Summscores .....	40
Tab. 9:	Deskriptive Statistik der mentalen Lebensqualität mittels des mentalen SF-12-Summscores .....	41
Tab. 10:	Zusammenhang zwischen Myombeschwerden und sechsmonatiger Kapseleinnahme .....	42
Tab. 11:	Prozentualer Teilnehmerinnen-Anteil ohne Angaben von Nebenwirkungen nach drei Monaten .....	44
Tab. 12:	Prozentualer Teilnehmerinnen-Anteil ohne Angaben von Nebenwirkungen (NW) nach sechs Monaten .....	45
Tab. 13:	Verhältnis von positiven zu negativen Nebenwirkungen (NW) nach drei Monaten .....	45
Tab. 14:	Verhältnis von positiven zu negativen Nebenwirkungen (NW) nach sechs Monaten .....	45
Tab. 15:	Deskriptive Statistik der Myomvolumina vor Einnahme (Ausgangswert) und nach Ende des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums (Endwert) .....	47
Tab. 16:	Deskriptive Statistik der Erythrozyten-Werte vor (Ery1) und nach (Ery2) der sechsmonatigen Kapseleinnahme; Referenzbereich: Erythrozyten/pl: 3,9 – 5,2 .....	48



Tab. 17: Deskriptive Statistik der Hämoglobin-Werte vor (Hb1) und nach (Hb2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Hämoglobin in g/dl: 12,0 – 15,6 .....	49
Tab. 18: Deskriptive Statistik der Hämatokrit-Werte vor (Hk1) und nach (Hk2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Hämatokrit in l/l: 0,355 – 0,455 .....	50
Tab. 19: Deskriptive Statistik der MCH-Werte vor (MCH1) und nach (MCH2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: MCH in pg: 27,0 – 33,5 .....	51
Tab. 20: Deskriptive Statistik der MCV-Werte vor (MCV1) und nach (MCV2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: MCV in fl: 80,0 – 99,0 .....	52
Tab. 21: Deskriptive Statistik der Leukozyten-Werte vor (Leukos1) und nach (Leukos2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Leukozyten/nl: 3,9 – 10,5 .....	53
Tab. 22: Deskriptive Statistik der Thrombozyten-Werte vor (Thrombos1) und nach (Thrombos2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Thrombozyten/nl: 150 – 370 .....	54
Tab. 23: Deskriptive Statistik der Retikulozyten-Werte vor (Retis1) und nach (Retis2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Retikulozyten/nl: 25 – 105 .....	55
Tab. 24: Deskriptive Statistik der Ferritin-Werte vor (Ferri1) und nach (Ferri2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Ferritin in µg/l: 13,0 – 150,0 .....	56
Tab. 25: Deskriptive Statistik der ALT-Werte vor (ALT1) und nach (ALT2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: ALT in U/l: < 31 ..	57
Tab. 26: Deskriptive Statistik der AST-Werte vor (AST1) und nach (AST2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: AST in U/l: < 35..	58
Tab. 27: Deskriptive Statistik der GGT-Werte vor (GGT1) und nach (GGT2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: GGT in U/l: 5 – 36 .....	59
Tab. 28: Deskriptive Statistik der Kreatinin-Werte vor (Krea1) und nach (Krea2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Kreatinin n. Jaffé in mg/dl: 0,5 – 0,9 .....	60
Tab. 29: Deskriptive Statistik der GFR vor (GFR1) und nach (GFR2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; geschätzte GFR (eGFR n.CKD-EPI) sollte > 90 sein .....	61

Tab. 30: Deskriptive Statistik der Triglycerid-Werte vor (Trigly1) und nach (Trigly2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Triglyceride in mg/dl: < 200 .....	62
Tab. 31: Deskriptive Statistik der HDL-Werte vor (HDL1) und nach (HDL2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: HDL in mg/dl: > 45 .....	63
Tab. 32: Deskriptive Statistik der LDL-Werte vor (LDL1) und nach (LDL2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: LDL in mg/dl: > 45 .....	64
Tab. 33: Deskriptive Statistik der Cholesterin-Werte vor (gesamtChol1) und nach (gesamtChol2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: gesamt. Chol. in mg/dl: < 200 .....	65

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Primärziel der Anwendungsbeobachtung war es, mögliche Veränderungen der Lebensqualität im Zuge einer täglichen Einnahme von Epigallocatechingallat (EGCG)-angereicherten Grün-Tee-Extrakt (GTE)-Kapseln bei Frauen mit oligo- oder asymptomatischen Uterusmyomen zu evaluieren. Sekundär sollte das Auftreten von myomassoziierten Beschwerden, Veränderungen der Myomgröße sowie einiger Laborparameter und eventuelle Nebenwirkungen erfasst werden.

**Materialien:** Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung über sechs Monate wurde bei Frauen mit asymptomatischen Uterusmyomen zur Beantwortung der Primärfrage der validierte Fragebogen zur Lebensqualität SF-12 erhoben. Um die Sekundärfragen zu beantworten, erhielten die Frauen einen selbstentwickelten Beschwerdefragebogen (acht Likert-Skalen); die Myomgröße wurde mittels Vaginalultraschall und die Laborparameter durch eine venöse Blutentnahme bestimmt. Mögliche Nebenwirkungen wurden erfragt. Die Frauen führten ein Ernährungsprotokoll.

**Methoden:** Die Beobachtungsdauer betrug sechs Monate. Es wurden nur Frauen mit Myomen, die symptomlos oder symptomarm waren, einbezogen. Eine Zwischenauswertung gab es nicht. Die Befragung erfolgte zu Beginn (Baseline, T1) in einer Klinikmyomsprechstunde, nach drei Monaten telefonisch (T2) und nach sechs Monaten (T3) wieder in der Sprechstunde. Die Ultraschalluntersuchung (gleicher Untersucher und gleiches Gerät) und Laborwertbestimmung (gleiches Labor) erfolgten zu Beginn und nach ca. sechs Monaten, unmittelbar nach dem Ende der GTE-Kapseleinnahme.

**Ergebnisse:** Primär wurden 30 Frauen mit Myom eingeschlossen, Daten von 25 Frauen konnten ausgewertet werden bei einer vorher angenommenen Drop-out-Rate von 50 %, sollten zunächst 40 Frauen für die Beobachtung rekrutiert werden.

Die Analyse des SF-12-Fragebogens zeigte eine signifikante Verbesserung des physischen Summenscores des SF-12 im Verlauf der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (T1 versus T3:  $p = 0,019$ ; T1: Mittelwert (M) = 52,731; 95%-Konfidenzintervall (KI<sub>95%</sub>): 49,791 – 55,671; T3: M = 55,862; KI<sub>95%</sub>: 55,038 – 56,685). Der mentale Summenscore des SF-12 veränderte sich jedoch nicht signifikant (T1 versus T3:  $p = 0,674$ ; T1: M = 52,123; KI<sub>95%</sub>: 49,103 – 55,143; T3: M = 52,982; KI<sub>95%</sub>: 50,170 – 55,794).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kapseleinnahme und Veränderungen des Beschwerdebildes, der Laborparameter oder der Myomgröße (2 Frauen - keine Änderung, 13 Frauen - Volumenzunahme, 10 Frauen - Volumenabnahme) konnte nicht festgestellt werden. Relevante Nebenwirkungen wurden von den einbezogenen Frauen mit Myomen nicht angegeben.

**Schlussfolgerung:** GTE kann zu einer Beeinflussung der Lebensqualität von Frauen mit Myomen führen. Veränderungen von Myomgröße oder anderer objektiver Parameter ließen sich nicht feststellen. Es bleibt bis auf Weiteres unklar, ob EGCG-angereicherte GTE-Kapseln für Myompatientinnen einen therapeutischen Nutzen haben. Es wird die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien mit einem größerem Patientinnenkollektiv notwendig sein.

## ABSTRACT

**Background:** Primary objective of the study was to evaluate possible changes in quality-of-life in women with asymptomatic uterine fibroids after daily intake of epigallocatechin-gallate (EGCG)-enriched green-tea-extract (GTE)-capsules. The occurrence of myoma-associated complaints, changes in myoma-size and some laboratory parameters and possible side effects should be recorded as a secondary consideration.

**Materials:** In context of a six-month observational study, the validated questionnaire on quality-of-life SF-12 was collected from women with asymptomatic uterine fibroids to answer the primary question. In order to answer the secondary questions, the women were given a self-developed complaint questionnaire (eight Likert scales); myoma-size was determined by vaginal ultrasound and laboratory parameters by venous blood sampling. Possible side effects were investigated. The women maintained a nutrition protocol.

**Methods:** The observation period was six months. Only women with myomas who did not report any relevant symptoms were included. There was no interim evaluation. At the beginning (baseline, T1), the women were interviewed in a clinic, after three months by telephone (T2) and after six months (T3) again in a clinic. The ultrasound examination (same examiner and same device) and laboratory value determination (same laboratory) were performed at the beginning and after about six months, immediately after the end of the GTE-capsule-intake.

**Results:** Primarily 30 women with myoma were included, data from 25 women could be evaluated. With a previously assumed drop-out-rate of 50 %, 40 women were initially recruited for observation.

The analysis of the SF-12 questionnaire showed a significant improvement in the physical sum score of SF-12 over the course of the six-month GTE-capsule-intake (T1 versus T3:  $p = 0,019$ ; T1: mean value (M) = 5,731; 95% confidence interval (KI95%): 49,791 – 55,671; T3: M = 55,862; KI95%: 55,038 – 56,685). However, the mental cumulative score of SF-12 did not change significantly (T1 versus T3:  $p = 0,674$ ; T1: M = 52,123; KI95%: 49,103 – 55,143; T3: M = 52,982; KI95%: 50,170 – 55,794).

A significant correlation between capsule-intake and changes in the symptoms, laboratory parameters or myoma-size (2 women - no change, 13 women - volume increase, 10

women - volume decrease) could not be established. No relevant adverse effects were reported by the myomapatients included.

**Conclusion:** As a result of the post-marketing surveillance, it can be assumed that GTE can have a relevant influence on the quality-of-life of women with myomas. Changes in myoma-size or other objective parameters could not be detected. For the time being, it remains unclear whether EGCG-enriched GTE-capsules have a therapeutic benefit.

# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Uterusmyome**

Myome sind gutartige, vor allem östrogenabhängige Tumore. Sie können sowohl solitär als auch multipel auftreten – es wird dann von einem Uterus myomatosus gesprochen. Alle Uterusmyome bestehen fast ausschließlich aus Muskelzellen und gehen vom Myometrium aus (Gruber 2012).

## **1.2 Pathogenese**

Die genaue Pathogenese der Myomentstehung ist noch nicht vollkommen geklärt (Salama et al. 2006; Zhang et al. 2014). Bekannt ist aber bereits, dass den Ovarialhormonen eine wichtige Bedeutung zukommt. Jedoch ist der genaue Mechanismus, durch den die ovariellen Steroidhormone die Myomentstehung initiieren und fördern, noch nicht völlig klar. Es ist erwiesen, Östrogen-Metabolite spielen eine entscheidende Rolle. Ältere Arbeiten zeigen, dass sich die endogenen Östrogen-Spiegel vom Myomgewebe signifikant von dem des angrenzenden normalen Myometriums unterscheiden (Roshdy et al. 2013). Daher ist es denkbar, dass die Regulation der Östrogen-metabolisierenden Gene an der Myomentwicklung beteiligt ist (Salama et al. 2006). Dabei wird angenommen, die Katechol-O-Methyltransferase (COMT) nimmt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Uterusmyomen ein. COMT metabolisiert viele körpereigene endogene Stoffe, sogenannte Endobiotika wie Steroidhormone, darunter das Östrogen. Demzufolge kann die Regulation der COMT-Aktivität indirekt die biologischen Effekte von Östrogen modulieren und hat damit eine ätiologische Bedeutung bei der Myombildung (Salama et al. 2006; Zhang et al. 2014).

## **1.3 Epidemiologie**

Wahrscheinlich sind 15 bis 25 % aller Frauen Myomträgerinnen (Kirschbaum 2005). Der Altersgipfel liegt dabei zwischen 35 bis 50 Jahren (Kirschbaum 2005), wobei es je nach Literaturquelle unterschiedliche Angaben gibt (Stewart 2001; David 2016). Stewart berichtete, durch eine sorgfältige pathologische Untersuchung von Hysterektomiepräparaten lassen sich in bis zu 77 % der Proben Myome finden (Stewart 2001). Bei standardisiert durchgeführten Screening-ähnlichen Ultraschalluntersuchungen von US-amerikanischen Frauen im Alter zwischen 35 bis 49 Jahren ergab sich eine kumulative Inzidenz für Myome im Alter von 50 Jahren von fast 70 % und bei Frauen zwischen 35 bis 40 Jahren von 26 % (Baird et al. 2003).

## 1.4 Myomklassifikationssysteme

Histologisch gesehen sind Myome Leiomyome (überwiegend aus Muskelzellen), die vom Fibromyom (mit bindegewebigen Anteilen) und von den Adenomyomen (mit Endometriosezellen) unterschieden werden (Sehouli 2009).

Myome können in unterschiedlich ausgeprägten bindegewebigen Komponenten vorkommen (Kirschbaum 2005). Anhand der Nähe zu den einzelnen histologischen Uterusschichten erfolgt die spezifische Myomklassifikation. Sie können submukös, intramural, intraligamentär, als Myoma in statu nascendi und subserös auftreten (Abb. 1).

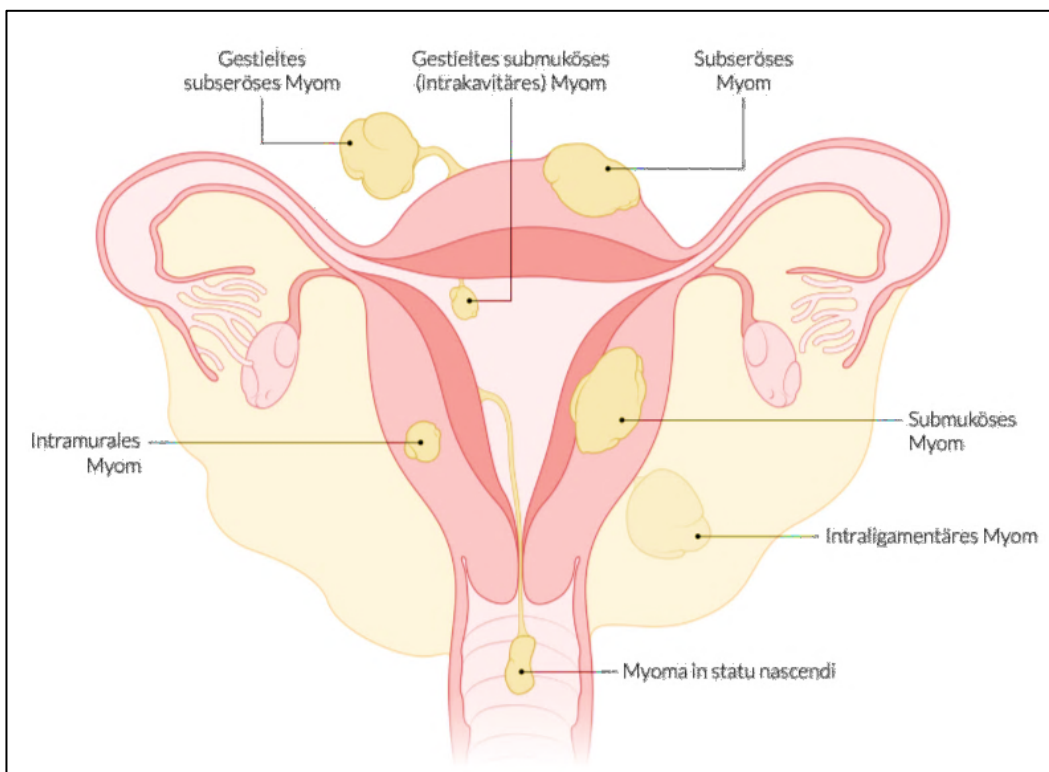


Abb. 1: Myomklassifikation nach Lokalisation (Quelle: Amboss 2020)

Am häufigsten sollen die intramuralen Myome auftreten, gefolgt von den subserösen (Amboss 2020). Bei der Myomgröße gibt es enorme Unterschiede: manche sind und bleiben senfkorn groß, andere wachsen bis zu Kindskopfgröße heran (Kirschbaum 2005).

Seit 2011 existiert eine weitere Myomklassifikation nach FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) in der die sonografisch bestimmte Lage des Myoms in Typen (Typ 1 bis 7), Sonderformen (Typ 8) und Myomkombinationen (z.B. Typ 2-5) beschrieben wird (Tab. 1 und Abb. 2) (Munro, Critchley u. Fraser 2011; David 2016).



Tab. 1: Modifizierte FIGO-Klassifikation (Quelle: Munro, Critchley u. Fraser 2011; David 2016)

Myomart	Typ	Lokalisation/Ausdehnung
<b>Submuköse Myome</b>	0	gestielt, intracavitär
	1	< 50% intramural
	2	≥ 50% intramural
<b>Intramurale Myome</b>	3	100% intramural, extracavitär, mit Endometrium-Kontakt
	4	völlig im Myometrium, ohne Endometrium- oder Serosa-Kontakt
<b>Subseröse Myome</b>	5	Subserös ≥ 50% intramural
	6	Subserös < 50% intramural
	7	Subserös-gestielt
<b>Andere Myome</b> (Andere z.B. zervikale oder parasitäre Myome)	8	Ohne Bezug zum Myometrium, ohne direkte Bindung an den Uterus
<b>Myomkombinationen</b> (Beinhaltet Endometrium- und Serosa-Anteile)	Die beiden Nummern werden durch einen Bindestrich getrennt aufgeführt. Die erste Zahl bezieht sich auf die Lage zum Endometrium und die zweite zur Serosa.	
	2-5	Transmural mit Cavumkontakt und subserösen Anteil

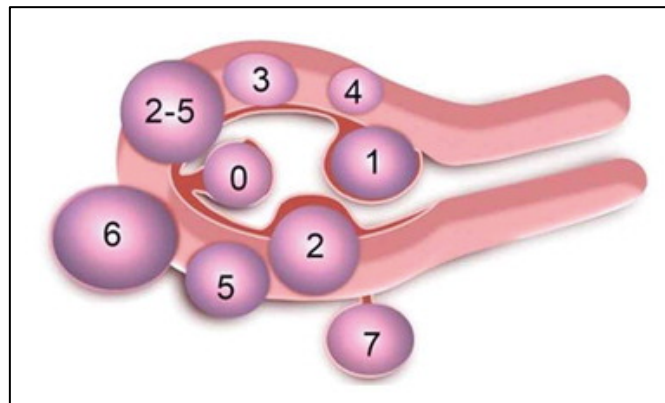


Abb. 2: Verschiedene Myomtypen (1-8) nach FIGO (Quelle: Munro, Critchley u. Fraser 2011)

### 1.5 Beschwerdebild bei Myomen

Insgesamt sollen mindestens 25 % der Frauen mit Myom im reproduktiven Alter klinisch symptomatisch sein (Sehouli 2009; Zhang et al. 2014). Im Allgemeinen bestimmen Größe, Lage und Anzahl der Myome im Uterus die Symptomatik. Die meisten Frauen (ca. 80 %) mit Uterusmyomen geben keine Beschwerden an (Chabbert-Buffet, Esber u. Bouchard 2014). Treten jedoch Symptome auf, klagen die Betroffenen meist über Blutungsstörungen (z.B. Menorrhagien, Hypermenorrhö, Metrorrhagien), Fremdkörpergefühl im Unterbauch, Rückenschmerzen oder auch Blasendruck (Kirschbaum 2005; Harding et al. 2008; Amboss 2020).

Sekundär kann aufgrund des erhöhten Blutverlustes eine Eisenmangelanämie auftreten. Diese kann durch den schleichenden Verlauf in vielen Fällen zunächst toleriert und kompensiert werden (Kirschbaum 2005; Laughlin, Schroeder u. Baird 2010). Kommt es zur Zunahme der Beschwerden, kann sich dies erheblich auf die Lebensqualität auswirken und zu einem erhöhten Leidensdruck bei den Betroffenen führen, sodass sie öfter eine Ärztin oder einen Arzt aufsuchen und das Gesundheitssystem höher beanspruchen (Chabbert-Buffet, Esber u. Bouchard 2014). Zudem ist zu beachten, dass Patientinnen mit einem ähnlichen Myombefund unterschiedliche Beeinträchtigungen wahrnehmen und angeben (David 2016). Myompatientinnen, die sich kurz vor der Menopause befinden und Frauen im gebärfähigen Alter mit unerfülltem Kinderwunsch, deren Fertilität durch ihr Myom/ihre Myome eingeschränkt ist, haben einen Krankheitswert und sollten unbedingt eine Behandlung erhalten. Selten kommt es durch ein sehr großes Myom zu schwerwiegenden Komplikationen wie Ureterenkompensation und/oder Verminderung der Durchblutung durch die Einengung der Vena cava; hier ist allein aufgrund der Myomgröße eine Therapie dringend notwendig (Chabbert-Buffet, Esber u. Bouchard 2014; David 2016)

### **1.6 Uterusmyome und deren Behandlungsmöglichkeiten**

Durch die alleinige Diagnosestellung eines Myoms oder multipler Myome besteht noch kein Krankheitswert und damit keine Therapieindikation. Ausschlaggebend für die Art der Behandlung ist die bestehende Symptomatik, das Patientinnenalter, der Leidensdruck, ein unerfüllter Kinderwunsch, die Wachstumsgeschwindigkeit des Myoms/der Myome und ob eine Patientin eine Operation generell ablehnt und daraufhin Alternativen gesucht werden müssen (Ahrendt 2012; Chabbert-Buffet, Esber u. Bouchard 2014).

Für die optimale Therapie müssen, wie bereits erwähnt, die Beschwerden der Patientin betrachtet sowie ihre persönliche Lebenssituation berücksichtigt werden. Bei Beschwerdefreiheit werden regelmäßige Kontrollen empfohlen (Amboss 2020).

Für die Myomtherapie stehen je nach Myomlage, -anzahl und -größe sowie in Abhängigkeit vom Auftreten von Symptomen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Sie reichen von medikamentöser Behandlung über organerhaltende operative und interventionelle Verfahren (hysteroskopische, laparoskopische, offen-abdominale Myom-Enukleation, Myom-Embolisation und Magnetresonanztomografie-gesteuerte fokussierter Ultraschall (MRgFUS) bis hin zur operativen Gebärmutter-Entfernung (Harding et al. 2008; Chabbert-Buffet, Esber u. Bouchard, 2014). Diese sollen nachfolgend kurz benannt werden.

### **1.6.1 Operative Verfahren**

Dazu gibt es die Möglichkeiten der minimal-invasiven und der invasiven-operativen Eingriffe. Bei den operativen Verfahren handelt es sich um hysteroskopische, laparoskopische oder offen-abdominale Myom-Enukleationen sowie offen-abdominale, laparoskopische oder vaginale Hysterektomien (David 2016).

### **1.6.2 Interventionelle radiologische Verfahren**

Zu den radiologischen Optionen zählen die Myom- bzw. Uterusarterienembolisation (UAE) und die Therapie mit fokussiertem Ultraschall (MRgFUS; Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFUS)) (David 2016).

Bei der UAE wird unter Röntgenkontrolle ein Katheter in die Myom-versorgenden arteriellen Gefäße eingeführt und mit Mikropartikeln peripher verschlossen. Durch die Unterversorgung des Myoms resultiert ein Myominfarkt mit Gewebsnekrose und eine nachfolgende Schrumpfung des Myoms. Bei unerfülltem Kinderwunsch ist die Methode kontraindiziert (Rabe et al. 2017).

Eine Zerstörung von Myomgewebe durch MRgFUS oder HIFUS führt ebenfalls zu einer Myomschrumpfung. Es kommt durch die starke Erhitzung zur Denaturierung des Myomgewebes. Die Myomschrumpfung führt meist zu einer Symptomlinderung innerhalb einiger Monate nach der Behandlung (David 2016).

### **1.6.3 Medikamentöse Verfahren**

Alternativ besteht die Möglichkeit der medikamentösen Therapie mit verschiedenen Präparaten, die die Symptome lindern und teilweise auch Myome verkleinern können (Ahrendt 2012).

Zur Symptomkontrolle bzw. -linderung findet Tranexamsäure (Antifibrinolytikum) bei Blutungsstörungen Verwendung (David 2016).

Zusätzlich können orale Kontrazeptiva zur Blutungskontrolle, insbesondere bei Anwendung im Lang- oder Dauerzyklus, eingesetzt werden. Zusätzlich können orale Kontrazeptiva offenbar das Risiko einer Myomentwicklung vermindern (David 2016).

Ebenfalls werden Levonorgestrel-freisetzende Hormonspiralen bei der Therapie von Blutungsstörungen bei Uterus myomatosus angewendet. Wenn keine Verformung des Cavum uteri durch die Myome besteht, ist ein Einsetzen der „Hormonspirale“ möglich (David

2016). Submuköse Myome sind jedoch als relative Kontraindikation für die Spirale zu betrachten (Ignatov, Latrlich u. Ortmann 2014).

