

# Johanniskraut

Eine potente Arzneipflanze fordert die Wissenschaft

Zum zweiten Mal nach 2001 lud die Firma Zeller AG zu einem Symposium über das Johanniskraut ein. Führende Wissenschaftler berichteten in ihren Referaten von den neuesten Erkenntnissen auf pharmakologischer und klinischer Ebene sowie über die Sicherheit des Johanniskrautextrakts Ze 117.

CHRISTOPH BACHMANN

## Johanniskraut: dem Wirkungsmechanismus einen Schritt näher

Prof. em. Ulrich Honegger, Institut für Pharmakologie der Universität Bern, berichtete über die neuen pharmakologischen Kenntnisse des Wirkungsmechanismus.

**Akutwirkung:** Antidepressiva wirken am synaptischen Spalt, wo sie die Konzentration der Neurotransmitter durch vermehrte Ausschüttung, durch Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmung oder durch Hemmung der Wiederaufnahme erhöhen. Mit Striatumschnitten aus Rattenhirnen konnte nachgewiesen werden, dass der Johanniskrautextrakt die Wiederaufnahme aller drei Monoamintransmitter hemmt, erstaunlicherweise also nicht nur von Noradrenalin und Serotonin, sondern auch von Dopamin, zu dem