Ein Ausbleiben der Menstruation kann durch Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRM) erreicht werden. Bei einem Teil der Patientinnen konnte auch eine Myomverkleinerung durch diese Präparate beobachtet werden (David 2016). Zwischenzeitlich war das Medikament Ulipristalacetat (UPA) für die Langzeitintervalltherapie zugelassen (Rabe et al. 2017; Wallwiener 2019); aktuell ruht allerdings die Zulassung wegen schwerwiegender Nebenwirkungen (Kolarow 2020).

Eine Myomverkleinerung kann ebenfalls mit der Anwendung von Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH) erreicht werden. Mit diesen Präparaten wurde auch in den meisten Fällen eine Blutungsfreiheit während der Einnahme herbeigeführt. Aufgrund der bestehenden Nebenwirkungen sind die Präparate maximal für sechs Monate anzuwenden und dienen allenfalls zur Vorbereitung einer hysteroskopischen Myomresektion (David 2016).

### **1.7 Aktueller Stand der Therapie**

Die häufigste Indikation zur Hysterektomie in Deutschland als auch international stellt die Diagnose „Uterus myomatosus“ dar (Prütz u. von der Lippe 2014; Wallwiener 2019). In Deutschland werden jährlich mehr als 90.000 Operationen aufgrund der Diagnose „Myome des Uterus“ durchgeführt (Ahrendt 2012).

Der Goldstandard für submuköse Myome ist die hysteroskopische Entfernung (DGGG 2015).

Die GnRH-Analoga werden zur präoperativen Verkleinerung der Myome genutzt (Wallwiener 2019). In der Praxis jedoch haben sich die GnRH-Analoga aus zwei Gründen nicht für eine Dauertherapie bewährt. Die Volumenreduktion hält nur wenige Wochen an, sodass nach Therapieende die Myome wieder an Volumen gewinnen und erneut Beschwerden auslösen. Außerdem sinkt durch die Einnahme von GnRH-Analoga der Estradiol-Serumspiegel auf postmenopausale Werte, wodurch Östrogenmangel-Symptome auftreten können, wie z.B. Hitzewallungen, Schlafstörungen, Stimmungs- und Appetit-schwankungen (Wallwiener 2019). Daher dienen sie aktuell vor allem zur präoperativen Vorbereitung einer Myomresektion im Sinne einer maximal dreimonatigen Therapie (Ignatov, Latrlich u. Ortmann 2014; Wallwiener 2019).

Die GnRH-Antagonisten haben sich aufgrund der hohen Behandlungskosten sowie dem ähnlichen Nebenwirkungsprofil wie der GnRH-Analoga nicht durchsetzen können (Wallwiener 2019).

Eine weitere Medikamentengruppe zur Myomvolumenreduktion sind die SPRM. Dabei handelt es sich um synthetische Steroide, die strukturell Progesteron ähneln und daher an Progesteron-Rezeptoren binden und damit direkt am Endometrium Wirkung zeigen. Es kommt zu Amenorrhö, da das Wachstum der Myome durch die Inhibierung der Zellproliferation, die Apoptoseinduktion und den Abbau der extrazellulären Matrix reduziert wird (Wallwiener 2019). 2012 wurde UPA zur Therapie zugelassen, seitdem wurden weltweit insgesamt über 765.000 Patientinnen mit UPA behandelt. Unter UPA-Therapie kam es zu sporadischen Meldungen von Leberschäden und Leberversagen (Donnez 2018; Donnez et al. 2018). Daraufhin gab es vorläufige Empfehlungen, UPA nur noch unter strenger Indikationsstellung und regelmäßiger Kontrolle der Leberwerte der Patientinnen zur Therapie zu empfehlen und anzuwenden (Wallwiener 2019). Im Moment ruht die europäische Zulassung für UPA, weil trotz der Leberwertkontrollen wieder eine Patientin eine schwere Leberschädigung unter UPA erlitten hat (Kolarow 2020).

Ein zugelassenes, effektives Medikament zur Langzeitbehandlung von Myomen liegt aktuell nicht vor.

Zusätzlich zu den operativen und medikamentösen Behandlungskonzepten etablierten sich auch die interventionellen radiologischen Verfahren (UAE und MRgFUS/HIFUS), was zu einer weiteren Individualisierung der Behandlungsmöglichkeiten geführt hat (Pérez-López et al. 2014). Allerdings gibt es auch auf die Anwendung der radiologischen Verfahren, wie beispielsweise für die UAE, einige Kontraindikationen (Tab. 2).

Tab. 2: Absolute und relative Kontraindikationen für UAE (Quelle: Bohlmann et al. 2019)

<b>Absolute Kontraindikationen</b>	<b>Relative Kontraindikationen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdacht auf Uterusmalignom</li> <li>• Bestehende Schwangerschaft</li> <li>• Akute Genitalinfektion</li> <li>• Geplante oder laufende Radiojodtherapie</li> <li>• Manifeste Hyperthyreose</li> <li>• Kontrastmittelallergie</li> <li>• Schwere Gerinnungsstörung</li> <li>• Vaskulären Zugang behindernde Adnexprozesse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Menopausen-Status</li> <li>• Isolierte submuköse Myome (Typ 0 und 1)</li> <li>• Isolierte gestielte subseröse Myome</li> <li>• Latente Hypothyreose</li> <li>• Vorherrschende Myomversorgung durch die A. ovarica</li> <li>• Niereninsuffizienz</li> <li>• Kinderwunsch</li> </ul>

Auch bei der Behandlung mit MRgFUS sind einige Kontraindikationen vorhanden (Tab. 3). Dabei verhindern beispielsweise bestimmte anatomische Gegebenheiten eine MRgFUS-Therapie, unter anderem die Größe und Lage des Myoms sowie Ablenkung des Ultraschallwegs durch andere Organstrukturen (Kamp et al. 2013).

Tab. 3: Absolute und relative Kontraindikationen für MRgFUS (Quelle: Bohlmann et al. 2019)

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdacht auf Uterusmalignom</li> <li>• Bestehende Schwangerschaft</li> <li>• Akute Genitalinfektion</li> <li>• Subserös gestielte Myome</li> <li>• Submuköse Myome Typ 0 und I bei Kinderwunsch</li> <li>• Kein ausreichendes Schallfenster zur Behandlung</li> <li>• Kontraindikationen gegen MRT oder MRT-Kontrastmittel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Menopausen-Status</li> <li>• Große Narben im Schallfenster</li> <li>• Uterus myomatosus mit mehr als 5 Myomen</li> <li>• Uterusmyome mit einem Durchmesser über 10 cm</li> <li>• Submuköse Myome Typ 0 und I bei abgeschlossener Familienplanung</li> <li>• Myomlage nahe am Os sacrum</li> <li>• Großer Haut-Myom-Abstand (z.B. bei Adipositas permagna)</li> </ul>

### 1.8 Alternativmedizinische Ansätze zur Myomtherapie - Relevanz des Themas

Derzeit gibt es neben den operativen Verfahren keine zugelassene effektive medikamentöse Langzeitbehandlung für Myome. Der Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulator Ulipristalacetat weist schwerwiegende Nebenwirkungen auf (Wallwiener 2019) und war nur unter strenger Indikationsstellung anzuwenden (Donnez 2018; Donnez et al. 2018) und ist als Behandlungsoption nun vorerst ausgesetzt (Kolarow 2020).

Die orale Gabe von Gestagenen führt häufig nicht zu einer ausreichenden Blutungs- bzw. Symptomkontrolle und das Myomwachstum und damit die Ursache der Symptome werden dadurch nicht beeinflusst. Mit Levonorgestrel-freisetzenden intrauterinen Systemen (IUS) ist bei einem Teil der Patientinnen eine Blutungskontrolle zu erreichen, jedoch ist die IUS-Einlage bei Frauen mit Myomen eigentlich kontraindiziert (David 2016). Die nachweisbar wirksamen GnRH-Analoga können nur maximal sechs Monate eingesetzt werden, da ihr Nebenwirkungsprofil (Osteoporose und sonstige Hormonmangelercheinungen) die langfristige Anwendung verhindert (Rabe et al 2015). Auch die interventionellen radiologischen Verfahren sind nicht für alle Myompatientinnen einsetzbar (Bohlmann et al. 2019).

Untersuchungen haben gezeigt, fast zwei Drittel eines großen Kollektivs von Myompatientinnen (n = 1.350) erwägen nicht-operative Verfahren als mögliche Therapieoption, obwohl ein relativ großer Anteil der betreuenden Frauenärztinnen und Frauenärzte keine

diesbezügliche Empfehlung gegeben hatte. Zu vermuten ist, dass hinter dem Wunsch nach einer nicht-operativen Therapieoption nicht nur die Ängste vor Operation, Narkose und Schmerzen sich verbergen, sondern auch vor länger anhaltender postoperativer Rekonvaleszenz mit möglichen Einschränkungen im Alltag (David, Lukas u. Kantenich 2011). Über die Präferenz gegenüber komplementärmedizinischen Verfahren als Behandlungsmöglichkeit bei myombedingten Beschwerden existieren bisher in Deutschland wenig Informationen. In einer Befragung nannten Myompatientinnen als Behandlungswunsch am häufigsten die nicht-operative Therapie mit HIFUS (39,8 %) gefolgt von Naturheilverfahren (34,6 %). Knapp 20 % des Befragungskollektivs hatten schon Erfahrungen mit komplementären Therapieverfahren im weiteren Sinne (pflanzlichen Medikamenten, Akupunktur, Homöopathie, Chinesische Medizin und andere) gemacht. Nur bei der Hälfte dieser Patientinnen waren die entsprechenden Therapeutika von einer Ärztin bzw. einem Arzt empfohlen bzw. verschrieben worden (David, Vössing u. Stupin 2015).

Die wohl auch international starke Nachfrage bzw. der Wunsch nach alternativen und komplementärmedizinischen Behandlungsoptionen seitens der Patientinnen führt seit einigen Jahren zur Überprüfung der Wirksamkeit von Akupunktur oder pflanzlicher Zubereitungen zur Therapie myombedingter Symptome, ohne dass bisher über nachweisbare wissenschaftliche bzw. klinische Ergebnisse berichtet werden konnte (Zhang et al. 2010). In diesem Zusammenhang wurde auch über die Behandlungsoption von Uterusmyomen mit Extrakten aus grünem Tee berichtet. Hierfür liegen aber bisher kaum publizierte klinische Erfahrungsberichte vor. Oft zitiert wird eine Pilotstudie, die in einem kleinen Patientinnenkollektiv gute Resultate bei der Myombehandlung mit GTE-Kapseln in einem kurzen Anwendungszeitraum erbrachte (Roshdy et al. 2013). Weitere Studien oder auch Anwendungsbeobachtungen bei asymptomatischen Patientinnen erscheinen notwendig, um die Wirksamkeit von GTE auf Uterusmyome zu überprüfen.

## 1.9 Grüner Tee

Grüner Tee wird aus den Blättern der *Camellia sinensis* hergestellt und ist weltweit eines der beliebtesten Getränke (Weisburger 1997; Khan u. Mukhtar 2014). Sein Extrakt wird schon seit langem in der traditionellen chinesischen Medizin verwendet (Saeed et al. 2017). Die Verwendung von Tee als Heilmittel hat bereits lange Tradition. Es ist bekannt, dass Tee in China schon seit dem 27. Jahrhundert vor Chr. wegen seiner medizinischen Eigenschaften getrunken wird (Weisburger 1997; Vuong et al. 2010). Auf dieser Grundlage haben mehrere Studien seinen gesundheitlichen Nutzen und sein medizinisches Potenzial für verschiedene Krankheiten aufgezeigt (Khan u. Mukhtar 2014). Mit dem ständig wachsenden Wissen und der Suche nach sichereren, potentiellen und neuartigen gesundheitsbezogenen Nahrungsergänzungsmitteln, darunter grüner Tee, richtet sich die Nachfrage und das Forschungsinteresse mehr auf natürliche Ressourcen als Prävention und/oder Behandlungsoptionen für unterschiedliche Erkrankungen (Khan u. Mukhtar 2014; Ciebiera et al. 2017).

Grüner Tee enthält Flavonole, einschließlich Quercetin, Kaempferol, Myricitin und deren Glykosiden, außerdem Proteine, Ballaststoffe, verschiedene Kohlenhydrate, Lipide, Mineralien, Aminosäuren und Pigmente (Cabrera, Artacho u. Giménez 2006) sowie Koffein, was ca. drei bis sechs Prozent an der Gesamtmasse ausmacht (Yang u. Landau 2000). Zudem beinhaltet grüner Tee die charakteristischen und aktiven Polyphenolverbindungen (Cabrera, Artacho u. Giménez 2006; Chacko et al. 2010). Die Teepolyphenole bestehen aus vielen unterschiedlichen Catechinen, darunter Catechin, Epicatechin (EC), Epicatechin-3-Gallat (ECG), Epigallocatechin (EGC) und Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG) (Khan u. Mukhtar 2014).

Das EGCG ist mit einem Anteil von bis zu 50 % des gesamten Catechin-Gehaltes das am häufigsten vorkommende und wichtigste unter den Teepolyphenolen. Das Antioxidans macht etwa 30 % der Trockenmasse von grünem Tee aus. Dem EGCG als Hauptbestandteil des grünen Tees, werden auch die positiven Wirkungen zugeschrieben (Khan u. Mukhtar 2014).

In Labor- und Tierversuchen konnten für EGCG antioxidative, antitumorale und immunmodulative Effekte bei Krebs, Entzündungen, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen gezeigt werden (Saeed et al. 2017; Saeki et al. 2018).



### 1.9.1 Epigallocatechingallat (EGCG) – Wirkungsweise des Grünen Tees

Die verschiedenen Teecatechine besitzen eine unterschiedliche biologische Wirksamkeit, wobei das EGCG die höchste Aktivität zeigt (Khan u. Mukhtar 2014). Chemisch betrachtet ist das monomere Flavanol EGCG ein Carbonsäureester aus Epigallocatechin und Gallussäure (Hahn et al. 2016). EGCG besitzt von den im Tee enthaltenen Catechinen die höchste Anzahl an Hydroxylgruppen an den drei Kohlenstoffringen. Diese sind für die Bildung von Hydrogenverbindungen von Bedeutung (Abb. 3). Auch die im EGCG-Molekül enthaltene Gallussäure kann Interaktionen mit anderen Molekülen, z. B. Radikalen eingehen, wodurch es als Antioxidans wirkt (Liao 2001; Cabrera, Artacho u. Giménez 2006).

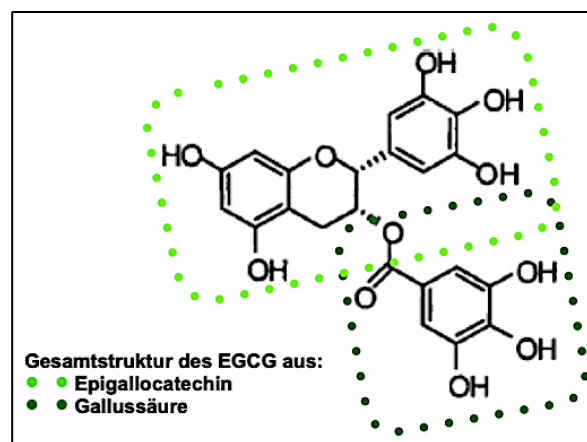


Abb. 3: Monomeres Flavanol EGCG mit der Strukturformel ( $C_{22}H_{18}O_{11}$ ) (Abbildung modifiziert nach Cabrera, Artacho u. Giménez 2006)

Wie bereits im Abschnitt Pathogenese erwähnt, wird vermutet, dass die COMT bei der Entstehung von Myomen eine wichtige Rolle spielt (Salama et al. 2006). EGCG kann offenbar die biologische Wirkung und Aktivität von Androgenen, anderen Hormonen und Enzymen, darunter COMT, so modulieren, dass es zur Behandlung von Myomen effektiv sein kann (Liao 2001; Al-Hendy u. Salama 2006).

Der vermutete Wirkmechanismus von EGCG geht auf die kompetitive Hemmung der COMT am Myom zurück (Roshdy et al. 2013; Zhang et al. 2014). Am östrogenabhängig wachsenden Myom erfolgt durch EGCG einerseits die dosisabhängige Blockierung der COMT-Bindungsstelle für Östrogen, sowie die Downregulation der COMT-Genexpression (Chen et al. 2005). Auf diesem Weg kommt es zur verminderten Bindung von Östrogen, durch die eine Myomschrumpfung initiiert bzw. eine Myomentstehung verhindert werden kann (Roshdy et al. 2013).

## **1.10 Hintergrund der Arbeit**

Die orale Verabreichung von GTE könnte sich als ein effektiver Weg zur nicht-operativen Behandlung von Uterusmyomen herausstellen. Vorliegende Daten lassen vermuten, dass GTE zur relevanten Beeinflussung des Myomwachstums führen und auch myomassoziierte Symptome vermindern kann. Denkbar ist, dass sich mit der Einnahme von GTE-Kapseln auch die Möglichkeit einer Myomprävention eröffnet. Falls die Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels aus grünem Tee einen Vorteil für betroffene Frauen zeigt, wäre eine nebenwirkungsarme Alternative zur medikamentösen nicht-invasiven Behandlung und eine damit verbundene Verbesserung der Lebensqualität von Frauen mit symptomatischen Uterusmyomen gegeben.

## **1.11 Zielsetzung der Arbeit – Primär- und Sekundärfragestellungen**

Primäres Ziel der Anwendungsbeobachtung ist es in Erfahrung zu bringen, ob sich die tägliche regelmäßige Einnahme von dreimal einer GTE-Kapsel über sechs Monate bei Frauen mit asymptomatischen Uterusmyomen positiv auf die Lebensqualität auswirkt (Primärfrage).

Auch das Auftreten von myomassoziierten Beschwerden, Veränderungen der Myomgröße, verschiedene Laborparameter im Vorher-Nachher-Vergleich sowie die eventuellen Nebenwirkungen der GTE-Einnahme werden erfasst. Daraus ergeben sich vier Sekundärfragen:

1. Verbessern sich die Beschwerden der Myompatientinnen durch die tägliche Einnahme der EGCG-angereicherten GTE-Kapseln vom Zeitpunkt der Erstvorstellung im Vergleich zu drei und sechs Monaten?
2. Welche Nebenwirkungen nehmen die Frauen während der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (nach drei und nach sechs Monaten GTE-Kapseleinnahme) wahr?
3. Um wieviel verkleinert sich das Myomvolumen der Patientinnen im Durchschnitt im Vorher-Nachher-Vergleich?
4. Hat die tägliche Einnahme der EGCG-angereicherten GTE-Kapseln einen negativen Einfluss (negativ = außerhalb des Referenzbereiches) auf die erhobenen Laborwerte?

## 2 MATERIAL UND METHODIK

### 2.1 Studiendesign

In die Anwendungsbeobachtung wurden Frauen mit asymptomatischen Myomen einbezogen, die über sechs Monate GTE-Kapseln einnahmen. Eine Kontrollgruppe existierte nicht. Die Zielparameter wurden am Beginn des Beobachtungszeitraumes, nach drei und/oder sechs Monaten erhoben (Tab. 4).

Tab. 4: Erhebungszeitpunkte der Anwendungsbeobachtung

Zielparameter	Erstvorstellung (Sprechstunde)	Nach 3 Monaten (Telefoninterview/ E-Mail-Kontakt)	Nach 6 Monaten (Sprechstunde)
Sogenannte Stammdaten	x	-	-
SF-12-Fragebogen	x	x	x
Anamnese-/Beschwerdefragebogen	x	x	x
Sonographie der Myome	x	-	x
Laboruntersuchungen	x	-	x
Ernährungsgewohnheiten	x	x	x
Nebenwirkungen	-	x	x

### 2.2 Ablauf der Anwendungsbeobachtung

Die Patientinnen wurden detailliert über die Inhalte und den Ablauf der Anwendungsbeobachtung aufgeklärt. Im Falle einer Zustimmung (mündlich und schriftlich) wurden sie unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen.

Die Patientinnen begannen am Tag nach der Einschlussuntersuchung mit der Einnahme des GTE in Kapselform.

Die Datenerhebung erfolgte bei der Erstvorstellung in der Klinikmyomsprechstunde der Charité, Campus Virchow-Klinikum (CVK), bei der telefonischen Zwischenbefragung nach drei Monaten und am Ende der Anwendungsbeobachtung nach sechs Monaten wieder in der Sprechstunde (Tab. 4).

### 2.3 Rekrutierung der Patientinnen

In der Myomsprechstunde an der Klinik für Gynäkologie am CVK der Charité – Universitätsmedizin Berlin, geleitet von Herrn Prof. Dr. med. David, erfolgte die Rekrutierung sowohl durch einen Aushang als auch durch direkte Nachfrage bei den Patientinnen.

Frauenärztliche Praxen in Berlin und Brandenburg wurden per Post und Mail-Kontakt über die Anwendungsbeobachtung informiert. Interessierte Ärztinnen und Ärzte kontaktierten die betreuende Doktorandin und erhielten über diese die Ein- und Ausschlusskriterien sowie den Ablaufplan der Anwendungsbeobachtung. Voraussetzung zur Teilnahme war, dass alle Untersuchungen (Ultraschall und Blutuntersuchung) in der Myomsprechstunde des CVK zu erfolgen haben.

Zudem erfolgte ein Aufruf auf der Internetseite der Firma Tigovit (Hersteller: Tahovital UG (haftungsbeschränkt), Emil-Geis-Str. 4, 82031 Grünwald), die die GTE-Kapseln zur Verfügung stellte, an der Anwendungsbeobachtung teilzunehmen. Interessierte Patientinnen konnten eine Anfrage per E-Mail senden und erhielten anfangs Informationsmaterial und den Anamnesebogen der Myomsprechstunde (siehe Anhang), um eventuelle Beschwerden der Patientinnen zu erfassen und die Teilnahmemöglichkeit an der Anwendungsbeobachtung zu eruieren.

Im Sinne der Fragestellung wurden nur diejenigen Patientinnen in die Anwendungsbeobachtung aufgenommen, die kaum bis keine Beschwerden aufwiesen (Anamnesebogen der Sprechstunde – Werte auf den Likert-Skalen von 0 bis 3 von maximal 10 Punkten). Ziel war es, mindestens 20 Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten beobachten zu können. Da mit einer Drop-out-Rate von 50 % gerechnet wurde, sollten zunächst 40 Frauen einbezogen werden.

## **2.4 Selektionskriterien**

An der Anwendungsbeobachtung konnten Frauen teilnehmen, die die Myomsprechstunde aufsuchten, zwischen 18 und 50 Jahre alt waren, die nicht mehr als vier im Ultraschall nachweisbare Myome mit einer Größe von mehr als zwei Zentimeter Durchmesser hatten und bei denen auf Grund nicht vorhandener oder geringer Beschwerden derzeit eine Myombehandlung nicht erforderlich war.

### **2.4.1 Einschlusskriterien**

Teilnehmerinnen mussten jedes der folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

- Frauen mit nicht mehr als vier sonographisch nachweisbaren Myomen größer als zwei Zentimeter Durchmesser, bei denen eine radiologische, chirurgische oder hormonelle Standardtherapie aktuell nicht indiziert bzw. erforderlich ist

- Frauen ohne oder mit geringen myomassozierten Beschwerden (Bewertung durch die Likert-Skalen mit 0 bis 3 Punkten auf einer elf-stufigen Likert-Skala 0 bis 10 Punkten)
- Alter  $\geq 18$  bis  $< 50$  Jahre
- keine Wechseljahressymptome vorliegend
- grundsätzliche Bereitschaft im Rahmen der Anwendungsbeobachtung in den nächsten sechs Monaten GTE-Kapseln regelmäßig einzunehmen
- schriftliche Einwilligungserklärung zur Anwendungsbeobachtung vorliegend

#### **2.4.2 Ausschlusskriterien**

Die Teilnehmerinnen durften keines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen:

- Uterusfundus am Nabel oder höher tastbar
- Anzahl der Uterusmyome größer als vier
- Patientinnen mit unregelmäßigen oder azyklischen Blutungen
- orale Therapie mit Östrogenen und/oder Gestagenen (z.B. Hormonersatztherapie, Schwangerschaftsverhütung mit Gestagen-freisetzendem IUS oder hormonelle Kontrazeption jeder anderen Applikationsart)
- orale Therapie mit Corticosteroiden
- regelmäßige Einnahme von Phytoöstrogenpräparaten
- komplementärmedizinische Therapie oder Behandlung durch Heilpraktikerinnen und Heilpraktiker innerhalb des Studienzeitraumes geplant
- Unverträglichkeit gegenüber grünem Tee
- Unverträglichkeit gegenüber den sonstigen Bestandteilen der GTE-Kapseln
- BMI  $> 30$  und  $< 18,5$
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Leber- und/oder Nierenerkrankungen
- Hämoglobinwerte kleiner als 10 mg/dl
- schwere psychische und/oder organische Erkrankungen vorliegend
- chronische Magen-Darmerkrankungen
- unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache
- Allergie gegen Pfeffer und Vitamin C
- Histamin-Intoleranz
- Unverträglichkeit gegenüber Koffein

## **2.5 Aufnahme und Erfassung der Patientinnendaten**

Die Aufnahme der Patientinnen und die Erfassung der Stammdaten erfolgte auf der Basis der Routinedokumentation der Myomsprechstunde an der medizinischen Klinik für Gynäkologie am CVK der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Die Größe und Anzahl der vorhandenen Myome wurden routinemäßig im Rahmen der Sprechstunde sonographisch bestimmt.

Eine Blutentnahme zur Erfassung der Laborparameter erfolgte ebenfalls routinemäßig bei Erstvorstellung und sechs Monate nach der GTE-Kapseleinnahme.

Alle geschilderten Untersuchungen entsprachen der Routine im Rahmen der Behandlung von Patientinnen mit Uterusmyomen und gingen nicht über das übliche Maß der Versorgung hinaus.

Zur Beantwortung der spezifischen Fragestellungen wurde zum routinemäßigen Anamnese-Fragebogen zum Beschwerdebild (siehe Anhang) ein Fragebogen zur Lebensqualität (SF-12) (siehe Anhang) abgefragt. Nach drei Monaten erfolgte eine telefonische Abfrage und nach sechs Monaten wurden die Fragebögen wiederum durch die Patientinnen in der Kliniksprechstunde ausgefüllt.

Die Nebenwirkungen der GTE-Kapseleinnahme wurde mittels der telefonischen Zwischenbefragung nach drei Monaten und bei der Abschlussbefragung nach sechs Monaten erfasst (siehe Anhang) und hinsichtlich Schweregrad und Kausalität dokumentiert und interpretiert.

Über den gesamten sechsmonatigen Anwendungszeitraum erfolgte die Protokollierung der Ernährungsgewohnheiten mit dem validierten Freiburger Ernährungsprotokoll (siehe Anhang), welches die Patientinnen führten.

Die im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung erhobenen Daten wurden in einer Projektdatenbank erfasst und anonymisiert gespeichert. Ein Zugriff auf diese Datenbank war und ist ausschließlich durch den verantwortlichen Arzt Herrn Prof. Dr. Matthias David und der betreuenden Doktorandin und dem beteiligten Statistiker Herrn Dr. Rolf Richter möglich. Für die Anwendungsbeobachtung wurden keine personenbezogenen Daten wie Name oder Adresse genutzt. Die ausgefüllten Fragebögen sowie die Untersuchungsergebnisse von Labor und Ultraschall wurden pseudonymisiert.

## **2.6 Datenschutz**

Die Anwendungsbeobachtung wurde in Übereinstimmung mit der Declaration of Helsinki durchgeführt. Die Vorgaben des Berliner Datenschutzgesetzes wurden ebenfalls erfüllt.

Es wurde vor Beginn der Anwendungsbeobachtung ein Ethikvotum (EA2/023/17) bei der zuständigen Charité-Ethikkommission eingeholt und diese stimmte dem Vorhaben zu (siehe Anhang).

Es wurden nur Patientinnen aufgenommen, die über das Wesen und die Bedeutung der Anwendungsbeobachtung aufgeklärt waren, und die ihre Bereitschaft zur Teilnahme freiwillig erklärt hatten. Die Unterschrift der Einverständniserklärung erfolgte nach ausführlicher Aufklärung und Kenntnisnahme der Patientinnen-Information und der Erstuntersuchung in der Myomsprechstunde. Die interessierten Frauen erhielten vor Beginn eine ausführliche mündliche und schriftliche Information zur Anwendungsbeobachtung durch die betreuende Doktorandin als auch durch den Untersucher Prof. David.

Mit dem Ausfüllen der Fragebögen und der Datenschutzerklärung erklärten sich die Patientinnen bereit, an der Anwendungsbeobachtung teilzunehmen. Sie erklärten, dass sie vollständig über die Anwendungsbeobachtung informiert gewesen seien und die Ziele dieser Anwendungsbeobachtung verstanden haben. Für die Patientinnen bestand jederzeit die Möglichkeit, Auskunft über alle Angelegenheiten, welche die Anwendungsbeobachtung betrafen, zu erhalten.

## **2.7 Kooperationspartner**

Als Kooperationspartner und Berater im Vorbereitungsprozess der Anwendungsbeobachtung waren beteiligt: Prof. Dr. Benno Brinkmann und Dr. Miriam Ortiz / Projektbereich Komplementäre und Integrative Medizin Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie und Prof. Dr. Dr. Andreas D. Ebert, niedergelassener Frauenarzt in Berlin. Diese haben die Durchführung und Auswertung der Anwendungsbeobachtung beratend begleitet. Als Statistiker unterstützte Herr Dr. Rolf Richter die Berechnung und Auswertung der erhobenen Daten.

Für die Anwendungsbeobachtung notwendigen EGEC-angereicherten GTE-Kapseln wurden von der Firma Tigovit zur Verfügung gestellt (Hersteller: Tahovital UG (haftungsbeschränkt), Emil-Geis-Str. 4, 82031 Grünwald).

Es bestand kein Interessenkonflikt, da die Doktorandin wie auch die anderen an der Anwendungsbeobachtung beteiligten Personen keine Vergütung oder sonstige Aufwandsentschädigungen der Firma erhielten.

## 2.8 Arbeitsplan

Innerhalb der sechsmonatigen Behandlungsdauer der Anwendungsbeobachtung sollten jeweils die spezifischen Daten zur Beantwortung der Fragestellungen an drei Erhebungszeitpunkten erhoben und ausgewertet werden.

Die erste Erhebung erfolgte zum Anfang des Beobachtungszeitraums, um die Ausgangswerte (Myomgröße, Lebensqualität, Beschwerden und Blutwerte) zu erfassen. Die weiteren zwei wurden im jeweils dreimonatigen Abstand durchgeführt. Somit ergab sich pro Patientin eine Beobachtungszeit von sechs Monaten, in denen die Patientinnen zur Lebensqualität und zum Beschwerdebild befragt, die Größe und Anzahl der Myome mittels Vaginalultraschall und die Laborparameter durch eine venöse Blutentnahme erhoben wurden.

### 2.8.1 Behandlungsplan

Die Ausgabe der Kapseln für die sechs Monate der Anwendungsbeobachtung erfolgte nach der Sprechstunde und dem Vorliegen der unterschriebenen Einwilligungserklärung. Die Frauen erhielten das Nahrungsergänzungsmittel Tigovit-Grün-Tee-Kapseln zur täglichen oralen Einnahme. Die Einnahme sollte jeweils 30 Minuten vor einer Mahlzeit mit reichlich Wasser erfolgen.

### 2.8.2 Inhaltsstoffe der GTE-Kapseln

Die verwendeten GTE-Kapseln enthielten laut Herstellerangaben folgende Inhaltsstoffe (Tab. 5).

Tab. 5: Inhaltsstoffe der GTE-Kapseln

Inhaltsstoffe pro Tagesverzehr (3 Kapseln)	Menge
• polyphenolhaltiger und koffeinhaltiger Grünteeextrakt	780 mg
○ davon EGCG	390 mg
• Ascorbinsäure (Vitamin C)	60 mg
• Piperin	15 mg
• Koffein	3 mg
• Kapselhülle (Hydropropylmethylcellulose, Farbstoff Chlorophyll)	

Nach Angaben der Herstellerfirma war in den GTE-Kapseln kein Teein enthalten. Da biologisch-angebauter GTE mitverwandt wurde, waren kleine Mengen von Koffein enthalten, dieses wurde nicht künstlich zugesetzt. Bei drei Kapseln entsprach die Koffeinmenge 1/10 einer „normal-dosierten“ Tasse Kaffee (Tahovital GmbH 2017).



### **2.8.3 Abbruchkriterien**

Jede Teilnehmerin konnte ohne Angabe eines Grundes jederzeit die Anwendungsbeobachtung abbrechen. Mögliche Gründe für den Abbruch wurden erfragt und dokumentiert. Zusätzliche Abbruchkriterien neben dem Wunsch der Patientin waren:

- behandlungspflichtiges Auftreten einer myomassozierten Symptomatik
- akut behandlungspflichtige Neuerkrankung
- Schwangerschaft
- nicht tolerierbare unerwünschte Wirkung der GTE-Kapseleinnahme
- Nichterscheinen und/oder mangelnde Compliance/Erreichbarkeit der Patientin

## **2.9 Erhebung der Zielparameter**

Die Teilnehmerinnenrekrutierung und die Erhebung der klinischen Zielparameter erfolgte über die Myomsprechstunde der Klinik für Gynäkologie am CVK durch Prof. David und die Doktorandin.

Die Beantwortung der Fragebögen und die Abfrage der Nebenwirkungen erfolgte durch regelmäßigen E-Mail-Kontakt in Verbindung mit Telefoninterviews, durch die Doktorandin.

### **2.9.1 Verwendete Fragebögen**

Es kam der selbstentwickelte, seit Jahren eingesetzte Routine-Anamnesefragebogen der Myomsprechstunde zur Erhebung des Beschwerdebildes zum Einsatz, den alle Patientinnen der Sprechstunde erhielten. Zusätzlich wurde ein validierter Fragebogen zur Lebensqualität (SF-12) (Ware et al. 1996; Morfeld, Kirchberger u. Bullinger 2011) sowie ein validiertes Protokoll zu Ernährungsgewohnheiten (Freiburger Ernährungsprotokoll) (Nutri Science GmbH 2005; Bersenkovitsch et al. 2019) verwendet. Diese werden im Folgenden näher beschrieben.

#### **2.9.1.1 Lebensqualität (SF-12)**

Die Patientinnen wurden im Rahmen der Anwendungsbeobachtung zu Veränderungen ihrer allgemeinen Lebensqualität mittels des validierten standardisierten Fragebogens „SF-12“ bei der regelmäßigen GTE-Einnahme befragt (Morfeld, Kirchberger u. Bullinger 2011).

Der SF-12 ist eine Kurzfassung des SF-36-Fragebogens. Der SF-36 ist ein Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten. Er dient zur Auswertung von Therapieerfolgen mittels subjektiver Einschätzung der Lebensqualität durch die Patientinnen und Patienten (Morfeld, Kirchberger u. Bullinger 2011; Radoschewski u. Bellach 1999). Der SF-36 erfasst acht Dimensionen mit 36 Items, in denen die Bewertung der Gesundheitsentwicklung erfolgt und damit die physische und mentale Lebensqualität bewertet werden kann. Der SF-12 ist eine Kurzfassung und umfasst nur zwölf der 36 Items des SF-36-Fragebogens, die aus der Evidenz in der Anwendung resultierten (Radoschewski u. Bellach 1999).

Zur Verbesserung der Compliance wurde die Kurzform des SF-36-Fragebogen, der SF-12 ausgewählt, und am Anfang sowie in der Zwischen- und Endbefragung erhoben.

### **2.9.1.2 Beschwerden bei Myomen (Anamnesebogen/Likert-Skalen)**

Die Erfassung der myombedingten Beschwerden wurde mittels des standardisierten Anamnesebogens der Myomsprechstunde des CVK von allen Patientinnen der Anwendungsbeobachtung ausgefüllt. Dieser erhebt auch die bestehende Symptomatik. Diese wurden durch die Patientinnen mittels der acht elf-stufigen Likert-Skalen von 0 bis 10 (0  $\triangleq$  Keine Beschwerden bis 10  $\triangleq$  maximale Beschwerden) bewertet.

1. Blutungsstärke
2. Schmerzen vor der Regelblutung
3. Schmerzen während der Regelblutung
4. Schmerzen beim Geschlechtsverkehr
5. Rückenschmerzen/Schmerzen, die in die Beine ziehen
6. Druck auf die Blase
7. Druckgefühl/Fremdkörpergefühl im Unterleib
8. Obstipation/Blähungen

### **2.9.1.3 Ernährungsgewohnheiten (Freiburger Ernährungsprotokoll)**

Die Patientinnen sollten während des Beobachtungszeitraums das validierte Freiburger Ernährungsprotokoll führen, um eventuell auftretende Wechselwirkungen von Lebensmitteln und der Kapsleinnahme zu evaluieren (Nutri Science GmbH 2005; Bersenkovitsch et al. 2019). Die Patientinnen erhielten eine leicht modifizierte Form, in der sie die Lebensmittel ankreuzen bzw. ergänzen mussten, die sie über den Beobachtungszeitraum zu sich

nahmen. Durch die vereinfachte Protokollierung sollte eine bestmögliche Adhärenz erreicht werden

#### **2.9.1.4 Negative und positive Nebenwirkungen**

Die Teilnehmerinnen an der Anwendungsbeobachtung führten eine Liste zu eventuell beobachteten Nebenwirkungen, welche nach drei und nach sechs Monaten erfasst wurden.

### **2.9.2 Erhebung der klinischen Parameter**

#### **2.9.2.1 Myomerfassung mittels Vaginalultraschall**

Die Veränderung der Anzahl und Größe vorhandener Myome wurde mittels Vaginalultraschall erfasst. Dies erfolgte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Sprechstunde im Vergleich zur Zweitvorstellung nach sechs Monaten nach Ende der Kapseleinnahme. Bei der Ultraschalluntersuchung wurden maximal vier Myome erfasst und dabei von einem Myom die Volumenveränderung während der Behandlung verfolgt. Die Ultraschalluntersuchungen erfolgten alle durch den gleichen Untersucher (Herrn Prof. Dr. David) und mit dem gleichen Gerät (Siemens Sonoline G40, Siemens Medical Solutions, Inc., Mountain View, CA, USA).

#### **2.9.2.2 Laborparameter**

Die Laboruntersuchungen erfolgten mittels venöser Blutentnahme jeweils am Anfang vor Beginn der GTE-Einnahme und nach sechs Monaten zum Abschluss des Beobachtungszeitraums durch das „Labor Berlin“. Folgende Laborparameter wurden erhoben und anschließend bewertet:

- Blutbild: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Retikulozyten
- Eisenwert: Ferritin
- Leberwerte: AST, ALT, GGT
- Nierenwerte: Kreatinin, GFR
- Blutfettwerte: Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyceride

## **2.10 Methodik der Statistik**

### **2.10.1 Fallzahl**

In die Anwendungsbeobachtung sollten 40 Frauen mit asymptomatischen Myomen eingeschlossen werden, wobei von einer Drop-out-Rate von 50 % ( $n = 20$ ) der Teilnehmerinnen ausgegangen wurde. Insgesamt konnten die Daten von 25 Frauen ausgewertet werden.

### **2.10.2 Statistische Analyse**

Die statistischen Analysen wurden mithilfe der Statistiksoftware GraphPad Prism8 Version 8.4.1 (460) und durch das Programmpaket IBM SPSS® Statistics Version 24.0.0.0 erfasst, codiert und ausgewertet. Eine Zwischenauswertung wurde nicht durchgeführt.

#### **2.10.2.1 Statistische Verfahren zur Auswertung der Stammdaten und Zielparameter**

Folgende statistische Verfahren kamen bei der Auswertung der einzelnen Zielparameter zur Anwendung. Bei der Bestimmung des Signifikanzniveaus wurde ein  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant angenommen.

Die soziodemographischen und myomspezifischen Daten bei Erstvorstellung und bei Vorstellung nach sechs Monaten wurden deskriptiv sowie mit absoluten und relativen Häufigkeiten für kategoriale Daten beschrieben.

Die nach sechs Monaten der Kapseleinnahme erhobenen Daten aus den Fragebögen zur Lebensqualität und zu den Beschwerden wurden mit den Werten bei der Erstvorstellung sowie mit den Daten aus der Zwischenbefragung nach drei Monaten verglichen.

Die Auswertung des Fragebogens zur Lebensqualität (SF-12) erfolgte mit dem allgemeinen linearen Modell für Messwiederholungen (general linear model = GLM), entsprechend dem Scoring Manual von Ware et al. (1995). Durch Summierung aller 12 Items mit unterschiedlicher Gewichtung wurde die physische und die mentale Lebensqualität abgebildet. Ein höherer Wert bedeutet dabei eine bessere Lebensqualität (Ware et al. 1995).

Die Beschwerdesymptomatik in Zusammenhang mit der GTE-Kapseleinnahme im Verlauf über die drei Zeitpunkte wurde mit dem Friedman-Test ausgewertet und abgebildet.

Die Daten zu negativen und positiven Nebenwirkungen wurden in Form einer Liste mit den Häufigkeiten und dem Zeitpunkt des Auftretens zusammengefasst dargestellt.

Als statistischer Test zur Analyse von Zusammenhängen im Bezug der GTE-Kapseleinnahme und der Größenveränderung der Myomvolumina zwischen zwei Zeitpunkten ist der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für kontinuierliche Variablen verwendet worden.

Der McNemar-Test bzw. der McNemar-Bowker-Test für dichotome Variablen (Normbereich der Laborwerte) kamen zur Anwendung, um eine Veränderung der Laborparameter vor und nach der GTE-Kapseleinnahme darzustellen.

#### **2.10.2.2 Berechnung der Myomvolumina**

Die mathematischen Berechnungen der Myomvolumina und die prozentuale Volumenveränderung erfolgten mithilfe von Exceltabellen (Microsoft Excel für Mac 2011/Version 14.6.9).

Da Myome in Form und Gestalt einem Ellipsoid ähneln, wurde das Myomvolumen durch die Volumenformel eines Ellipsoid ( $V = 1/6 \times L1 \times L2 \times L3 \times \pi$ ;  $V =$  Volumen;  $L =$  Durchmesser) angenähert berechnet (Ichimura et al. 1998).

Die Größe der Myome wurde durch entsprechend angegebener maximaler Durchmesser aus den Ultraschalluntersuchungen bestimmt. L1, L2 und L3 zeigen hier die drei Durchmesser des Myoms, die rechtwinklig zueinanderstehen. Bei Myomen, bei denen Informationen für nur zwei Durchmesser erfasst wurden, wurde der Durchschnitt der beiden vorhandenen Werte genommen, um den dritten Wert zu erhalten, der dann zur Volumenberechnung herangezogen werden konnte.

### 3 ERGEBNISSE

In dieser Arbeit wurden 25 Daten von Frauen ausgewertet, die über einen Zeitraum von sechs Monaten täglich drei Mal eine GTE-Kapsel vor den Mahlzeiten zu sich nahmen.

#### 3.1 Das Patientinnenkollektiv

Von Juli 2017 bis Juli 2019 erfüllten 30 Frauen die oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien und konnten in die Anwendungsbeobachtung aufgenommen werden.

Von den ursprünglich 30 Frauen, die mit der Anwendungsbeobachtung begonnen hatten, schieden fünf Patientinnen innerhalb des sechsmonatigen Beobachtungszeitraumes aus. Zwei Frauen entfielen innerhalb der ersten drei Monate, und drei Patientinnen im zweiten Beobachtungsintervall zwischen drei und sechs Monaten (Abb. 4).

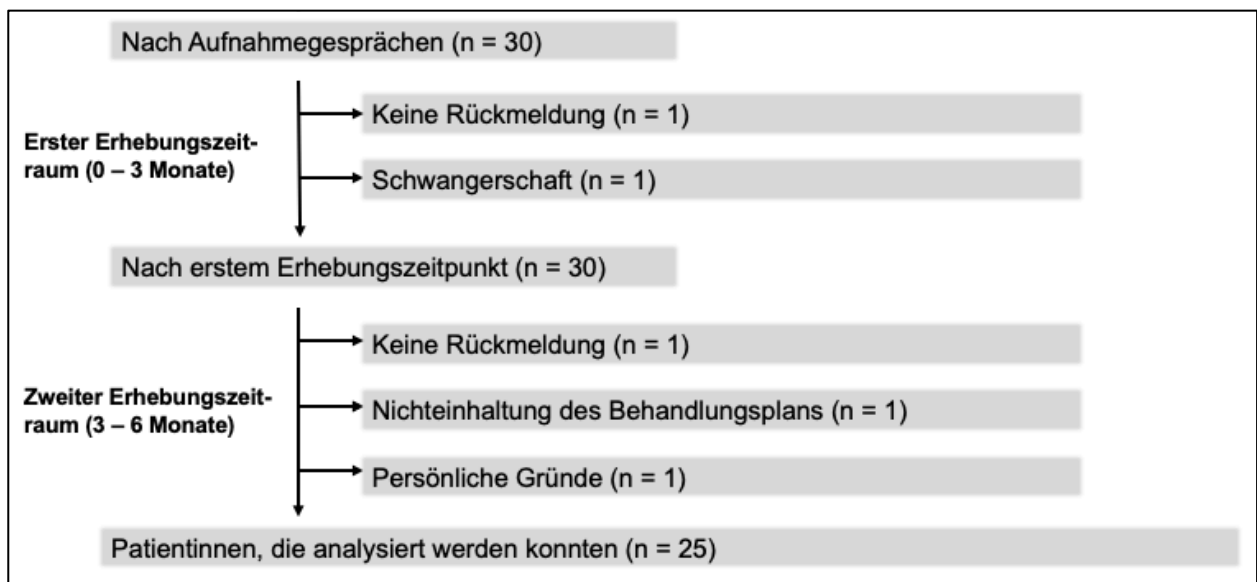


Abb. 4: Entwicklung der Patientinnenzahl nach dem Aufnahme-Screening, nach drei und sechs Monaten des Beobachtungszeitraum (rechtsseitig: jeweilige Ausscheidungsgründe zwischen den Erhebungszeitpunkten)

Für die statistische Auswertung standen die vollständigen Daten von 25 Teilnehmerinnen der Anwendungsbeobachtung zur Verfügung. Die 25 Frauen waren zwischen 33 und 49 Jahre alt (Median: 45 Jahre, Standardabweichung (SD): 5,07 Jahre). Die meisten der 25 Teilnehmerinnen hatten ein Myom (40 %) und die anderen hatten zwei bis vier Myome (60 %). Der Großteil der Myome waren in der Vorderwand (52 %) und intramural (28 %) in der Uteruswand lokalisiert (Tab. 6).

Tab. 6: Baseline-Charakteristika der Teilnehmerinnen (T1; n = 25)

Alter der Teilnehmerinnen in Jahren (n = 25)	Mittelwert	Median	Min	Max	Perzentile			Standardabweichung (SD)	
					25	50	75		
	43,24	45,00	33,00	49,00	38,00	45,00	48,00	5,07	
Myom- Charakteristika	<b>Deskriptive Statistik der beobachteten Myomvolumina in cm<sup>3</sup> (n = 25) bei Aufnahme (Vaginalsonographie)</b>								
	Mittelwert	Median	Min	Max	Perzentile			Standardabweichung (SD)	
					25	50	75		
		32,39	15,95	0,58	121,17	3,08	15,95	58,25	36,77
	<b>Festgestellte Myomanzahl (n= 49)</b>								
			Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Gültige Prozente (%)	Kumulierte Prozente (%)			
	Myom-Anzahl	1	10	40,0	40,0	40,0			
		2	8	32,0	32,0	72,0			
		3	5	20,0	20,0	92,0			
		4	2	8,0	8,0	100,0			
	Myome-Gesamt:		49	100,0	100,0				
	<b>Lokalisation im Uterus der beobachteten Myome (n = 25)</b>								
			Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Gültige Prozente (%)	Kumulierte Prozente (%)			
	Vorderwand		13	52,0	52,0	52,0			
	Hinterwand		7	28,0	28,0	80,0			
	Fundus		1	4,0	4,0	84,0			
	Seitenwand		2	8,0	8,0	92,0			
Ohne Angabe		2	8,0	8,0	100,0				
Myome-Gesamt		25	100,0	100,0					
<b>Art der beobachteten Myome (n = 25)</b>									
		Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Gültige Prozente (%)	Kumulierte Prozente (%)				
intramural		7	28,0	28,0	28,0				
subserös		3	12,0	12,0	40,0				
transmural		2	8,0	8,0	48,0				
subserös/ intramural		5	20,0	20,0	68,0				
ohne Bezeichnung		8	32,0	32,0	100,0				
Myome-Gesamt		25	100,0	100,0					

<b>Lebensqualität</b>	<b>Mentaler Summenscore vor Beginn der GTE-Kapseleinnahme (T1)</b>				
	Erhebungszeitpunkt (T)	Mittelwert	Standard-Fehler	KI <sub>95%</sub> Untere Grenze	Obere Grenze
	T1	52,123	1,463	49,103	55,143
	<b>Physischer Summenscore vor Beginn der GTE-Kapseleinnahme (T1)</b>				
	Erhebungszeitpunkt (T)	Mittelwert	Standard-Fehler	KI <sub>95%</sub> Untere Grenze	Obere Grenze
	T1	52,731	1,424	49,791	55,671

Alle Frauen hatten entsprechend der Einschlusskriterien nur leichte myomtypische Beschwerden. Die meisten Frauen gaben gewisse Blutungsbeschwerden an. Weitere Symptomangaben sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tab. 7: Deskriptive Beschwerdecharakteristika der Teilnehmerinnen vor Beginn der Anwendungsbeobachtung (T1) in der Reihenfolge des Anamnesebogens

<b>Beschwerdecharakteristika der Patientinnen vor Beginn der GTE-Kapseleinnahme</b>						
<b>Myombeschwerden vor Kapseleinnahme (T1)</b>	<b>Likert-Skala-Angabe</b>					
	Mittelwert	Median	Min	Max	Perzentile 25	Perzentile 75
Blutungsstärke	2,8	3	0	3	3	3
Schmerzen vor Regelblutung	1,0	1	0	3	0	2
Schmerzen während Regelblutung	1,3	2	0	3	0	2
Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	0,4	0	0	3	0	1
Rückenschmerzen/Schmerzen, die in die Beine ziehen	0,4	0	0	2	0	1
Druck auf die Blase	0,7	0	0	3	0	1
Druckgefühl/ Fremdkörpergefühl im Unterleib	0,6	0	0	3	0	1
Blähungen/Verstopfung	1,2	1	0	3	0	2



### 3.2 Ergebnisse der Fragebögen

#### 3.2.1 Primärziel: Veränderung der Lebensqualität

##### 3.2.1.1 Physische Lebensqualität

Über den sechsmonatigen Zeitraum der Anwendungsbeobachtung kam es unter der regelmäßigen Einnahme der GTE-Kapseln zur signifikanten Verbesserung der physischen Lebensqualität der Teilnehmerinnen (T1 versus T3:  $p = 0,019$ ; T1: Mittelwert (M) = 52,731; 95%-Konfidenzintervall ( $KI_{95\%}$ ): 49,791 – 55,671; T3: M = 55,862;  $KI_{95\%}$ : 55,038 – 56,685) (Tab. 8). Es ist eine sichtbare Steigerung der geschätzten Mittelwerte des physischen SF-12-Summscore vom Anfang, nach drei Monaten und am Ende des Beobachtungszeitraumes nach sechs Monaten zu erkennen (Abb. 5).

Tab. 8: Deskriptive Statistik der physischen Lebensqualität mittels des physischen SF-12-Summscores

<b>Physischer Summscore des SF-12 zu den drei Erhebungszeitpunkten (vor Kapseleinnahme (T1); nach drei Monaten (T2) und nach sechs Monaten (T3))</b>				
Erhebungszeitpunkt (T)	M	Standard-Fehler	$KI_{95\%}$ Untere Grenze	Oberer Grenze
T1	52.731	1.424	49.791	55.671
T2	55.006	0.440	54.098	55.914
T3	55.862	0.399	55.038	56.685

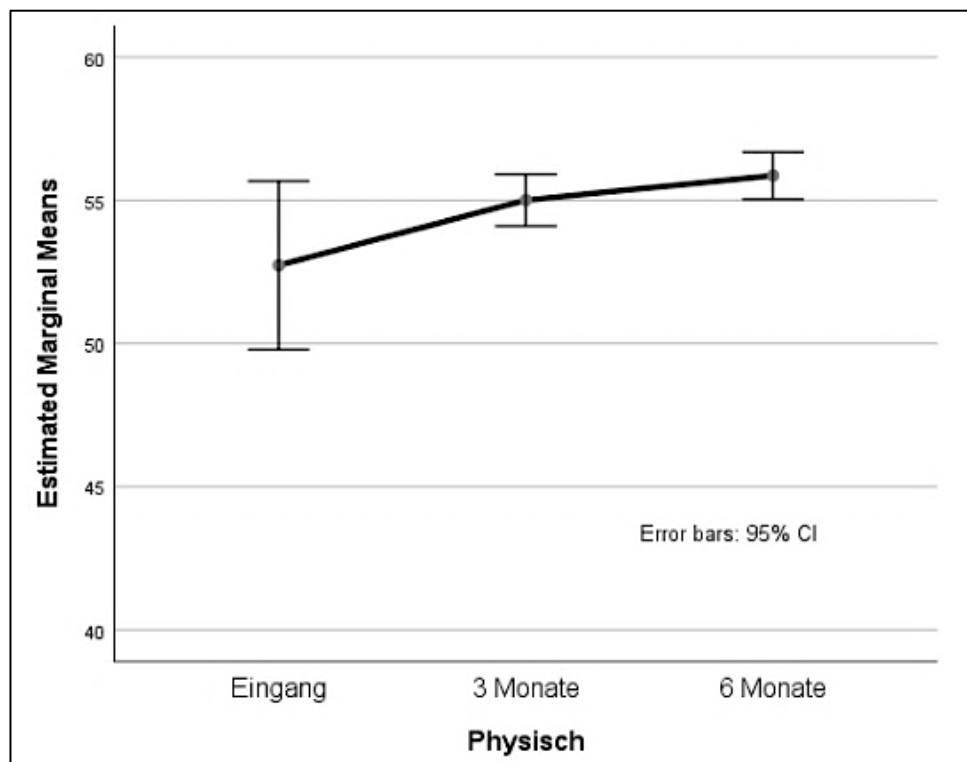


Abb. 5: Verlauf des physischen SF-12-Summscores (vor Kapseleinnahme (Eingang), nach drei Monaten (3 Monate) und am Ende nach sechs Monaten (6 Monate)), inklusive der Standardabweichungen

### 3.2.1.2 Mentale Lebensqualität

Die Auswertung zur mentalen Lebensqualität ergab keine signifikante Veränderung des mentalen Summenscore des SF-12 (T1 versus T3:  $p = 0,674$ ; T1:  $M = 52,123$ ;  $KI_{95\%}$ :  $49,103 - 55,143$ ; T3:  $M = 52,982$ ;  $KI_{95\%}$ :  $50,170 - 55,794$ ) unter der regelmäßigen Einnahme der GTE-Kapseln (Tab. 9). Es zeigt sich ein homogener Verlauf der Mittelwerte des mentalen SF-12-Summenscore von Beginn, nach drei Monaten und am Ende des Beobachtungszeitraumes nach sechs Monaten (Abb. 6).

Tab. 9: Deskriptive Statistik der mentalen Lebensqualität mittels des mentalen SF-12-Summenscores

<b>Mentaler Summenscore des SF-12 zu den drei Erhebungszeitpunkten (vor Kapsleinnahme (T1); nach drei Monaten (T2) und nach sechs Monaten (T3))</b>				
Erhebungszeitpunkt (T)	M	Standard-Fehler	95% KI Untere Grenze	Oberer Grenze
T1	52.123	1.463	49.103	55.143
T2	53.046	1.679	49.580	56.511
T3	52.982	1.363	50.170	55.794

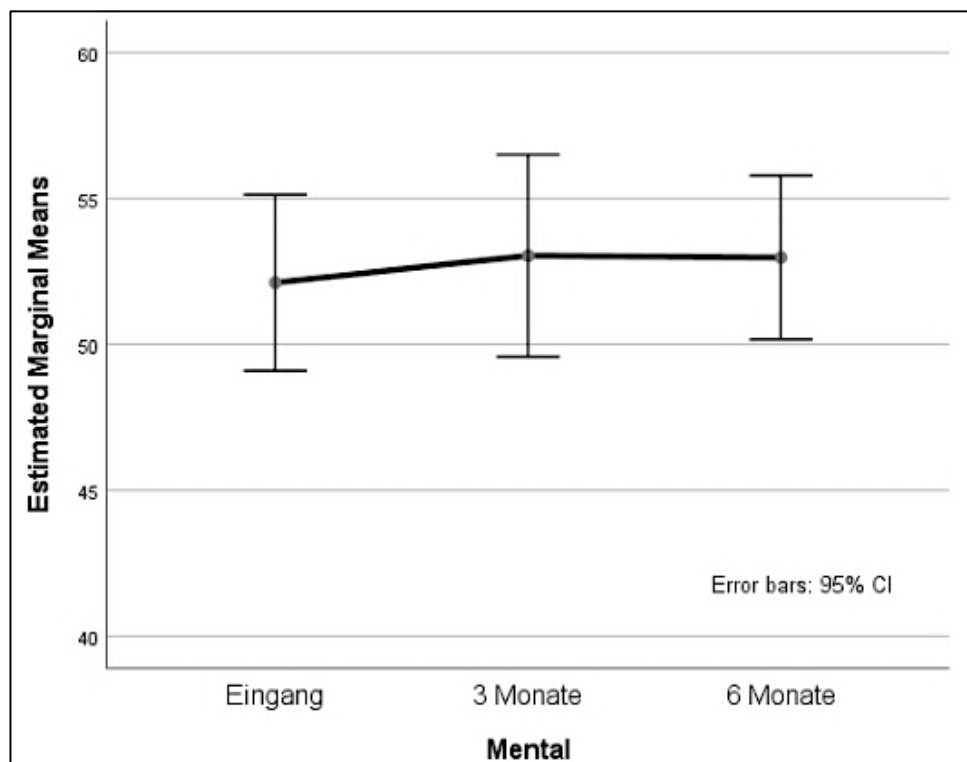


Abb. 6: Verlauf des mentalen SF-12-Summenscores (vor Kapsleinnahme (Eingang), nach drei Monaten (3 Monate) und am Ende nach sechs Monaten (6 Monate)) inklusive der Standardabweichungen

### 3.2.2 Sekundärziel: Veränderung der Myombeschwerden

Die statistische Auswertung zur Veränderung der Beschwerden im Zusammenhang mit der sechsmonatigen GTE-Einnahme ergab mittels des Friedman-Test folgende Ergebnisse (Tab. 10).

Tab. 10: Zusammenhang zwischen Myombeschwerden und sechsmonatiger Kapseleinnahme

Myombeschwerden	p-Wert/Signifikanz
Blutungsstärke	p = 0,751 – nicht signifikant
Schmerzen vor der Regelblutung	p = 0,397 – nicht signifikant
Schmerzen während der Regelblutung	p = 0,672 – nicht signifikant
Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	p = 0,132 – nicht signifikant
Rückenschmerzen/Schmerzen, die in die Beine ziehen	p = 0,433 – nicht signifikant
Druckgefühl/Fremdkörpergefühl im Unterleib	p = 0,012 – signifikant
Druck auf die Blase	p = 0,408 – nicht signifikant
Blähungen/Verstopfung	p = 0,504 – nicht signifikant

Wie aus Tabelle 10 entnommen werden kann, unterschieden sich die meisten Beschwerden im Zusammenhang mit der sechsmonatigen GTE-Einnahme zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten (vor Einnahme, nach drei Monaten, nach sechs Monaten) nicht signifikant.

Nur bei einem Parameter „Druckgefühl/Fremdkörpergefühl im Unterleib“ konnte eine signifikante Veränderung ( $p = 0,012$ ; T1:  $M = 0,64$ ;  $SD = 0,95$ ; T2:  $M = 0,72$ ;  $SD = 1,65$ ; T3:  $M = 1,17$ ;  $SD = 1,17$ ) über den Beobachtungszeitraum mittels Friedman-Test festgestellt werden. Daraufhin erfolgte zur Unterscheidung der Verschlechterungs-/Verbesserungstendenz zwischen den drei Beobachtungszeitpunkten die Auswertung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, die bei allen drei p-Werten (T1 versus T2:  $p = 0,666$ ; T2 versus T3:  $p = 0,099$ ; T1 versus T3:  $p = 0,052$ ) größer als 0,05 und damit als nicht signifikant angesehen werden kann. Demnach kann auch für diesen Parameter nur eine geringe, nicht signifikante Veränderung durch die regelmäßige GTE-Einnahme verzeichnet werden.

### 3.2.3 Sekundärziel: Erfassung der Ernährungsgewohnheiten

Entfällt, da nicht genügend vollständige Rücksendungen der Freiburger Ernährungsprotokolle erfolgten bzw. in schlechter Qualität geführt wurden, sodass eine aussagekräftige Auswertung nicht möglich war.

### 3.2.4 Sekundärziel: Negative und positive Nebenwirkungen

Die negativen und positiven Nebenwirkungen wurden in Form von Balkendiagrammen mit den absoluten Häufigkeiten und dem Zeitpunkt des Auftretens zusammengefasst (Abb. 7 und 8).

Insgesamt ließ sich ein Überwiegen der positiven Eigenschaften für beide Erhebungspunkte (nach drei und sechs Monaten) feststellen.

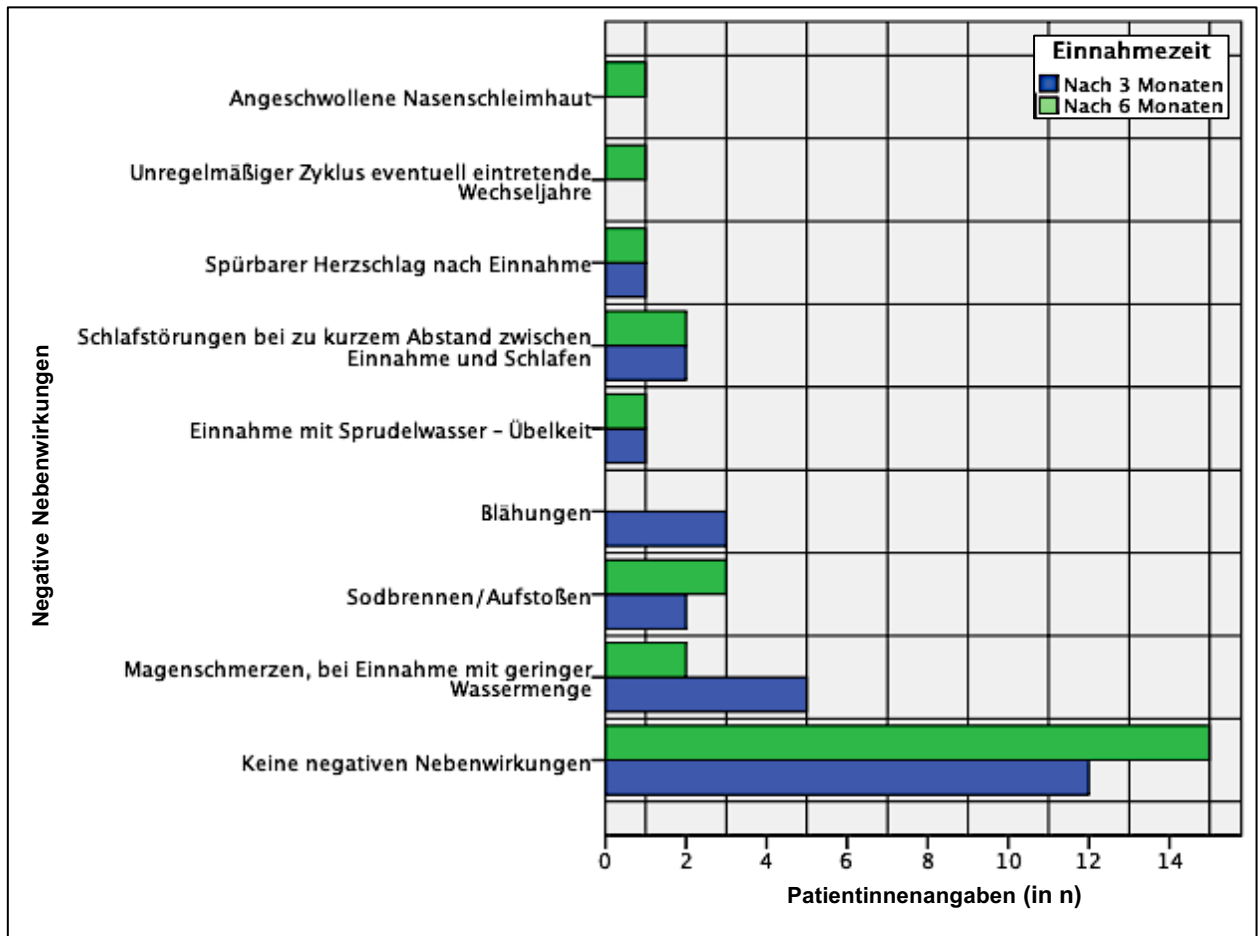


Abb. 7: Negative Nebenwirkungen und deren zeitliches Auftreten (nach drei und sechs Monaten) während der GTE-Einnahme in absoluten Häufigkeiten

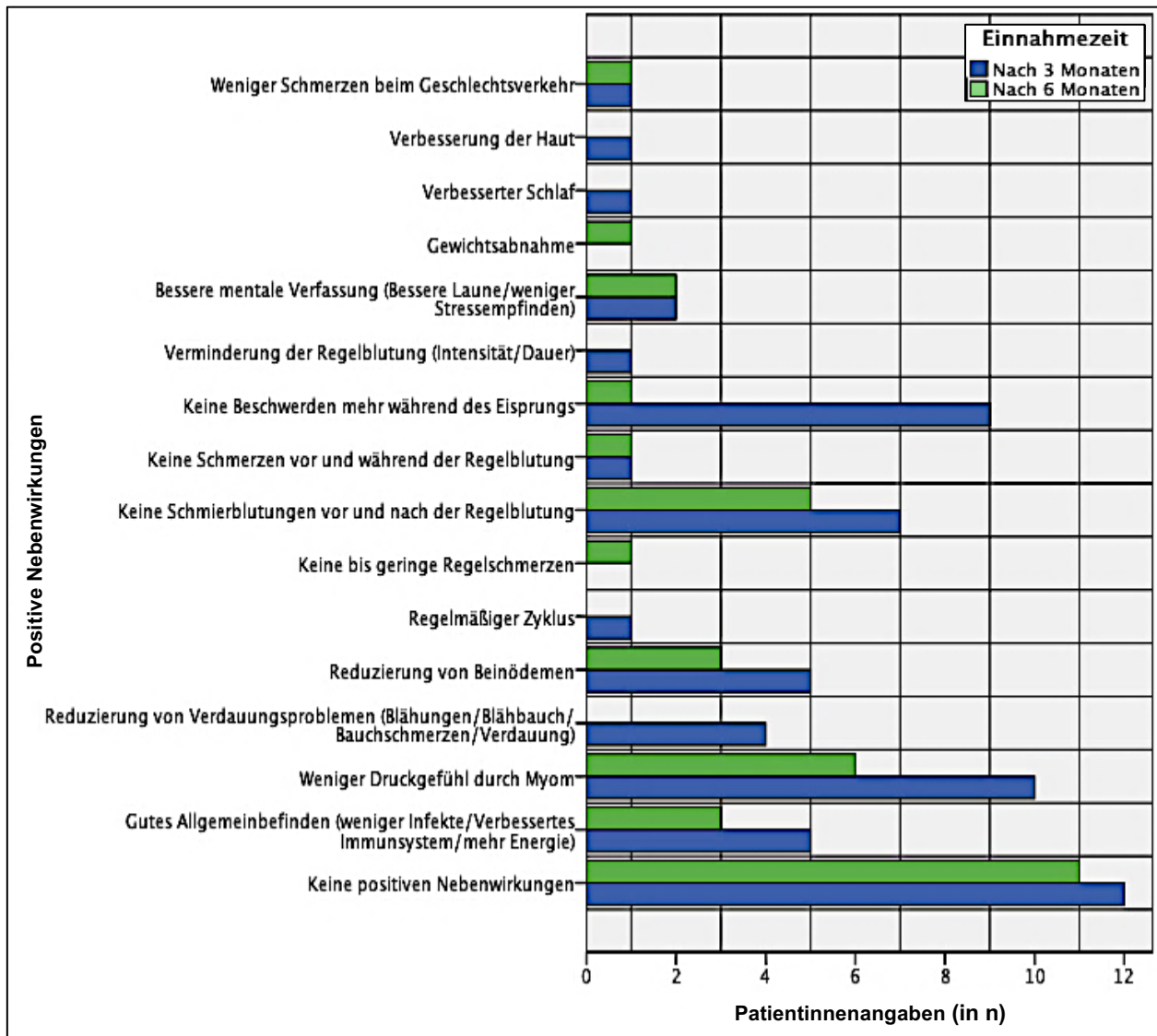


Abb. 8: Positive Nebenwirkungen und deren zeitliches Auftreten (nach drei und sechs Monaten) während der GTE-Einnahme in absoluten Häufigkeiten

Wenige Teilnehmerinnen (12 %) machten zum Erhebungszeitpunkt nach drei Monaten keine Angaben zu bemerkten Nebenwirkungen, die sie mit der Kapseleinnahme assoziierten (Tab. 11). Nach sechs Monaten gaben 28 % der Frauen keine Nebenwirkungen an, die sie mit der Kapseleinnahme in Verbindung bringen konnten (Tab. 12).

Tab. 11: Prozentualer Teilnehmerinnen-Anteil ohne Angaben von Nebenwirkungen (NW) nach drei Monaten

Keine Angaben von NW nach 3 Monaten				
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Gültige Prozente (%)	Kumulierte Prozente (%)
Keine NW	3	12,0	100,0	100,0
Vorhandene NW	22	88,0		
Gesamt	25	100,0		

Tab. 12: Prozentualer Patientinnen-Anteil ohne Angaben von Nebenwirkungen (NW) nach sechs Monaten

<b>Keine Angaben von NW nach 6 Monaten</b>				
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Gültige Prozente (%)	Kumulierte Prozente (%)
Keine NW	7	28,0	100,0	100,0
Vorhandene NW	18	72,0		
Gesamt	25	100,0		

Insgesamt wurden mehr positive (72,5 %) als negative (27,5 %) Angaben zu den Nebenwirkungen nach drei Monaten von den Frauen benannt (Tab. 13). Nach sechs Monaten gaben die Frauen ebenfalls mehr positive (68,6 %) als negative (31,4 %) Nebenwirkungen der GTE-Kapseln an (Tab. 14).

Tab. 13: Verhältnis von positiven zu negativen Nebenwirkungen (NW) nach drei Monaten

<b>Verhältnis von positiven zu negativen NW nach 3 Monaten</b>				
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Gültige Prozente (%)	Kumulierte Prozente (%)
Positive NW	37	72,5	100,0	100,0
Negative NW	14	27,5		
Gesamt	51	100,0		

Tab. 14: Verhältnis von positiven zu negativen Nebenwirkungen (NW) nach sechs Monaten

<b>Verhältnis von positiven zu negativen NW nach 6 Monaten</b>				
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Gültige Prozente (%)	Kumulierte Prozente (%)
Positive NW	24	68,6	100,0	100,0
Negative NW	11	31,4		
Gesamt	35	100,0		

### 3.3 Ergebnisse der klinischen Parameter

#### 3.3.1 Sekundärziel: Veränderung der Myomvolumina

Als statistisches Verfahren zur Analyse von Zusammenhängen zwischen Myomwachstum und GTE-Kapseleinnahme wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben angewendet. Dieser ergab jedoch keine signifikante Größenveränderung der Myome unter regelmäßiger GTE-Einnahme ( $p = 0,543$ ).

Bei den 25 Frauen kam es bei zehn Frauen zu einer Verringerung des Myomvolumens, bei 13 Frauen zu einer Volumenzunahme und bei zwei Frauen stagnierte das Myomwachstum (Abb. 9).

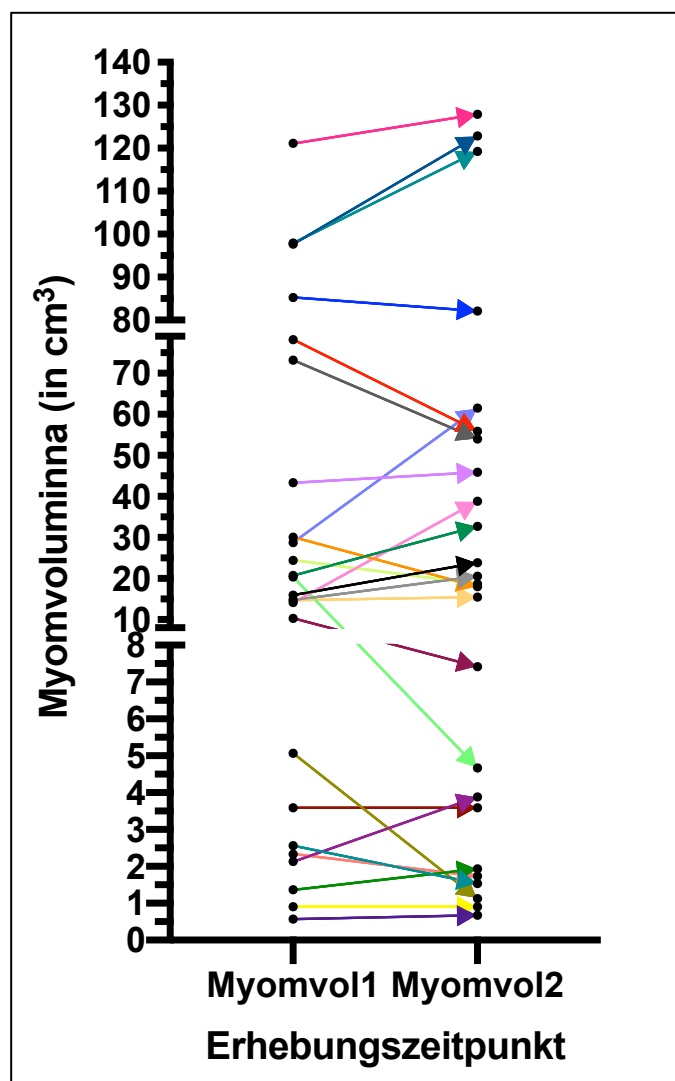


Abb. 9: Mittels Vaginalsonographie erfasste Myomvolumina im Vergleich vor (Myomvol1) und nach der sechsmonatigen GTE-Einnahme (Myomvol2)

Die Analyse der eingeschlossenen Teilnehmerinnendaten zur Myomgröße (n = 25) zeigte, die Behandlung mit GTE-Kapseln führte innerhalb der Behandlungsdauer von sechs Monaten insgesamt zu keiner statistisch signifikanten Reduktion der Myomvolumina (Tab. 15).

Tab. 15: Deskriptive Statistik der Myomvolumina vor Einnahme (Ausgangswert) und nach Ende des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums (Endwert)

		Myomvolumina in cm <sup>3</sup> (Ausgangswert)	Myomvolumina in cm <sup>3</sup> (Endwert)
Anzahl der Fälle:	Gültig	25	25
	Fehlend	0	0
Mittelwert		32,39	34,61
Median		15,95	18,66
Standardabweichung		36,77	40,32
Minimum		0,58	0,67
Maximum		121,17	127,86
Perzentile	25	3,08	2,76
	75	58,25	54,95

Insgesamt kam es unter der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme unter allen gültigen Fällen zur Volumenzunahme im Mittel von 2,21 cm<sup>3</sup>, dargestellt in Tabelle 15. Dies entspricht einer prozentualen Myomvolumenzunahme im Mittel von 6,78 %.

Die Myomanzahl bei den einzelnen Frauen änderte sich über den Behandlungszeitraum nicht. Es blieben wie zur Eingangsuntersuchung insgesamt 49 Myome.

### 3.3.2 Sekundärziel: Erfassung von Laborwertveränderungen

Bei den 25 Frauen konnte mittels des McNemar-Tests bzw. nach McNemar-Bowker-Test ein Vorher-Nachher-Vergleich der Laborergebnisse im Zusammenhang mit der Kapseleinnahme durchgeführt werden.

In keinem der untersuchten Laborwerte konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der GTE-Einnahme und einer Veränderung der Blutwerte ermittelt werden. Dies wird auch in den Abbildungen zu den einzelnen spezifischen Blutparametern (Abb.: 10 bis 27) und den dazugehörigen deskriptiven Tabellen (Tab.: 16 bis 33) deutlich.



### 3.3.2.1 Erythrozyten

Vor Beginn der Kapsleinnahme konnten alle 25 Erythrozyten-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergab sich folgendes Ergebnis: von einer Frau lag der Erythrozyten-Wert unterhalb und von den 24 anderen innerhalb des Referenzbereiches. Nach dem Beobachtungszeitraum konnten ebenfalls alle 25 Erythrozyten-Werte der Frauen ausgewertet werden, dabei befand sich eine Teilnehmerin unterhalb und 24 im Referenzbereich (Abb. 10).

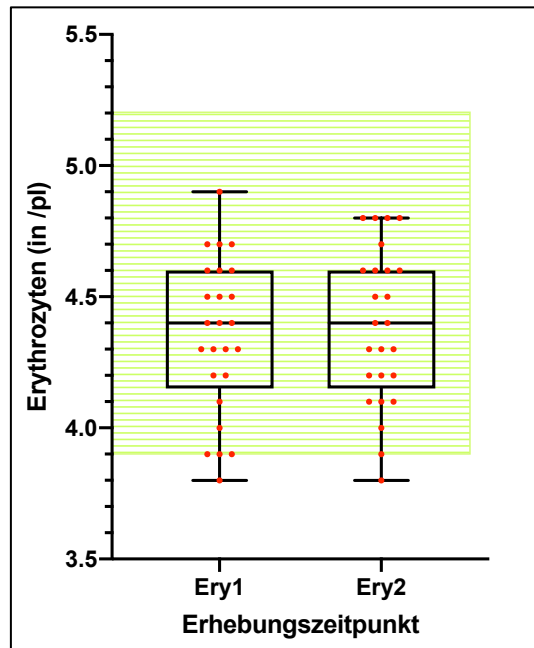


Abb. 10: Erythrozyten-Werte aller 25 Teilnehmerinnen vor (Ery1) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapsleinnahme (Ery2) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Erythrozyten/pl: 3,9 – 5,2) ist grün schattiert dargestellt

Insgesamt zeigten sich vor und nach dem Beobachtungszeitraum nach McNemar-Bowker-Test konstante Erythrozyten-Werte, die sich im Mittel zu beiden Erhebungszeitpunkten im Referenzbereich befanden. Nach den sechs Monaten kam es in Mittel zu einer geringfügigen Erythrozyten-Erhöhung (Tab. 16).

Tab. 16: Deskriptive Statistik der Erythrozyten-Werte vor (Ery1) und nach (Ery2) der sechsmonatigen Kapsleinnahme; Referenzbereich: Erythrozyten/pl: 3,9 – 5,2

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Ery1</b>	25	3,800	4,900	4,34800	0,294562
<b>Ery2</b>	25	3,800	4,800	4,38400	0,295353

### 3.3.2.2 Hämoglobin (Hb)

Vor Beginn der Kapsleinnahme konnten alle 25 Hämoglobin-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergab sich folgendes Ergebnis: von fünf Frauen lag der Hämoglobin-Wert unterhalb und von den restlichen 20 innerhalb des Referenzbereiches.

Nach dem Beobachtungszeitraum lagen auch alle 25 Hämoglobin-Werte zur Auswertung vor. Dabei befanden sich die Werte von vier Frauen unterhalb und 21 im Referenzbereich (Abb. 11).

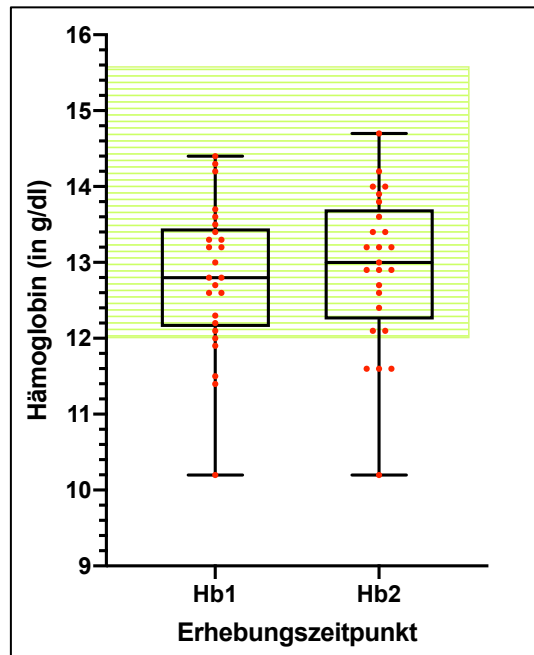


Abb. 11: Hämoglobin-Werte aller 25 Teilnehmerinnen vor (Hb1) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapsleinnahme (Hb2) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Hämoglobin in g/dl: 12,0 – 15,6) ist grün schattiert dargestellt

Insgesamt waren die Hämoglobin-Werte vor und nach der Kapsleinnahme ähnlich und befanden sich in Mittel zu beiden Erhebungszeitpunkten im Referenzbereich. Sie waren am Ende im Mittel nicht signifikant höher ( $p = 1,00$ ) als in der Ausgangstestung (Tab. 17).

Tab. 17: Deskriptive Statistik der Hämoglobin-Werte vor (Hb1) und nach (Hb2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Hämoglobin in g/dl: 12,0 – 15,6

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Hb1</b>	25	10,200	14,400	12,80800	0,978485
<b>Hb2</b>	25	10,200	14,700	12,92800	1,008927

### 3.3.2.3 Hämatokrit (Hk)

Vor Beginn der Kapseleinnahme konnten alle 25 Hämatokrit-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergab sich folgendes Ergebnis: sechs Frauen lagen beim Hämatokrit-Wert unterhalb und 19 Teilnehmerinnen innerhalb des Referenzbereiches.

Nach dem Beobachtungszeitraum lagen auch alle 25 Hämatokrit-Werte zur Auswertung vor. Dabei befanden sich zwei Frauen unterhalb und die restlichen 23 Teilnehmerinnen im Referenzbereich (Abb. 12).

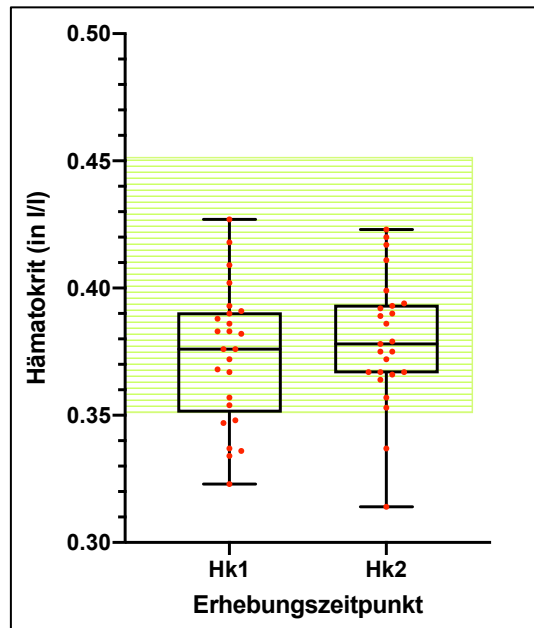


Abb. 12: Hämatokrit-Werte der Teilnehmerinnen vor Einnahme der GTE-Kapseln (Hk1) im Vergleich nach der sechsmonatigen Einnahme (Hk2) in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Hämatokrit in l/l: 0,355 – 0,455) ist grün schattiert dargestellt

Zusammenfassend zeigten sich vor als auch nach dem Beobachtungszeitraum ähnliche Hämatokrit-Werte ( $p = 0,125$ ), die sich im Mittel im Hämatokrit-Referenzbereich befanden (Tab. 18).

Tab. 18: Deskriptive Statistik der Hämatokrit-Werte vor (Hk1) und nach (Hk2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Hämatokrit in l/l: 0,355 – 0,455

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Hk1</b>	25	0,323	0,427	0,37388	0,026950
<b>Hk2</b>	25	0,314	0,423	0,37940	0,025329

### 3.3.2.4 Mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH)

Vor Beginn der Kapseleinnahme konnten alle 25 MCH-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergab sich folgendes Ergebnis: von zwei Frauen lag der MCH-Wert unterhalb und von 23 innerhalb des Referenzbereiches.

Nach dem Beobachtungszeitraum lagen auch alle 25 MCH-Werte zur Auswertung vor. Dabei befanden sich ebenfalls die Werte von zwei Frauen unterhalb und von 23 im Referenzbereich (Abb. 13).

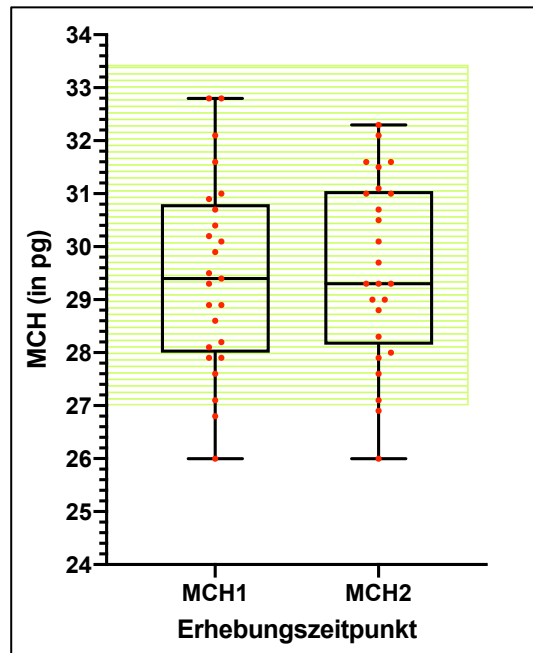


Abb. 13: MCH-Werte aller 25 Teilnehmerinnen vor Einnahme der GTE-Kapseln (MCH1) im Vergleich nach der sechsmonatigen Einnahme (MCH2) in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (MCH in pg: 27,0 – 33,5) ist grün schattiert dargestellt

Insgesamt waren die MCH-Werte vor und nach der Kapseleinnahme ähnlich. Sie befanden sich auch nach der sechsmonatigen Kapseleinnahme im Mittel mit einer nicht signifikanten Erhöhung ( $p = 1,00$ ) im MCH-Referenzbereich (Tab. 19).

Tab. 19: Deskriptive Statistik der MCH-Werte vor (MCH1) und nach (MCH2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: MCH in pg: 27,0 – 33,5

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>MCH1</b>	25	26,000	32,800	29,46800	1,821794
<b>MCH2</b>	25	26,000	32,300	29,58800	1,742441

### 3.3.2.5 Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)

Vor Beginn der Kapseleinnahme konnten alle 25 MCV-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergibt sich folgendes Bild: von einer Frau lag der MCV-Wert unterhalb und von 24 innerhalb des Referenzbereiches.

Nach dem Beobachtungszeitraum lagen auch alle 25 MCV-Werte zur Auswertung vor. Dabei befanden sich alle MCV-Werte der 25 Teilnehmerinnen im Referenzbereich (Abb. 14).

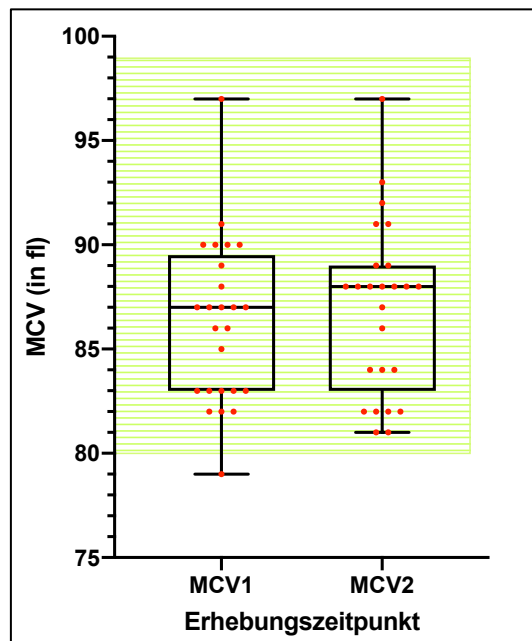


Abb. 14: MCV-Werte der Teilnehmerinnen vor Einnahme der GTE-Kapseln (MCV1) im Vergleich nach der sechsmonatigen Einnahme (MCV2) in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (MCV in fl: 80,0 – 99,0) ist grün schattiert dargestellt

Insgesamt waren die MCV-Werte vor und nach der GTE-Einnahme nach McNemar-Bowker-Test konstant und befanden sich im Mittel mit einer minimalen Erhöhung am Ende der Beobachtung im MCV-Referenzbereich (Tab. 20).

Tab. 20: Deskriptive Statistik der MCV-Werte vor (MCV1) und nach (MCV2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: MCV in fl: 80,0 – 99,0

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>MCV1</b>	25	79,000	97,000	86,28000	3,921309
<b>MCV2</b>	25	81,000	97,000	86,92000	4,122297

### 3.3.2.6 Leukozyten

Vor Beginn der Kapseleinnahme konnten alle 25 Leukozyten-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergibt sich folgendes Bild: von zwei Frauen lag der Leukozyten-Wert oberhalb und von den restlichen 23 innerhalb des Referenzbereiches.

Nach dem Beobachtungszeitraum lagen auch alle 25 Leukozyten-Werte zur Auswertung vor. Dabei befanden sich alle 25 Werte im Referenzbereich (Abb. 15).

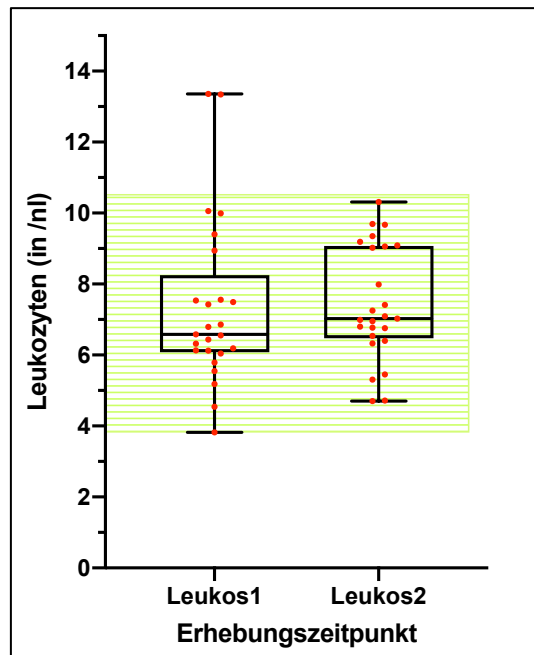


Abb. 15: Leukozyten-Werte aller 25 Teilnehmerinnen vor (Leukos1) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (Leukos2) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Leukozyten/nl: 3,9 – 10,5) ist grün schattiert dargestellt

Zusammenfassend waren die Leukozyten nach McNemar-Bowker-Test konstant und wurden durch die sechsmonatige Einnahme von GTE-Kapseln nicht beeinflusst. Im Mittel waren die Leukozyten-Werte am Ende geringfügig höher als in der Anfangstestung, jedoch im Referenzbereich (Tab. 21).

Tab. 21: Deskriptive Statistik der Leukozyten-Werte vor (Leukos1) und nach (Leukos2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Leukozyten/nl: 3,9 – 10,5

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
<b>Leukos1</b>	25	3,820	13,360	7,36040	2,359609
<b>Leukos2</b>	25	4,700	10,310	7,43480	1,603977

### 3.3.2.7 Thrombozyten

Vor Beginn der Kapseleinnahme konnten alle 25 Thrombozyten-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergab sich folgendes Ergebnis: von zwei Frauen waren die Thrombozyten-Werte oberhalb und von den anderen 23 Teilnehmerinnen innerhalb des Referenzbereiches.

Nach dem Beobachtungszeitraum lagen ebenfalls alle 25 Thrombozyten-Werte zur Auswertung vor. Dabei befanden sich die Werte von drei Frauen oberhalb, ein Wert unterhalb und die anderen 21 Werte im Referenzbereich (Abb. 16).

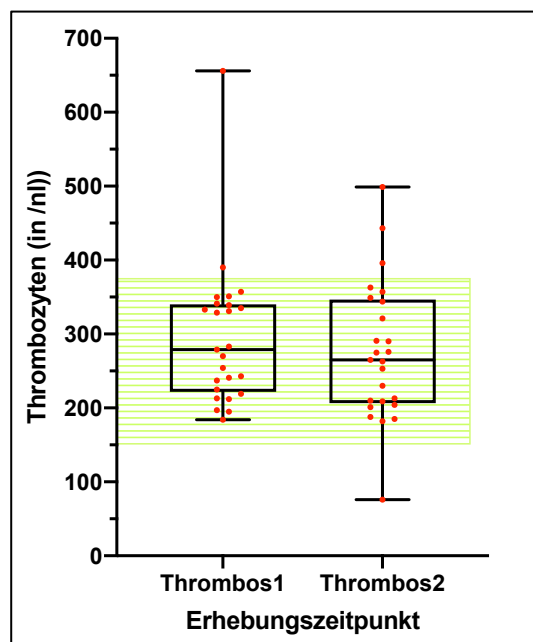


Abb. 16: Thrombozyten-Werte aller 25 Teilnehmerinnen vor (Thrombos1) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (Thrombos2) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Thrombozyten/nl: 150 – 370) ist grün schattiert dargestellt

Wie in Tabelle 22 zusammengefasst, waren keine signifikanten ( $p = 0,50$ ) Thrombozyten-Veränderungen durch die sechsmonatige GTE-Kapseleinnahme zu verzeichnen. Sie waren in der Abschlussuntersuchung im Mittel etwas geringer als zum Ausgangswert.

Tab. 22: Deskriptive Statistik der Thrombozyten-Werte vor (Thrombos1) und nach (Thrombos2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Thrombozyten/nl: 150 – 370

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Thrombos1</b>	25	184,0	656,0	294,6	97,210716
<b>Thrombos2</b>	25	76,0	499,0	275,3	93,531510

### 3.3.2.8 Retikulozyten

Vor Beginn der Kapsleinnahme konnten zehn Retikulozyten-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergab sich folgendes Ergebnis: alle zehn erhobenen Werte befanden sich innerhalb des Referenzbereiches.

Nach dem Beobachtungszeitraum lagen elf Retikulozyten-Werte zur Auswertung vor. Dabei befanden sich alle elf Retikulozyten-Werte im Referenzbereich (Abb. 17).

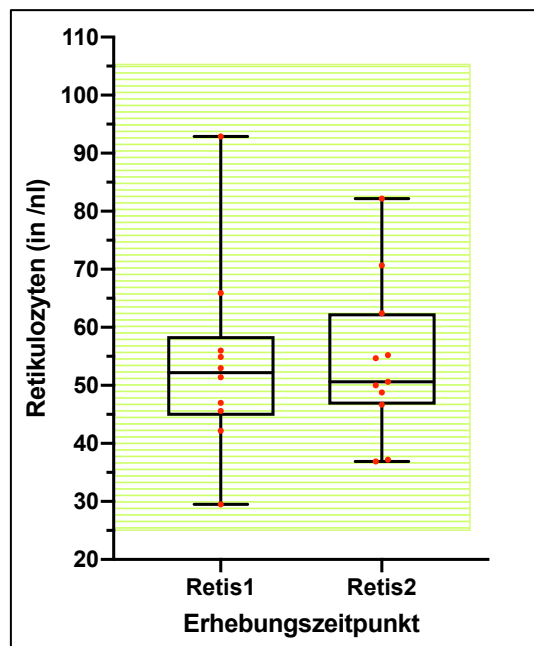


Abb. 17: Retikulozyten-Werte von den Teilnehmerinnen vor (Retis1; n = 10) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapsleinnahme (Retis2; n = 11) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Retikulozyten/nl: 25 – 105) ist grün schattiert dargestellt

Zusammenfassend konnten nicht alle Retikulozyten-Werte im Vergleich erhoben werden. Die erhobenen Werte waren nach McNemar-Bowker-Test konstant. In Mittel kam es zur geringfügigen Retikulozyten-Verminderung am Ende der Beobachtung (Tab. 23).

Tab. 23: Deskriptive Statistik der Retikulozyten-Werte vor (Retis1) und nach (Retis2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Retikulozyten/nl: 25 – 105

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
<b>Retis1</b>	10	29,50	92,90	53,8400	16,75372
<b>Retis2</b>	11	36,90	82,20	54,1273	13,52399
<b>Gültige Paare</b>	6				



### 3.3.2.9 Ferritin

Vor Beginn der Kapsleinnahme konnten 18 Ferritin-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergibt sich folgendes Ergebnis: von zwei Frauen lag der Ferritin-Wert unterhalb und von den restlichen 16 Teilnehmerinnen innerhalb des Referenzbereiches. Nach dem Beobachtungszeitraum lagen 23 Ferritin-Werte zur Auswertung vor. Dabei befanden sich die Werte von drei Frauen unterhalb und von den anderen 20 Frauen im Referenzbereich (Abb. 18).

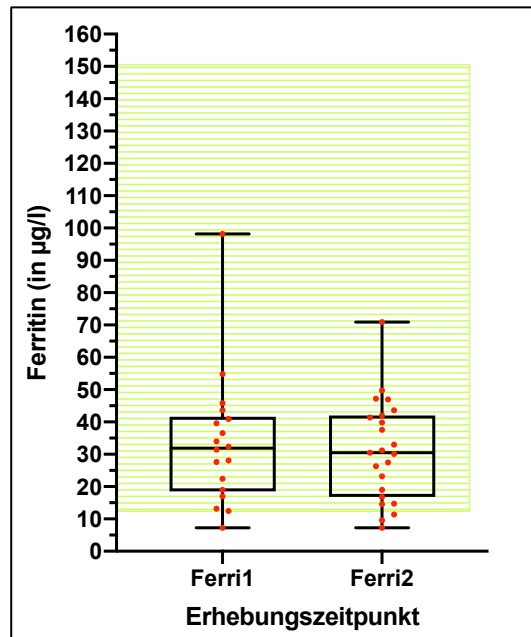


Abb. 18: Ferritin-Werte der Teilnehmerinnen vor (Ferri1; n = 18) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapsleinnahme (Ferri2; n = 23) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Ferritin in µg/l: 13,0 – 150,0) ist grün schattiert dargestellt

Zusammenfassend waren ähnliche Ferritin-Werte vor und nach der Kapsleinnahme zu erkennen. Es war keine signifikante Veränderung ( $p = 1,00$ ) ersichtlich. Im Mittel war eine Ferritin-Verringerung in der Abschlusstestung zu verzeichnen (Tab. 24).

Tab. 24: Deskriptive Statistik der Ferritin-Werte vor (Ferri1) und nach (Ferri2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Ferritin in µg/l: 13,0 – 150,0

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Ferri1</b>	18	7,300	98,200	33,57778	20,593590
<b>Ferri2</b>	23	7,300	70,900	31,06522	15,604621
<b>Gültige Paare</b>	16				

### 3.3.2.10 Alanin-Aminotransferase (ALT)

Vor Beginn der Kapseleinnahme konnten 24 ALT-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergab sich folgendes Ergebnis: von drei Frauen lag der ALT-Wert oberhalb und die restlichen 21 ALT-Werte befanden sich innerhalb des Referenzbereiches. Nach dem Beobachtungszeitraum lagen auch 24 ALT-Werte der Teilnehmerinnen zur Auswertung vor. Dabei befanden sich die Werte von zwei Frauen oberhalb und die restlichen 22 ALT-Werte im Referenzbereich (Abb. 19).

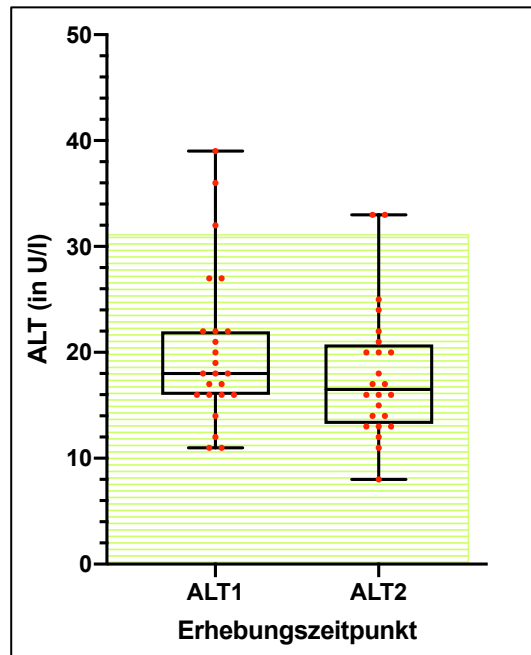


Abb. 19: ALT-Werte der Teilnehmerinnen vor (ALT1; n = 24) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (ALT2; n = 25) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (ALT in U/l: < 31) ist grün schattiert dargestellt

Zusammenfassend verhielten sich die ALT-Werte der Frauen, sowohl vor als auch nach dem Anwendungszeitraum, ähnlich. Es waren keine signifikanten Veränderungen ( $p = 1,00$ ) festzustellen. Am Ende fielen die Werte im Mittel etwas niedriger aus (Tab. 25).

Tab. 25: Deskriptive Statistik der ALT-Werte vor (ALT1) und nach (ALT2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: ALT in U/l: < 31

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
<b>ALT1</b>	24	11,00	39,00	20,2917	7,30384
<b>ALT2</b>	24	8,00	33,00	17,9583	6,20994
<b>Gültige Paare</b>	23				

### 3.3.2.11 Aspartat-Aminotransferase (AST)

Vor Beginn der Kapseleinnahme konnten 24 AST-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergab sich folgendes Ergebnis: bei zwei Frauen lag der AST-Wert oberhalb des Referenzbereiches. Die Werte der restlichen 22 Teilnehmerinnen befanden sich im Referenzbereich. Nach dem Beobachtungszeitraum lagen 24 AST-Werte vor. Dabei befanden sich die Werte von zwei Frauen oberhalb und die restlichen 22 im Referenzbereich (Abb. 20).

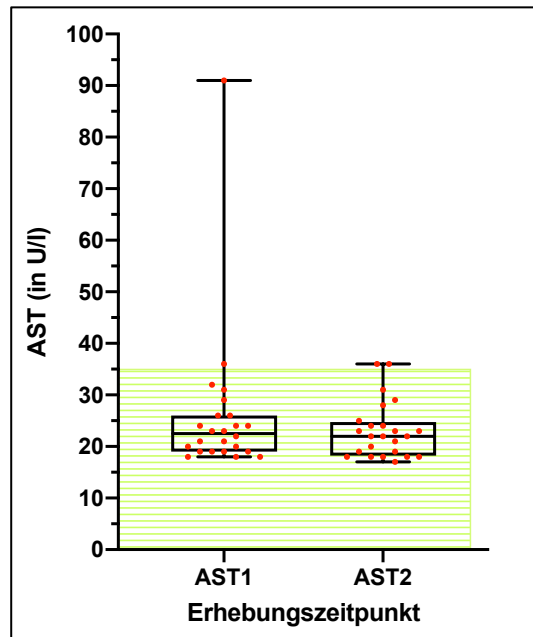


Abb. 20: AST-Werte der Teilnehmerinnen vor (AST1; n = 24) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (AST2; n = 24) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (AST in U/l: < 35) ist grün schattiert dargestellt

Insgesamt war keine signifikante Veränderung ( $p = 1,00$ ) der AST-Werte vor als auch nach dem Beobachtungszeitraum ersichtlich. Am Ende waren die AST-Werte im Mittel geringer als in der Ausgangsuntersuchung (Tab. 26).

Tab. 26: Deskriptive Statistik der AST-Werte vor (AST1) und nach (AST2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: AST in U/l: < 35

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>AST1</b>	24	18,00	91,00	25,9583	14,67171
<b>AST2</b>	24	17,00	36,00	23,0833	5,42872
<b>Gültige Paare</b>	23				

### 3.3.2.12 $\gamma$ -Glutamyltransferasen (GGT)

Vor Beginn der Kapsleinnahme konnten 23 GGT-Werte erhoben werden. Daraus ergab sich folgendes Ergebnis: bei einer Frau lag der GGT-Wert oberhalb und von den 22 anderen Teilnehmerinnen innerhalb des Referenzbereiches.

Nach dem Beobachtungszeitraum lagen 24 GGT-Werte vor. Dabei befand sich der Wert einer Frau oberhalb und die Werte der restlichen 23 Frauen im Referenzbereich (Abb. 21).

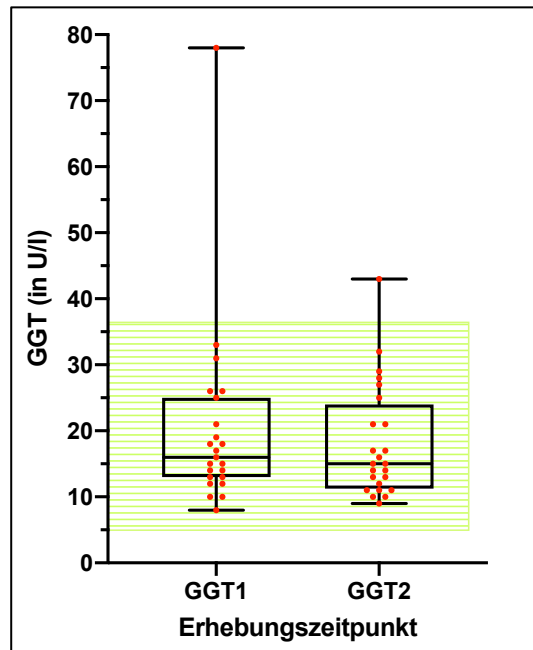


Abb. 21: GGT-Werte der Teilnehmerinnen vor (GGT1; n = 23) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapsleinnahme (GGT2; n = 24) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (GGT in U/l: 5 – 36) ist grün schattiert dargestellt

Insgesamt konnte in den gültigen Fällen keine signifikante Veränderung ( $p = 1,00$ ) der GGT-Werte beobachtet werden. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren die GGT-Werte im Mittel leicht gesunken (Tab. 27).

Tab. 27: Deskriptive Statistik der GGT-Werte vor (GGT1) und nach (GGT2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: GGT in U/l: 5 – 36

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
<b>GGT1</b>	23	8,00	78,00	20,1739	14,26583
<b>GGT2</b>	24	9,00	43,00	18,0833	8,56645
<b>Gültige Paare</b>	22				

### 3.3.2.13 Kreatinin

Vor Beginn der Kapsleinnahme konnten 20 Kreatinin-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Dabei lagen alle 20 Frauen mit ihren Werten im Kreatinin-Referenzbereich. Nach dem Beobachtungszeitraum lagen 22 Kreatinin-Werte zur Auswertung vor. Dabei befanden sich die Werte aller 22 Teilnehmerinnen im Referenzbereich (Abb. 22).

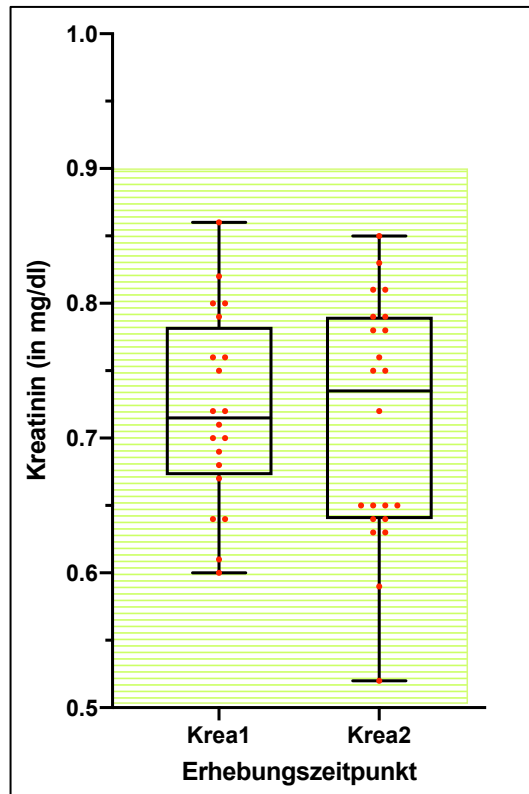


Abb. 22: Kreatinin-Werte der Teilnehmerinnen vor (Krea1; n = 20) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapsleinnahme (Krea2; n = 22) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Kreatinin nach Jaffé in mg/dl: 0,5 – 0,9) ist grün schattiert dargestellt

Zusammenfassend waren die Kreatinin-Wert nach McNemar-Bowker-Test konstant und wurden durch die GTE-Einnahme nicht beeinflusst. Eine im Mittel minimale Kreatinin-Verringerung in der Abschlussuntersuchung war zu registrieren (Tab. 28).

Tab. 28: Deskriptive Statistik der Kreatinin-Werte vor (Krea1) und nach (Krea2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Kreatinin n. Jaffé in mg/dl: 0,5 – 0,9

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
<b>Krea1</b>	20	0,600	0,860	0,72100	0,071296
<b>Krea2</b>	22	0,520	0,850	0,71227	0,089917
<b>Gültige Paare</b>	18				

### 3.3.2.14 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Vor Beginn der Kapselinnahme konnten 20 GFR-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergab sich folgendes Ergebnis: Die Werte von drei Frauen befanden sich unterhalb und von den anderen 17 Frauen innerhalb des Referenzbereiches.

Nach dem Beobachtungszeitraum lagen 22 GFR-Werte zur Auswertung vor. Dabei befanden sich die Werte von vier Frauen unterhalb und von den restlichen 18 Frauen im Referenzbereich (Abb. 23).

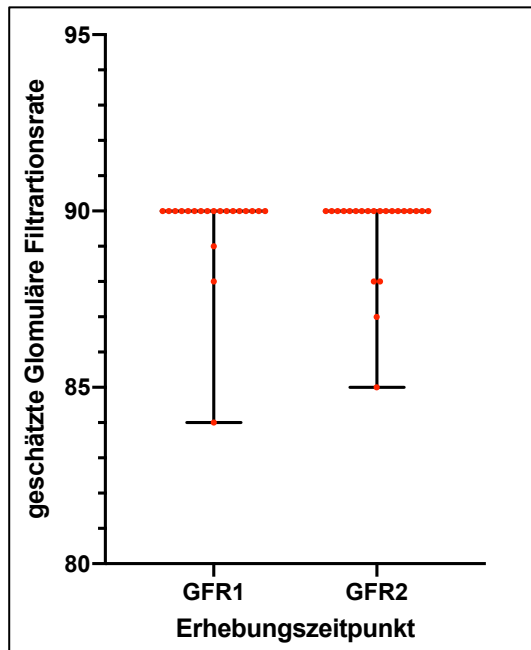


Abb. 23: GFR-Werte der Teilnehmerinnen vor (GFR1; n = 20) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapselinnahme (GFR2; n = 22) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; die geschätzte GFR (eGFR n.CKD-EPI) sollte > 90 sein

Es zeigte sich keine signifikante Veränderung ( $p = 0,625$ ) der GFR-Werte vor und nach der sechsmonatigen GTE-Kapselinnahme (Tab. 29).

Tab. 29: Deskriptive Statistik der GFR vor (GFR1) und nach (GFR2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; geschätzte GFR (eGFR n.CKD-EPI) sollte > 90 sein

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>GFR1</b>	20	84,000	90,000	89,55000	1,394538
<b>GFR2</b>	22	85,000	90,000	89,45455	1,299350
<b>Gültige Paare</b>	18				

### 3.3.2.15 Triglyceride

Vor Beginn der Kapseleinnahme konnten 22 Triglycerid-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Dabei befand sich eine Frau mit ihrem Wert außerhalb des Referenzbereiches.

Nach dem Beobachtungszeitraum lagen 24 Triglycerid-Werte zur Auswertung vor. Dabei befanden sich die Werte aller 24 Frauen im Referenzbereich (Abb. 24).

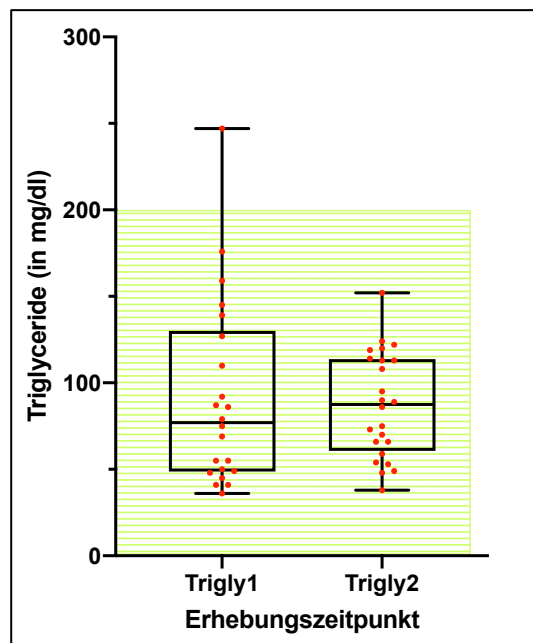


Abb. 24: Triglycerid-Werte der Teilnehmerinnen vor (Trigly1; n = 22) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (Trigly2; n = 24) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (Triglyceride in mg/dl: < 200) ist grün schattiert dargestellt

Es konnte keine Veränderung der Triglycerid-Werte durch die sechsmonatige GTE-Kapseleinnahme verzeichnet werden. Nach McNemar-Bowker-Test verhielten sich die Werte konstant. Es zeigte sich im Mittel eine minimale Triglycerid-Verringerung in der Abschlussuntersuchung (Tab. 30).

Tab. 30: Deskriptive Statistik der Triglycerid-Werte vor (Trigly1) und nach (Trigly2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: Triglyceride in mg/dl: < 200

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Trigly1</b>	22	36,000	247,000	91,40909	54,340776
<b>Trigly2</b>	24	38,000	152,000	87,33333	30,528200
<b>Gültige Paare</b>	21				

### 3.3.2.16 High Density Lipoprotein (HDL)

Vor Beginn der Kapseleinnahme konnten 24 HDL-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergab sich folgendes Ergebnis: Der Wert einer Frau lag unterhalb und die Werte der 23 anderen Frauen innerhalb des HDL-Referenzbereiches.

Nach dem Beobachtungszeitraum lagen alle 25 HDL-Werte zur Auswertung vor. Dabei befanden sich die Werte aller Teilnehmerinnen im HDL-Referenzbereich (Abb. 25).

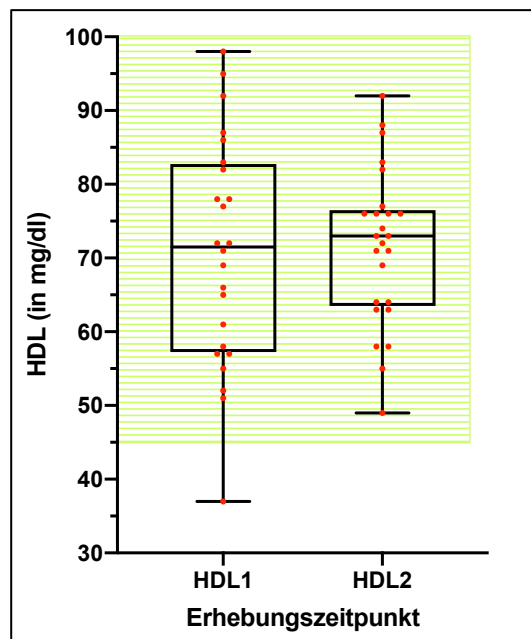


Abb. 25: HDL-Werte der Teilnehmerinnen vor (HDL1; n = 24) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (HDL2; n = 25) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (HDL in mg/dl: > 45) ist grün schattiert dargestellt

Im Vorher-Nachher-Vergleich konnte kein Unterschied zwischen den HDL-Ausgangs- und HDL-Endergebnissen der Frauen festgestellt werden. Nach McNemar-Bowker-Test waren die Werte konstant, jedoch konnte eine minimale HDL-Erhöhung in der Abschlussuntersuchung verzeichnet werden (Tab. 31).

Tab. 31: Deskriptive Statistik der HDL-Werte vor (HDL1) und nach (HDL2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: HDL in mg/dl: > 45

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>HDL1</b>	24	37,000	98,000	70,79167	15,500292
<b>HDL2</b>	25	49,000	92,000	71,60000	10,614456
<b>Gültige Paare</b>	24				



### 3.3.2.17 Low Density Lipoprotein (LDL)

Vor Beginn der Kapseleinnahme konnten 24 LDL-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergab sich folgendes Ergebnis: Die Werte von sechs Frauen lagen oberhalb und von den anderen 18 Frauen innerhalb des LDL-Referenzbereiches.

Nach dem Beobachtungszeitraum lagen alle 25 LDL-Werte zur Auswertung vor. Dabei befanden sich die Werte von sieben Frauen oberhalb und von 18 Frauen im LDL-Referenzbereich (Abb. 26).

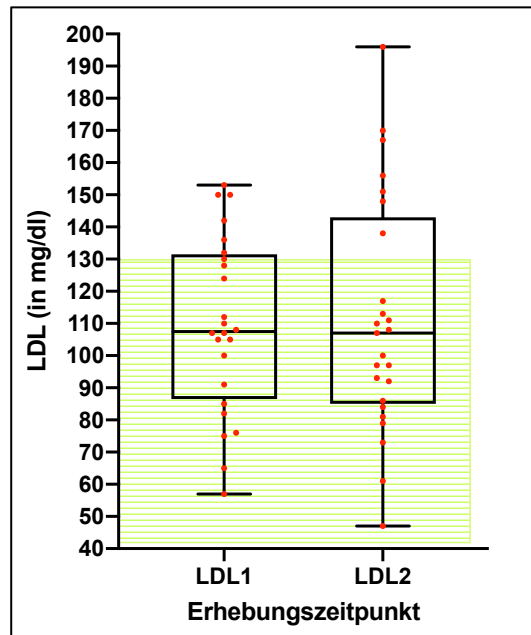


Abb. 26: LDL-Werte der Teilnehmerinnen vor (LDL1; n = 24) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (LDL2; n = 25) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (LDL in mg/dl: < 130) ist grün schattiert dargestellt

Zusammenfassend konnte keine signifikante Veränderung ( $p = 1,00$ ) der LDL-Werte durch die sechsmonatige GTE-Kapseleinnahme verzeichnet werden (Tab. 32).

Tab. 32: Deskriptive Statistik der LDL-Werte vor (LDL1) und nach (LDL2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: LDL in mg/dl: > 45

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
<b>LDL1</b>	24	57,000	153,000	109,58333	27,433583
<b>LDL2</b>	25	47,000	196,000	111,28000	36,597495
<b>Gültige Paare</b>	24				

### 3.3.2.18 Gesamt-Cholesterin

Vor Beginn der Kapseleinnahme konnten 22 Cholesterin-Werte der Teilnehmerinnen erhoben werden. Daraus ergab sich folgendes Ergebnis: Bei fünf Frauen lagen der Cholesterin-Wert oberhalb und bei 17 Frauen innerhalb des Referenzbereiches.

Nach dem Beobachtungszeitraum lagen alle 25 Cholesterin-Werte zur Auswertung vor. Dabei befanden sich die Werte von sechs Frauen oberhalb und von den anderen 19 Frauen im Referenzbereich (Abb. 27).

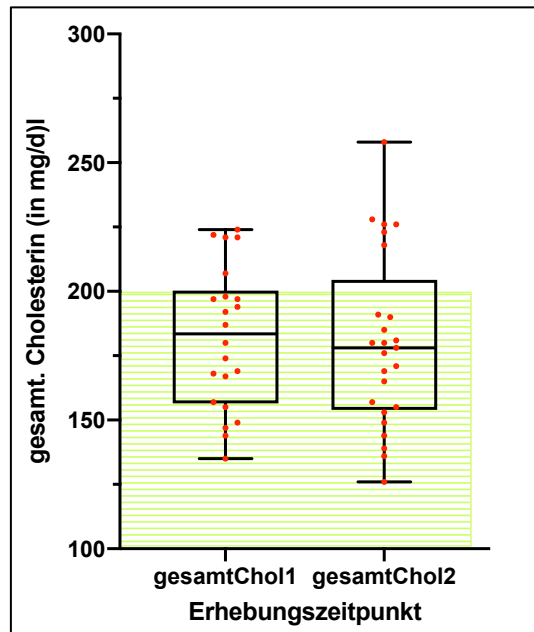


Abb. 27: Cholesterin-Werte der Teilnehmerinnen vor (gesamtChol1; n = 22) und nach der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme (gesamtChol2; n = 25) im Vergleich in Form eines Box-Whisker-Plot; Referenzbereich (gesamt Cholesterin in mg/dl: < 200) ist grün schattiert dargestellt

Zusammenfassend konnte keine signifikante Cholesterin-Veränderung ( $p = 1,00$ ) durch die sechsmonatige GTE-Einnahme bewirkt werden. Im Mittel befanden sich alle Cholesterin-Werte vor und nach der Erhebung im Referenzbereich (Tab. 33).

Tab. 33: Deskriptive Statistik der Cholesterin-Werte vor (gesamtChol1) und nach (gesamtChol2) dem sechsmonatigen Behandlungszeitraum; Referenzbereich: gesamt. Chol. in mg/dl: < 200

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>gesamtChol1</b>	22	135,0	224,0	182,1	27,589641
<b>gesamtChol2</b>	25	126,0	258,0	180,2	33,714092
<b>Gültige Paare</b>	22				

## **4 DISKUSSION**

Die Auswirkungen einer regelmäßigen GTE-Kapseleinnahme bei 25 Frauen mit Myomen wurden über einen sechsmonatigen Zeitraum beobachtet.

Es zeigte sich, die sechsmonatige tägliche GTE-Einnahme hatte einen positiven Effekt auf die physisch wahrgenommene Lebensqualität, jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die mentale Verfassung der Frauen.

Zusätzlich erfolgte die Bewertung des Beschwerdebildes, die Erfassung von Nebenwirkungen durch die tägliche GTE-Kapseleinnahme, Entwicklung der Myome (Myomvolumen und -anzahl) sowie verschiedener Laborparameter innerhalb des Behandlungszeitraums von sechs Monaten.

Das Beschwerdebild der Frauen änderte sich durch die sechsmonatige Kapseleinnahme zu den zwei Erhebungszeitpunkten im Vergleich zur Aufnahmesituation nicht signifikant. Bei den Nebenwirkungen überwogen die positiven Angaben der Frauen.

Es konnte keine signifikante Volumen- und Anzahlreduktion der Myome beobachtet werden. Insgesamt waren die Myome über den Behandlungszeitraum leicht gewachsen, aber keine neu aufgetretenen Myome konnten erfasst werden.

Ebenso konnte kein signifikanter Effekt auf die Laborparameter durch die sechsmonatige GTE-Einnahme im Vergleich zur Aufnahmeuntersuchung erzielt werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse mit der vorhandenen Literatur verglichen und diskutiert.

### **4.1 Vergleich mit anderen Arbeiten**

#### **4.1.1 Primärziel: Lebensqualität unter GTE-Einnahme**

In der Anwendungsbeobachtung konnte mittels des SF-12-Fragebogens eine signifikante Verbesserung des physischen SF-12-Summscores der Teilnehmerinnen festgestellt werden. Die Auswertung zur mentalen Lebensqualität ergab jedoch keine signifikante Veränderung. Diese war zu den drei Befragungszeitpunkten relativ ähnlich.

Shen et al. 2010 untersuchten die tägliche Supplementation von 500 mg grünem Tee an postmenopausalen osteopenischen Frauen über sechs Monate. Ein Einfluss auf die mentale oder physische Lebensqualität (bewertet durch SF-36-Fragebogen, der Lang-Form des SF-12) zeigte sich in diesem Kollektiv nicht.

Roshdy et al. (2013) führten eine randomisierte Studie mit viermonatiger Gabe von EGCG-angereicherten Kapseln (340 mg EGCG pro Tag) versus Placebokapseln bei Frauen mit symptomatischen Uterusmyomen durch. Die Frauen der Verumgruppe hatten

im Vergleich zur Placebokontrollgruppe eine signifikante Reduktion des Myomvolumens und gaben dahingehend auch eine Verbesserung der Lebensqualität (erhoben durch den HQRL-Fragebogen = Health Related Quality of Life) an.

Schlussendlich kann in dem Frauenkollektiv, der hier vorgestellten Anwendungsbeobachtung, ein möglicher Placeboeffekt durch die Kenntnis über die Verumkapselung nicht ausgeschlossen werden. Auch die Tatsache, dass nur interessierte Frauen an der Anwendungsbeobachtung teilnahmen, die eine positive Erwartungshaltung in Bezug auf die GTE-Wirkung hatten, darf als Einflussfaktor auf die subjektiven Erhebungen nicht vernachlässigt werden. Genau diesen Fakt versucht die Angabe des „minimal klinisch bedeutsamen Unterschieds“ (MCID) auszugleichen. Der MCID kann definiert werden als der kleinste Unterschied in der Bewertung eines Zielparameters (in unserer Arbeit die Lebensqualität), der von Patientinnen und Patienten als vorteilhaft empfunden wurde und der beim Ausbleiben von lästigen Nebenwirkungen eine Änderung des Patientenmanagements in der klinischen Behandlung erforderlich machen würde (Jaeschke et al. 1989). Jaeschke et al. (1989) postulieren damit zwei Konstrukte: 1) Eine kleine Patientenpopulation berichtet über eine Veränderung in einem untersuchten Zielparameter hervorgerufen durch eine Intervention. 2) Diese Veränderung ist signifikant genug, um das Management (Behandlungskonzept; Therapieverlauf) des Patienten/der Patientin zu verändern (Cook 2008). Das heißt, dass statistisch signifikante Veränderungen durch eine Intervention häufig nur während einer klinischen Untersuchung messbar sind, jedoch keine bzw. nur eine geringe relevante klinische Bedeutung haben (Jaeschke et al. 1989). Ein niedriger MCID-Wert kann dazu führen, dass die positiven Effekte einer Intervention überschätzt werden, während ein hoher MCID-Wert eine Behandlung fälschlicherweise als nicht relevant einstuft, obwohl diese dennoch von Vorteil wäre (Wright et al. 2012). Die Fähigkeit, einen stabilen, universellen MCID-Score für ein bestimmtes Instrument zu definieren, ist aus den oben genannten Gründen attraktiv. Durch die neun verschiedenen Berechnungsmethoden (ankerbasierte und verteilungsbasierte Methoden) führt dies zu unterschiedlichen Ergebnissen, was Schwierigkeiten bei der Interpretation und Anwendung auslöst (Copay et al. 2007; Wright et al. 2012).

Eine Untersuchung von Díaz-Arribas et al. (2017) hat den MCID für den SF-12 bei 458 subakuten und chronischen Patienten mit unspezifischen Schmerzen im unteren Rücken untersucht. Bei dieser Arbeit wurde die Standardrehabilitation mit einer Art manueller Therapie und motorischer Kontrollintervention zu zwei Erhebungszeitpunkten (zu Beginn und nach zwölf Monaten) verglichen. Der MCID wurde in Bezug auf die physische und

mentale Lebensqualität getrennt bestimmt. Es wurden vier der neun Berechnungsmethoden angewendet. Jede Methode führte zu unterschiedlichen MCID-Werten. Als Ergebnis der Arbeit konnte bei der Studienpopulation mit subakuten und chronischen Rückenschmerzen eine bedeutsame Verbesserung in der mentalen und physischen Lebensqualität gemessen werden. Jedoch gab es Unterschiede: bei Patientinnen und Patienten mit längerer Schmerzdauer und besserer Lebensqualität zu Studienbeginn fiel der MCID kleiner aus (Díaz-Arribas et al. 2017).

Zusammenfassend kann also gesagt werden, obwohl der MCID-Wert für einen bestimmten Zielparameter im Idealfall einen Zahlenwert ergibt, führen die verschiedenen MCID-Berechnungsmethoden zu unterschiedlichen Ergebnissen. Darüber hinaus ist es im klinischen Umfeld wahrscheinlich, dass verschiedene Patientinnen und Patienten den gleichen Grad an Verbesserung unterschiedlich bewerten. Infolgedessen sollte angenommen werden, dass MCID normalerweise ein Wertebereich und kein spezifischer Zahlenwert ist, der für alle Patientinnen und Patienten gültig ist (Díaz-Arribas et al. 2017).

#### **4.1.2 Sekundärziel: Myombeschwerden unter GTE-Einnahme**

Die statistische Auswertung zur Veränderung der myomspezifischen Beschwerden bei asymptomatischen Frauen im Zusammenhang mit der sechsmonatigen GTE-Kapseleinnahme ergab keinen signifikanten Zusammenhang in unserer Untersuchung. Gegensätzliches konnte Roshdy et al. (2013) als Folge der positiven Reduktion des Myomvolumens beweisen. Unter der Myomreduktion kam es gleichzeitig zum Rückgang der Beschwerden bei den symptomatischen Myompatientinnen in der Verumgruppe. Roshdy et al. (2013) haben damit vergleichsweise ähnliche Ergebnisse bei der Myombehandlung mit grünem Tee (EGCG) erzielt, wie bei der konservativen Therapie mit Leuprolid, Mifepriston und Ulipristal (Ciebiera et al. 2017).

Das Ergebnis unserer Anwendungsbeobachtung ist leicht nachvollziehbar. Aufgrund der Asymptomatik bzw. der geringen Beschwerden der Myompatientinnen vor der Aufnahme in die Beobachtung und des im Mittel geringen Wachstums der beobachteten Myome während des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums wäre eine relevante Veränderung der Symptomatik, respektive das Neuauftreten von Beschwerden überraschend gewesen.

#### **4.1.3 Sekundärziel: Nebenwirkungen durch GTE-Kapseleinnahme**

In der eigenen Anwendungsbeobachtung gaben die Teilnehmerinnen eine Reihe von positiven und negativen Nebenwirkungen an. Insgesamt wurden mehr Angaben zu positiven Nebenwirkungen gemacht.

In der bereits mehrfach erwähnten Arbeit von Roshdy et al. (2013) wird über keine Nebenwirkungen der Anwendung von grünem Tee berichtet.

Andere Untersuchungen (Pisters et al. 2001; Matsuyama et al. 2008) stellten, wie in der eigenen Anwendungsbeobachtung, auch leichte gastrointestinale Nebenwirkungen durch die GTE-Einnahme (Aufstoßen/Reflux, Magenschmerzen, Blähungen, Übelkeit) fest. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen im eigenen Kollektiv könnten mit der vorgenommenen Peperinanreicherung der GTE-Kapseln zur Verbesserung der Aufnahme zusammenhängen.

Pisters et al. (2001) untersuchte die Wirkung von GTE an 49 erwachsenen Krebspatienten mit soliden Tumoren, um die maximal tolerierte Tagesdosis, Toxizität und Pharmakologie von oralem GTE zu bestimmen. Sie erhoben weitere Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit und Palpitationen, die auch von unseren Patientinnen genannt wurden. Pisters et al. (2001) berichtet, dass vermutlich die Nebenwirkungen durch das enthaltene Koffein verursacht wurden.

Entsprechend der Ergebnisse früherer Arbeiten zu positiven Effekten von GTE bei Krebs, Übergewicht und Lungenkrankheiten (Chowdhury et al. 2016), wurden von den Teilnehmerinnen der eigenen Anwendungsbeobachtung auch positive Nebenwirkungen benannt, allerdings ist ein gewisser Placeboeffekt nicht auszuschließen. Andere Arbeiten berichten ebenso von positiven Nebenwirkungen, die hier kurz genannt werden: Gewichtsreduktion (Suzuki et al. 2016; Chu et al. 2017), verbessertes Hautbild (Cabrera, Artacho u. Giménez 2006; Khan u. Mukhtar 2014; Koch et al. 2019) sowie verbessertes Allgemeinbefinden, darunter verbesserter Schlaf als auch die Verbesserung der mentalen Verfassung (Cabrera, Artacho u. Giménez 2006; Suzuki, Miyoshi u. Isemura 2012). Zudem gaben einige Frauen als „positive Nebenwirkungen“ auch die Verbesserung einiger myomassozierten Beschwerden an, die in der Untersuchung von Roshdy et al. (2013) ebenfalls in Form der Symptomreduzierung gezeigt werden konnten.

#### **4.1.4 Sekundärziel: Myomvolumen unter GTE-Einnahme**

Bei unseren 25 untersuchten Patientinnen kam es bei zehn Frauen zu einer Verringerung des Myomvolumens, bei 13 Frauen zu einer Volumenzunahme und bei zwei Frauen stagnierte das Myomwachstum. Insgesamt konnte jedoch im Gegensatz zur bereits erwähnten Untersuchung von Roshdy et al. (2013) keine signifikante Myomvolumenreduktion gezeigt werden. Eine mögliche Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse könnte der differente Versuchsablauf (unterschiedliche EGCG-Dosis in den Kapseln) sein. Zu erwähnen ist auch, dass die signifikante Volumenreduktion bei Roshdy et al. (2013) bereits nach vier Monaten eintrat, ein insgesamt relativ kleiner Abstand zwischen zwei Messungen. Im Gegensatz zu Roshdy et al. (2013) wurde in der hier vorgestellten Anwendungsbeobachtung dreimal täglich eine Kapsel mit 130 mg EGCG (= 390 mg EGCG pro Tag) eingenommen und zwar 30 Minuten vor dem Essen. Bei Roshdy et al. (2013) erhielten die Frauen zwei Mal 170 mg EGCG (= 340 mg EGCG pro Tag) täglich für vier Monate. Diese nahmen sie jedoch nach den Mahlzeiten ein, um eine mögliche Magenschleimhaut-Reizung zu vermeiden.

Chu et al. (2017) haben die Wirksamkeit von EGCG im Bereich der Onkologie sowie die Wirkung von EGCG als Antioxidans und Entzündungshemmer untersucht. Eines der Ergebnisse von Chu et al. (2017) war, dass EGCG bei oraler Verabreichung eine geringe Bioverfügbarkeit aufweist. Auch Kanlaya und Thongboonkerd (2019) beschreiben, dass die Stabilität und Bioverfügbarkeit von EGCG entscheidend für die Wirksamkeit ist. Es ist bereits bekannt, dass EGCG sehr instabil ist und unter Zellkulturbedingungen zu einem radikalen Dimer autooxidieren kann. Im Blutkreislauf liegt es in einem stabilen Zustand vor. Damit es jedoch im Blutkreislauf ankommt und seine Wirkung entfalten kann, hängt von verschiedenen Faktoren ab: der Menge an aufgenommenem EGCG, dem pH-Wert, der Temperatur und dem Sauerstoffpartialdruck. Diese haben einen großen Einfluss auf die Stabilität und damit auf die EGCG-Bioverfügbarkeit in menschlichem Plasma und damit auch auf die EGCG-Wirkung (Kanlaya u. Thongboonkerd 2019).

#### **4.1.5 Sekundärziel: Laborergebnisse unter GTE-Einnahme**

Wir haben in unserer Anwendungsbeobachtung verschiedene Laborwerte (Blutbild: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Retikulozyten; Eisenwert: Ferritin; Leberwerte: AST, ALT, GGT; Nierenwerte: Kreatinin, GFR; Blutfettwerte: Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyceride) in Zusammenhang mit der sechsmonatigen

GTE-Einnahme untersucht. In unserer Untersuchung konnten keine signifikanten Laborwertveränderungen unter oraler GTE-Einnahme verzeichnet werden. Neben Veränderungen des Hb-Wertes als Marker für eine mögliche myombedingte Blutungsanämie, wurden auch Leber- und Nierenwerte aufgrund der in anderen Arbeiten vorher beschriebenen nieren- und lebertoxischen Wirkung von grünem Tee untersucht (Pisters et al. 2001).

In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Oketch-Rabah et al. (2020) wurden mehrere randomisierte klinische Studien (RCT) und Fallberichte untersucht, um die Frage der Lebertoxizität zu klären. Unklar bleibt der genaue Mechanismus durch den GTE eine Leberschädigung induziert und von welcher Einnahmedosis diese abhängig ist (Oketch-Rabah et al. 2020).

In einer weiteren Übersichtsarbeit (Mahmoodi et al. 2020) wurde das Ergebnis einer systematischen Überprüfung und Metaanalyse von RCT's publiziert. Unter anderem wurden die Auswirkungen von grünem Tee, Catechin und anderen Formen der Supplementation mit grünem Tee auf die Leberenzymwerte (ALT, AST) dargestellt. Insgesamt wurden 15 RCT's eingeschlossen, wobei die (negative) Gesamtwirkung von grünem Tee auf die Leberenzyme als nicht signifikant eingestuft wurde.

Ein weiteres aufschlussreiches Ergebnis liefert auch die Arbeit von Hu et al. (2018). Die Untersuchung überprüfte im Hinblick auf die Hepatotoxizität als kritische EGCG-Wirkung. Diese war stark mit den Dosierungsbedingungen (z.B. Bolusdosis über die Magensonde bzw. Fasten) verbunden und korrelierte positiv mit dem EGCG-Gehalt (Hu et al. 2018). Hu et al. (2018) kamen zu dem Ergebnis, dass unter Berücksichtigung der Hepatotoxizität als kritische Nebenwirkung von GTE, eine sichere Aufnahmedosis bis 338 mg EGCG pro Tag für Erwachsene mit normaler Leberfunktion in Betracht gezogen werden kann (Hu et al. 2018). Diese haben die Teilnehmerinnen unserer Anwendungsbeobachtung mit der Einnahme von 390 mg EGCG pro Tag deutlich überschritten. Wir konnten jedoch keine negativen Leberwertveränderungen in unserer Auswertung verzeichnen.

In der Arbeit von Mahmoodi et al. (2020) wurden auch die Blutfettwerte (LDL; HDL; Gesamt-Cholesterin und die Triglyceride) untersucht. Dazu wurden acht Studien zur Beurteilung von LDL, sechs Studien zu Gesamt-Cholesterin und sechs Arbeiten zur Untersuchung der Triglyceride eingeschlossen. Demnach werden durch die Einnahme von GTE die Blutfettwerte nicht signifikant beeinflusst (Mahmoodi et al. 2020).

In einer vierarmigen Interventionsstudie von Shen et al. (2010) wurden postmenopausale Frauen mit Osteoporose über einen Zeitraum von sechs Monaten entweder mit Poly-



phenolen aus grünem Tee, mit einem Grün-Tee-Placebo, Grün-Tee-Placebo in Kombination mit Tai-Chi oder mit Grün-Tee-Polyphenol und Tai-Chi zur Verbesserung der Knochengesundheit behandelt. Die AST und ALT sowie der Kreatinin-Wert wurden bei einer Tagesdosis von 500 mg Grün-Tee-Polyphenol nicht beeinflusst (Shen et al. 2010).

Auch Chen et al. (2016) berichten im Ergebnis einer Studie an übergewichtigen Frauen, die eine Hochdosis-Behandlung mit EGCG zur Gewichtsreduktion, zur Veränderung des Lipidprofils und der Adipositas-Hormonpeptide erhielten, dass sich der Kreatinin-Wert nicht signifikant veränderte (Chen et al. 2016).

In einer älteren Arbeit von Matsuyama et al. (2008) wurden Blutwerte von übergewichtigen japanischen Kindern während einer sechsmonatigen Einnahme von Grün-Tee-haltigen Getränken (Katechingehalt pro Dose: 576 mg) ausgewertet. Auch diese zeigte keine signifikanten Veränderungen bei den Triglyceriden, Gesamtcholesterin, GGT, AST und ALT, Kreatinin, Hämoglobin, Hämatokrit, Anzahl der Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten (Matsuyama et al. 2008).

Die Gesamtoxizität und die genaue Beeinflussung der verschiedenen Laborparameter durch die Einnahme von GTE wurden in verschiedenen Arbeiten diskutiert, sind jedoch noch nicht ausreichend geklärt. In der Arbeit von Oketch-Rabah et al. (2020) reichten die toxischen GTE-Aufnahmemengen in den analysierten Arbeiten von 500 mg bis 3000 mg, was einer durchschnittlichen GTE-Einnahme von etwa 250 bis 1800 mg EGCG täglich entspricht und eine genaue Bestimmung der unbedenklichen Einnahmedosis von GTE erschwert (Oketch-Rabah et al. 2020). Zudem sind es zahlreiche weitere Faktoren, die die Toxizität von GTE beeinflussen können. Darunter die genetische Variabilität (COMT-Genotyp) und Bioverfügbarkeit, die die Anfälligkeit für die unterschiedlich eingenommenen GTE-Dosen erklären können und eine genaue Bestimmung der toxischen Dosis an GTE ebenso erschwert. Zugleich ist die Qualität des GTE von Bedeutung (Pestizid-Rückstände, elementare Verunreinigungen bspw. mit Arsen oder Blei) (Teschke u. Xuan 2019; Mahmoodi et al. 2020; Oketch-Rabah et al. 2020).

#### **4.2 Stärken der Anwendungsbeobachtung**

- 1.) Die Anwendungsbeobachtung wurde sorgfältig geplant und prospektiv durchgeführt.
- 2.) Die Datenerfassung erfolgte nach einem Protokoll nach einheitlichen und vorher festgelegten Kriterien.
- 3.) Es handelt sich nach unserer Kenntnis um die erste Anwendungsbeobachtung mit GTE-Kapseln und dieser Zielstellung.

4.) Es wurden validierte (SF-12, Freiburger Ernährungsprotokoll) bzw. schon lange in Gebrauch befindliche Frageböen (Anamnesebogen: Likert-Skalen) verwendet.

5.) Vermeidung des Interobserver-Bias:

5.1) Um die Verzerrung der Myomabmessungen durch unterschiedliche Untersucher und Ultraschallgeräte zu minimieren (Interobserver-Bias) wurden alle Ultraschalluntersuchungen vom selben Untersucher (Herrn Prof. Dr. David) und mit dem gleichen Ultraschallgerät (Siemens Sonoline G40, Siemens Medical Solutions, Inc., Mountain View, CA, USA) durchgeführt.

5.2) Auch die Laboruntersuchungen wurden alle im selben Labor (Labor Berlin) ausgeführt.

### **4.3 Schwächen und Limitationen der Arbeit**

1.) Ultraschalluntersuchung: Bei jeder Ultraschalluntersuchung können kleinere Abweichungen oder Ungenauigkeiten auftreten (Performance-Bias). Zur Diagnosestellung in der Routinesituation ist jedoch die Sonographie das Mittel der ersten Wahl, da keine Risikofaktoren für die Patientinnen bestehen und es eine schnelle, kostengünstige und wenig aufwändige Methode (z.B. Gegensatz zum MRT) zur Darstellung und Befundung der Myome ist.

2.) Volumenberechnung: Im Fall einiger Myome wurde bei der Bestimmung des Myomvolumens, für die nur zwei Durchmesser erhoben werden konnten, der dritte Durchmesser durch Bildung eines Mittelwertes angenähert.

3.) Patientinnenkollektiv:

3.1) Das Kollektiv der Anwendungsbeobachtung ist mit 25 Frauen klein und möglicherweise nicht repräsentativ. Aussagen aufgrund einer Anwendungsbeobachtung an einem kleinen Kollektiv von 25 Frauen sind nur bedingt verallgemeinerbar und vor allem nicht auf Patientinnen mit relevanten Myombeschwerden zu übertragen.

3.2) Auch die Tatsache, dass nur interessierte Frauen an der Anwendungsbeobachtung teilnahmen, hat einen Einfluss auf die subjektiven Ergebnisse (Selektions-Bias).

4.) Aufgrund von „Hämolyse“ und „zu wenig Material“ konnten nicht bei allen Teilnehmerinnen alle vorher festgelegten Laborparameter erhoben und ausgewertet werden.

## 5 SCHLUSSFOLGERUNG

Mit dieser Anwendungsbeobachtung sollte untersucht werden, ob sich die Lebensqualität unter der sechsmonatigen täglichen Einnahme von EGCG-angereicherten GTE-Kapseln von oligo- oder asymptomatischen Frauen mit Myom verbessert. Zudem erfolgte die Beantwortung der Fragen, ob sich die tägliche GTE-Kapseleinnahme positiv auf die Myombeschwerden (Verringerung der Beschwerden), das Myomvolumen (Volumenreduktion) und die Laborparameter (blieben im Referenzbereich) auswirkt.

Mit der vorliegenden prospektiven klinischen Datenanalyse soll gezeigt werden, dass eine tägliche Einnahme von GTE (EGCG) über sechs Monate eine geringe positive Auswirkung auf die physische Lebensqualität von oligo- bzw. asymptomatischen Frauen mit Myom hat. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der myomassoziierten Beschwerden, des Myomvolumens und der untersuchten Laborparameter unter der täglichen Einnahme von GTE.

Um die mögliche Wirksamkeit von GTE bei Myompatientinnen weiter zu verifizieren, müsste insbesondere der Dosierungsrahmen und die Einnahmesicherheit weiter untersucht und an größeren Studienpopulationen ausgetestet werden (DIMDI 2020). Dieser Schritt ist bei Extrakten aus grünen Tee besonders wichtig, weil dazu frühere Arbeiten (Oketch-Rabah et al. 2020) noch keine eindeutigen Ergebnisse erbracht haben.

Um das Ziel einer effektiven Myombehandlung bzw. -prävention mit grünem Tee zu verwirklichen, ist weitere Forschung auf dem Gebiet der besseren Bioverfügbarkeit von EGCG, die Untersuchung von Wechselwirkungen mit anderen Lebensmitteln sowie die Festlegung einer wirksamen, aber gleichzeitig nebenwirkungsarmen Dosis von EGCG notwendig.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahrendt H-J (2012): Effektive Myom-Therapie in der Praxis. *Gyn-Depeche* 1.
2. Al-Hendy A, Salama AS (2006): Catechol-O-Methyltransferase Polymorphism Is Associated With Increased Uterine Leiomyoma Risk in Different Ethnic Groups. In: *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 13: S. 136–144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsg.2005.10.007>.
3. Amboss (2020): Uterusmyom. [online] <https://www.amboss.com/de/library#xid=zK0rqT&anker=Zedb437886c1cd5bc5b8688c2ce4f3d65>. [01.04.2020].
4. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM (2003): High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 188: S. 100–107. DOI: <https://doi.org/10.1067/mob.2003.99>.
5. Bersenkovitsch I, Kogler B, Tritscher A, Visontai S, Putz P (2019): The Vienna Food Record User-centered Development of A Prospective Food Record for Application in Austrian Adults. In: *Ernaehrungs Umschau international* 9: S. 169–174. DOI: <https://doi.org/10.4455/eu.2019.030>.
6. Bohlmann MK, Bohlig M, Hoellen F, Rimpl CM, Sanger N, Sadick M, Hunold P (2019): Radiological interventions as methods of treatment for uterine fibroids: Embolization of uterine arteries and high-intensity focused ultrasound. In: *Der Gynakologe* 4: S. 264–272. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00129-019-4412-z>.
7. Cabrera C, Artacho R, Giménez R (2006): Beneficial Effects of Green Tea—A Review. In: *Journal of the American College of Nutrition* 25: S. 79–99. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2006.10719518>.
8. Chabbert-Buffet N, Esber N, Bouchard P (2014): Fibroid growth and medical options for treatment. In: *Fertility and Sterility* 102: S. 630–639. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.1238>.
9. Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki I (2010): Beneficial effects of green tea: A literature review. In: *Chinese Medicine* 5: S. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-13>.
10. Chen D, Wang CY, Lambert JD, Ai N, Welsh WJ, Yang CS (2005): Inhibition of human liver catechol-O-methyltransferase by tea catechins and their metabolites: Structure-activity relationship and molecular-modeling studies. In: *Biochemical Pharmacology* 69: S. 1523–1531. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.01.024>.
11. Chen IJ, Liu CY, Chiu JP, Hsu CH (2016): Therapeutic effect of high-dose green tea extract on weight reduction: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. In: *Clinical Nutrition* 35: S. 592–599. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.05.003>.
12. Chowdhury A, Sarkar J, Chakraborti T, Pramanik PK, Chakraborti S (2016): Protective role of epigallocatechin-3-gallate in health and disease: A perspective. In: *Biomedicine and Pharmacotherapy* 78: S. 50–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.12.013>.

13. Chu C, Deng J, Man Y, Qu Y (2017): Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-gallate for Different Treatments. In: *BioMed Research International* 2017: S. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5615647>.
14. Ciebiera M, Łukaszuk K, Męczekalski B, Ciebiera M, Wojtyła C, Słabuszewska-Józwiak A, Jakiel G (2017): Alternative oral agents in prophylaxis and therapy of uterine fibroids—an up-to-date review. In: *International Journal of Molecular Sciences* 18: S. 1–19. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18122586>.
15. Cook CE (2008): Clinimetrics Corner: The Minimal Clinically Important Change Score (MCID): A Necessary Pretense. In: *Journal of Manual & Manipulative Therapy* 16: S. 82E-83E. DOI: <https://doi.org/10.1179/jmt.2008.16.4.82e>.
16. Copay AG, Subach BR, Glassman SD, Polly DW, Schuler TC (2007): Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. In: *Spine Journal* 7: S. 541–546. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2007.01.008>.
17. Das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (DIMDI) (2020): Studienphasen. [online] <https://www.dimdi.de/dynamic/de/glossar/glossareintrag/Studienphasen/>. [25.04.2020].
18. David M (2016): Aktuelles Behandlungsspektrum bei Myomen. In: *Gynäkologie + Geburtshilfe* 21: S. 27–33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15013-016-0847-7>.
19. David M, Lukas K, Kentenich H (2011): Erwartungen, Wünsche und Informiertheit von Myompatientinnen. In: *Frauenarzt* 52: S. 506–510.
20. David M, Vössing P, Stupin J (2015): Alternativmedizinische Methoden zur Myombehandlung. In: *Frauenarzt* 56: S. 392–395.
21. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (2015): Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen. In: Leitlinienprogramm, AWMF-Registrierungsnummer: 015-070, Leitlinienklasse S3.
22. Díaz-Arribas MJ, Fernández-Serrano M, Royuela A, Kovacs FM, Gallego-Izquierdo T, Ramos-Sánchez M, Llorca-Palomera R, Pardo-Hervás P, Martín-Pariente OS (2017): Minimal Clinically Important Difference in Quality of Life for Patients with Low Back Pain. In: *Spine* 42: S. 1908–1916. DOI: <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002298>
23. Donnez J, Arriagada P, Donnez O, Dolmans M-M (2018): Emerging treatment options for uterine fibroids. In: *Expert Opinion on Emerging Drugs* 23: S. 17–23. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/14728214.2018.1446943>.
24. Donnez JMD (2018): Liver injury and ulipristal acetate: an overstated tragedy? In: *Fertility and Sterility* 110: S. 593–595. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.044>.
25. Gruber S (2012): Uterusmyome, -Polypen und Endometriumhyperplasie. In: Gruber S (ed) *BASICS Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. Auflage. München: Elsevier Urban&Fischer Verlag, S. 52–53.
26. Hahn A, Ströhle A, Wolters M, Behrendt I, Hahn D (2016): Ernährung: Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie. 3. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft, S. 215.

27. Harding G, Coyne KS, Thompson CL, Spies JB (2008): The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). In: *Health and Quality of Life Outcomes* 6: S. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-99>.
28. Hu J, Webster D, Cao J, Shao A (2018): The safety of green tea and green tea extract consumption in adults – Results of a systematic review. In: *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 95: S. 412–433. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.03.019>.
29. Ichimura T, Kawamura N, Shibata S, Minakuchi K, Tsujimura A, Umesaki N, Ogita S (1998): Correlation between the growth of uterine leiomyomata and estrogen and progesterone receptor content in needle biopsy specimens. In: *Fertility and Sterility* 70: S. 967–971.
30. Ignatov A, Lattrich C, Ortmann O (2014): Medikamentöse Therapie des Uterus myomatosus. In: *Der Gynäkologe* 47: S. 9–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00129-013-3199-6>.
31. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH (1989): Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. In: *Controlled Clinical Trials* 10: S. 407–415. DOI: [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90005-6)
32. Kamp JE-K, David M, Scheurig-Muenkler C, Hengst S, Beck A, 1 (2013): Klinische Ergebnisse der Behandlung symptomatischer Uterusmyome mittels MRgFUS (Magnetresonanztomografie-gesteuerter fokussierter Ultraschall). In: *Fortschritt Röntgenstrahlung* 185: S. 136–143. DOI: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325512>.
33. Kanlaya R, Thongboonkerd V (2019): Protective Effects of Epigallocatechin-3-Gallate from Green Tea in Various Kidney Diseases. In: *Advances in Nutrition* 10: S. 112–121. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy077>.
34. Khan N, Mukhtar H (2014): Tea and Health: Studies in Humans. In: *Current Pharmaceutical Design* 19: S. 6141–6147. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612811319340008>.
35. Kirschbaum M (2005): Uterus myomatosus. In: Kirschbaum M, Münstedt K (Hrsg.) *Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe*, 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S 504–507.
36. Koch W, Zagórska J, Marzec Z, Kukula-Koch W (2019): Applications of tea (*Camellia sinensis*) and its active constituents in cosmetics. In: *Molecules* 24: S. 1–28. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24234277>.
37. Kolarow R (2020): Rote-Hand-Brief: Ulipristalacetat 5 mg: Keine Anwendung zur Behandlung von Gebärmuttermyomen während des laufenden Bewertungsverfahrens für das Risiko von Leberschädigungen, Köln: Gedeon Richter Pharma GmbH, S. 1–2.
38. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD (2010): New directions in the epidemiology of uterine fibroids. In: *Seminars in Reproductive Medicine* 28: S. 204–217. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1251477>.

39. Liao S (2001): The medicinal action of androgens and green tea epigallocatechin gallate. In: Hong Kong Medical Journal 7: S. 369–374.
40. Mahmoodi M, Hosseini R, Kazemi A, Ofori-Asenso R, Mazidi M, Mazloomi SM (2020): Effects of green tea or green tea catechin on liver enzymes in healthy individuals and people with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. In: Phytotherapy Research S. 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6637>.
41. Matsuyama T, Tanaka Y, Kamimaki I, Nagao T, Tokimitsu I (2008): Catechin safely improved higher levels of fatness, blood pressure, and cholesterol in children. In: Obesity 16: S. 1338–1348. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.60>.
42. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger (2011): SF-12 Fragebogen zum Gesundheitszustand. 2. Auflage. Göttingen: Hogrefe Verlag.
43. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS (2011): The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. In: Fertility and Sterility 95: S. 2204–2208.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.03.079>.
44. Nutri Science GmbH (2005): Freiburger Ernährungsprotokoll. [online] [www.ernaehrung.de/static/pdf/freiburger-ernaehrungsprotokoll.pdf](http://www.ernaehrung.de/static/pdf/freiburger-ernaehrungsprotokoll.pdf). [13.06.2017].
45. Oketch-Rabah HA, Roe AL, Rider C V., Bonkovsky HL, Giancaspro GI, Navarro V, Paine MF, Betz JM, Marles RJ, Casper S, Gurley B, Jordan SA, He K, Kapoor MP, Rao TP, Sherker AH, Fontana RJ, Rossi S, Vuppalanchi R, Seeff LB, Stolz A, Ahmad J, Koh C, Serrano J, Low Dog T, Ko R (2020): United States Pharmacopeia (USP) comprehensive review of the hepatotoxicity of green tea extracts. In: Toxicology Reports 7: S. 386–402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.02.008>.
46. Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu J, Depypere H, zahmeres Erel C, Rees M, Lambrinoudaki I, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, Simoncini T (2014): EMAS position statement: Management of uterine fibroids. In: Maturitas 79: S. 106–116. DOI: <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.06.002>.
47. Pisters KMW, Newman RA, Coldman B, Shin DM, Khuri FR, Waun Ki Hong, Glisson BS, Lee JS (2001): Phase I trial of oral green tea extract in adult patients with solid tumors. In: Journal of Clinical Oncology 19: S. 1830–1838. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.6.1830>.
48. Prütz F, Lippe E von der (2014): Hysterektomie. In: GBE KOMPAKT 1: S. 1.
49. Rabe T, Ahrendt H-J, Albring C, Bitzer J, Bohlmann MK, Egarter C, König K, Mueck AO, Peters K, Römer T, Sängner N, Schollmeyer T, Tinneberg H-R, Wallwiener M (2015): Intermittierende Gabe von Ulipristalacetat zur konservativen Myomtherapie und Blutungskontrolle bei Hypermenorrhoe durch Uterus myomatosus. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin. In: Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 12: S. 65–73.
50. Rabe T, Sängner N, Albring C, Bohlmann M, Ebert A, Fehr P, König K, Mettler L, Merkle E, Neis K, Rimbach S, Römer T, Strauss A, Strowitzki T, Tinneberg H, Wallwiener M (2017): Myomsprechstunde: Kinderwunsch Neue diagnostische und therapeutische Optionen bei Patientinnen mit Myomen. In: Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology 14: S. 158–170. DOI: <https://doi.org/10.1783/147118910791749425>.


51. Radoschewski M, Bellach BM (1999): Der SF-36 im Bundes-Gesundheits-Survey - Möglichkeiten und Anforderungen der Nutzung auf der Bevölkerungsebene. In: *Gesundheitswesen* 61: S. 191–199.
52. Roshdy E, Rajaratnam V, Maitra S, Sabry M, Ait Allah AS, Al-Hendy A (2013): Treatment of symptomatic Uterine fibroids with green tea extract: A pilot randomized controlled clinical study. In: *International Journal of Women's Health* 5: S. 477–486. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S41021>.
53. Saeed M, Naveed M, Arif M, Kakar MU, Manzoor R, Abd El-Hack ME, Alagawany M, Tiwari R, Khandia R, Munjal A, Karthik K, Dhama K, Iqbal HMN, Dadar M, Sun C (2017): Green tea (*Camellia sinensis*) and L-theanine: Medicinal values and beneficial applications in humans — A comprehensive review. In: *Biomedicine and Pharmacotherapy* 95: S. 1260–1275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.024>.
54. Saeki K, Hayakawa S, Nakano S, Ito S, Oishi Y, Suzuki Y, Isemura M (2018): In vitro and in silico studies of the molecular interactions of epigallocatechin-3-o-gallate (egcg) with proteins that explain the health benefits of green tea. In: *Molecules* 23: 1295.
55. Salama SA, Ho SL, Wang HQ, Tenhunen J, Tilgmann C, Al-Hendy A (2006): Hormonal regulation of catechol-O-methyl transferase activity in women with uterine leiomyomas. In: *Fertility and Sterility* 86: S. 259–262. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.049>.
56. Sehouli J (2009): Tumorartige Läsionen und Tumore des Corpus uteri. In: Bühling KJ, Friedmann W (eds) *Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe*, 2. Auflage. München: Elsevier Urban&Fischer Verlag, S. 397–399.
57. Shen CL, Chyu MC, Pence BC, Yeh JK, Zhang Y, Felton CK, Doctolero S, Wang JS (2010): Green tea polyphenols supplementation and Tai Chi exercise for postmenopausal osteopenic women: Safety and quality of life report. In: *BMC Complementary and Alternative Medicine* 10: S. 76. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-10-76>.
58. Stewart EA (2001): Uterine fibroids. In: *Lancet* 357: S. 293–298. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03622-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03622-9).
59. Suzuki T, Pervin M, Goto S, Isemura M, Nakamura Y (2016): Beneficial effects of tea and the green tea catechin epigallocatechin-3-gallate on obesity. In: *Molecules* 21: S. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21101305>
60. Suzuki Y, Miyoshi N, Isemura M (2012): Health-promoting effects of green tea. In: *Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences* 88: S. 88–101. DOI: <https://doi.org/10.2183/pjab.88.88>.
61. Tahovital GmbH (2017): Tigovit -Verbraucherinformation. [online] [www.tigovit.de](http://www.tigovit.de) [13.06.2017].
62. Teschke R, Xuan TD (2019): Suspected herb induced liver injury by green tea extracts: Critical review and case analysis applying RUCAM for causality assessment. *Japanese Journal of Gastroenterology and Hepatology* 6: S. 1–16.



63. Vuong Q V., Golding JB, Nguyen M, Roach PD (2010): Extraction and isolation of catechins from tea. In: *Journal of Separation Science* 33: S. 3415–3428. DOI: <https://doi.org/10.1002/jssc.201000438>.
64. Wallwiener M (2019): Medikamentöse konservative Therapie des Uterus myomatosus. *Der Gynäkologe* 52: S. 280–287. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00129-019-4399-5>.
65. Ware JE, Kosinski M, Keller SD (1995): SF-12: How to score the SF12 Physical and Mental Health Summary Scales, 2. Auflage, Boston MA: The Health Institute, New England Medical Center.
66. Ware JEJ, Kosinski MM, Keller SD (1996): A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. In: *Medical Care* 34: S. 220–233. DOI: <https://doi.org/10.2307/3766749>.
67. Weisburger JH (1997): Tea and health: A historical perspective. In: *Cancer Letters* 114: S. 315–317. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(97\)04691-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(97)04691-0).
68. Wright A, Hannon J, Hegedus EJ, Kavchak AE (2012): Clinimetrics corner: A closer look at the minimal clinically important difference (MCID). In: *Journal of Manual and Manipulative Therapy* 20: 160–166. DOI: <https://doi.org/10.1179/2042618612Y.0000000001>
69. Yang CS, Landau JM (2000): Recent Advances in Nutritional Sciences Effects of Tea Consumption on Nutrition and Health 1. In: *The Journal of Nutrition* 130: S. 2409–2412. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/jn/130.10.2409>.
70. Zhang D, Rajaratnam V, Al-Hendy O, Halder S, Al-Hendy A (2014): Green tea extract inhibition of human leiomyoma cell proliferation is mediated via catechol-o-methyltransferase. In: *Gynecologic and Obstetric Investigation* 78: S. 109–118. DOI: <https://doi.org/10.1159/000363410>.
71. Zhang Y, Peng W, Clarke J, Zhishun L (2010): Acupuncture for uterine fibroids. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 1: S. 3–11. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007221.pub2>.

## 7 ANHANG

### → Anamnesebogen der Klinikmyomsprechstunde des CVK's (acht Likert-Skalen zu den Myombeschwerden)

Anamnesebogen – Myomsprechstunde											
Klinik für Gynäkologie / Charité Berlin / Campus Virchow-Klinikum											
											
<p><b>Sehr geehrte Patientin, bitte füllen Sie den nachfolgenden Fragebogen sorgfältig aus. Vielen Dank!</b></p>											
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bisherige Schwangerschaft: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></li> <li>• davon Fehlgeburten: <input type="text"/> / .Schw.abbrüche: <input type="text"/> / Anzahl der geborenen Kinder: <input type="text"/></li> <li>• Kinderwunsch: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></li> <li>• Wie lange versuchen Sie schon schwanger, zu werden: .....Monate / ..... Jahre</li> <li>• Hatten Sie Unterleibsoperationen: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> - wenn ja, wann und welche: .....</li> <li>• Nehmen Sie Hormonpräparate (z.B. die „Pille“) ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></li> </ul>											
Haben Sie eine Allergie: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> - wenn ja, welche .....											
Haben Sie eine Nierenerkrankung ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Schilddrüsenerkrankung ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> sonstige Erkrankungen, welche: .....											
Nehmen Sie regelmäßig: Aspirin/ASS ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Eisenpräparate ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> andere Medikamente: .....											
<hr/> Myome bekannt: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> seit wann bekannt: ..... Monate/ .....Jahre wie viele: ..... wie groß: ca..... cm (ggf. von – bis)											
Regelblutung: regelmäßig: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Zwischenblutungen: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Dauer der Regelblutung: .....Tage keine Blutung (Wechseljahre) mehr seit: ..... Monaten/ .....Jahren											
Bitte jeweils ankreuzen:											
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Blutungsstärke:</b> (0 =keine Blutung [<i>kein Kreuz</i>] bis 10 =maximal starke Blutung)</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schmerzen vor der Regelblutung:</b> (0 =keine Schmerzen [<i>kein Kreuz</i>] bis 10 = maximale Schmerzen)</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schmerzen während der Regelblutung:</b> (0 =keine Schmerzen [<i>kein Kreuz</i>] bis 10 = maximale Schmerzen)</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schmerzen beim Geschlechtsverkehr:</b> (0 = keine Schmerzen [<i>kein Kreuz</i>] bis 10 = maximale Schmerzen)</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rückenschmerzen/ Schmerzen, die in die Beine ziehen:</b> (0 = keine Schmerzen [<i>kein Kreuz</i>] -10 = maximal)</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Druck auf die Blase:</b> (0 = keine Beschwerden [<i>kein Kreuz</i>] -10 = maximale Beschwerden)</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Druckgefühl/ Fremdkörpergefühl im Unterleib:</b> (0 = nicht vorhanden [<i>kein Kreuz</i>]-10 = max.Beschwerden)</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Blähungen/ Verstopfung</b> (0 = keine Beschwerden [<i>kein Kreuz</i>] bis 10 = maximale Beschwerden)</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• andere Beschwerden, die Sie auf Ihre Myome zurückführen: .....</li> </ul>											

**→ Fragebogen zur Lebensqualität/Gesundheitszustand – SF-12 (Quelle: Morfeld, Kirchberger u. Bullinger 2011)**

**→ Lebensqualität/Gesundheitszustand – SF-12**

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
2. <b>Mittelschwere Tätigkeiten</b> , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen, ...	1	2	3
3. <b>Mehrere Treppenabsätze</b> steigen	1	2	3

Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer *körperlichen* Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	Ja	Nein
4. Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte	1	2
5. Ich konnte <b>nur bestimmte Dinge</b> tun.	1	2

Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund *seelischer* Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

	Ja	Nein
6. Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte.	1	2
7. Ich konnte nicht so <b>sorgfältig</b> wie üblich arbeiten.	1	2

	Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in der vergangenen Woche bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in der vergangenen Woche gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche ...

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9. ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
10. ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
11. ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
12. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in der vergangenen Woche Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

→ Fragebogen zur Erfassung von Nebenwirkungen

**→ Erfassung unerwünschte Wirkungen**

Im letzten Teil der Befragung geht es um die Erfassung unerwünschter Nebenwirkungen seit dem Beginn der Einnahme der Grünen-Tee-Kapseln.

Was haben Sie während der letzten drei Monate seit Beginn der Einnahme an sich beobachtet (Verdauungsstörungen, Blähungen, Gewichtszunahme/-abnahme, Stimmung, Verbesserung der Myombeschwerden, etc.)?

Positives:

Negatives:

→ Platz für Anmerkungen/Feedback:

→ **Freiburger Ernährungsprotokoll (modifiziert; Quelle: Nutri Science GmbH (2005))**

Obst		
Brombeere, Erdbeere, Himbeere, Johannisbeere, Heidelbeere	Beerenobst	Port. 125 g
Weintraube	Port. 150 g	Kernobst
Apfel, Birne, Quitte, ...	Port. 150 g	Port. 150 g
Aprikose, Kirsche, Mirabelle, Pflaume, Pfirsich, ...	Steinobst	Port. 150 g
Banane	St. 120 g	Süßfrüchte
Ananas, Kiwi, Mango, Maracuja, ...	Port. 150 g	Port. 150 g
Grapefruit, Mandarine, Orange, Zitrone	Zitrusfrüchte	Port. 150 g
Rosinen, Trockenobst	Port. 50 g	
<b>Sonstiges</b>		
Corrighons, saure Gurken	St. 50 g	
Nüsse	Port. 100 g	
Oliven	Port. 100 g	
Erdnüsse gesalzen	Tasse 100 g	
Erdnussflips	Tasse 50 g	
Chips	Tasse 30 g	
Salzstangen	Port. 30 g	
<b>Suppen / Eintöpfe</b>		
als Vorsuppe		
Suppe klar	Port. 200 g	
Suppe gebunden	Port. 200 g	
Crèmesuppe	Port. 200 g	
Gulaschsuppe	Port. 200 g	
Nudelsuppe m. Huhn	Port. 200 g	
als Hauptgericht		
Gemüsesuppe	Port. 400 g	
Kartoffelsuppe	Port. 400 g	
Linseintopf	Port. 400 g	
<b>Fleisch / Fisch</b>		
Hackfleisch	Port. 100 g	
Kalbeseis	Port. 230 g	
Rindfleisch	Port. 200 g	
Schweinefleisch	Port. 200 g	
Innereien	Port. 170 g	
Kostet	Port. 170 g	
Schinken pariert	Port. 200 g	
Wurstchen	Port. 100 g	

Frischkäse	EL 30 g	
Schmelzkäse	Port. 30 g	
Schnittkäse 30% F.i.Tr.	Sch. 30 g	
Schnittkäse 50% F.i.Tr.	Sch. 30 g	
Weichkäse 45% F.i.Tr.	Sch. 30 g	
Weichkäse 60% F.i.Tr.	Sch. 30 g	
Bierschinken	Sch. 25 g	
Corned Beef	Port. 25 g	
Fleischwurst	Sch. 20 g	
Fleischkäse (Aufschnitt)	Sch. 30 g	
Fleischsalat	Port. 50 g	
Leberwurst	Port. 30 g	
Mettwurst	Port. 30 g	
Teewurst	Port. 30 g	
Salami/Cervelatwurst	Sch. 20 g	
Schinken roh	Sch. 15 g	
Schinken gekocht	Sch. 30 g	
Speck	Port. 30 g	
Hong	EL 20 g	
Konfitüre	EL 20 g	
Nuß-Nougat-Creme	EL 20 g	
Vegetarier Brotaufstich	Port. 30 g	
<b>Frühstücksallerlei</b>		
gekochtes Ei	St. 55 g	
Corntofas	EL 4 g	
Corntofas gebackter Gebäck	EL 6 g	
Häfenflocken	EL 10 g	
Müsl	EL 15 g	
<b>Milch / Milchprodukte</b>		
Buttermilch	Glas 200 g	
Joghurt natur fettarm (1,5% F.)	Bech. 150 g	
Joghurt natur vollfett (3,5% F.)	Becher 150 g	
Joghurt mit Frucht fettarm (1,5% F.)	Bech. 150 g	
Joghurt mit Frucht vollfett (3,5% F.)	Bech. 150 g	
Milch fettarm (1,5% F.)	Gl 200 g	
Milch vollfett (3,5% F.)	Gl 200 g	
Kakaotrinkchokolade	Gl 200 g	
Quark Magerstufe	EL 20 g	
Quark Halbfettsstufe	EL 20 g	
Sahne (30% F.)	EL 10 g	
Kondensmilch (7,5% F.)	Port. 12 g	

Name; Vorname: \_\_\_\_\_  
 Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
**Freiburger Ernährungsprotokoll für 7 Tage**  
 (...../28 Wochen)  
 vom: \_\_\_\_\_  
 bis: \_\_\_\_\_

Tragen Sie bitte für jedes von Ihnen verzehrte Lebensmittel einen Strich in die vorgesehene Spalte ein. Sollte ein Lebensmittel nicht vorhanden sein, so markieren Sie ein ähnliches oder nutzen Sie die freien Zeilen und fügen es handschriftlich hinzu.

Bitte beachten Sie die Portionsgröße und machen Sie ggf. mehrere Striche, z.B. für eine große Tasse Kaffee zwei Striche bei "Kaffee kleine Tasse", für 5 Plätzchen fünf Striche usw.

Tragen Sie bitte bei einer Mahlzeit alle Lebensmittel einzeln ein, z.B. erhält beim Verzehr bei Brotwurst mit Brötchen, Pommes und Cola jedes der vier Lebensmittel einen Strich. Erfassen Sie bitte auch alle Getränke und alles, was Sie zwischen den Mahlzeiten essen.

→ Füllen Sie das Protokoll am Ende eines Tages bzw. möglichst einmal in der Woche aus.

Es ist wichtig zu erfassen, welche Lebensmittel, die Wirkung der Kapseln verstärken oder abschwächen können (bspw. Cola, Grüner Tee, Kaffee usw.).

→ Bitte teilen Sie uns mit, wenn Sie während der Zeit der Anwendungsbeobachtung versuchen, zu- oder abzunehmen oder Ihre Ernährung aus anderen Gründen umstellen.

Abkürzungen: Bech. = Becher / Port. = Portion / St. = Stück / EL = Eßlöffel / TL = Teelöffel / Sch. = Scheibe

Bewertung (B): 0 = esse ich gar nicht; 3 = ohne große Vorliebe bzw. Abneigung; 5 = esse ich besonders gern und häufig

Lebensmittel	Einheit	Anzahl	B
<b>Brot</b>			
Brötchen	St. 45 g		
Croissant	St. 50 g		
Graubrot	Sch. 45 g		
Hefezopf	Sch. 45 g		
Knäckebrot	Sch. 10 g		
Toastbrot	Sch. 20 g		
Vollkornbröchen	St. 55 g		
Vollkornbrot	Sch. 50 g		
Weißbrot	Sch. 35 g		
Zwieback	Sch. 10 g		
<b>Brotbelag</b>			
Butter für 1 Scheibe Brot	TL 5 g		
Margarine für 1 Scheibe Brot	TL 5 g		
Margarine halbfett s. o.	TL 5 g		
Eddipskäse	Sch. 30 g		



→ **Ethik-Antrag**



Charité | 10117 Berlin

Herrn  
Prof. Matthias David  
Gynäkologie  
CVK

**Ethikkommission**  
Ethikausschuss 2 am Campus Virchow-Klinikum  
Vorsitzender: Prof. Dr. jur. R. Seeland

Geschäftsleitung: Dr. med. Katja Orzechowski  
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
Tel.: 030/450-5172/22  
Fax: 030/450-5179/52

<http://ethikkommission.charite.de>

Datum: 06.03.2017

Tägliche Einnahme von ECGG-angereicherten Grün-Tee-Extrakt-Kapseln durch Frauen mit asymptomatischen Uterusmyomen – Anwendungsbeobachtung über 6 Monate  
**Antragsnummer: EA2/023/17**  
Vorgang vom 27.02.2017, Eingang am 01.03.2017, am 27.02.2017 per E-Mail

Sehr geehrter Herr Professor David,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang des Schreibens vom 27.02.2017 mit folgenden Anlagen:

- Patienteninformation, Version vom 27.02.2017

Die Auflagen laut Votum vom 15.02.2016 sind damit erfüllt. Wir wünschen viel Erfolg bei der Durchführung der o.g. Studie.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. M. Schülke-Gerstenfeld  
Stellvertretender Vorsitzender



## **EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG**

„Ich, Rebekka Biro, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Tägliche Einnahme von Epigallo-catechingallat-angereicherten Grün-Tee-Extrakt-Kapseln durch Frauen mit oligo- oder asymptomatischen Uterusmyomen – Anwendungsbeobachtung über sechs Monate“/ “The effects of epigallocatechin gallate-enriched green tea extract capsules in uterine myomas: results of an observational study“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel ge-nutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Ab-schnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statisti-sche Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitäts-medizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Rebekka Biro

*Die Anschrift meiner Meldeadresse wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.*

Potsdam, den 27.10.2020

---

Eigenhändige Unterschrift

## LEBENS LAUF

*Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.*

## **DANKSAGUNG**

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Matthias David gilt mein herzlicher Dank für die so ausdauernde und engagierte Unterstützung als Betreuer meiner Doktorarbeit. Ohne seine Impulse und Anregungen und fachliche Expertise wäre diese Arbeit nach dem doch sehr langatmigem Erhebungszeitraum sicherlich nicht fertiggestellt worden.

Bei Herrn Dr. Richter bedanke ich mich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Zudem bedanke ich mich bei Herr Prof. Dr. Ebert, der mich ebenfalls bei der Rekrutierung der Patientinnen unterstützte.

Ein ganz besonders großes Dankeschön gebührt meinen Eltern für die Ermöglichung eines sorgenfreien und schönen Studiums. Und ganz besonders meinem Vater als Lektor dieser Arbeit. Vielen Dank für deine Zeit und deine konstruktive Meinung.

Und als letztes danke ich meinem Freund Justus, dessen Liebe und hilfreiche Unterstützung mich zum Abschluss der Arbeit gebracht hat und der so manche Launen in der Zeit aushalten musste.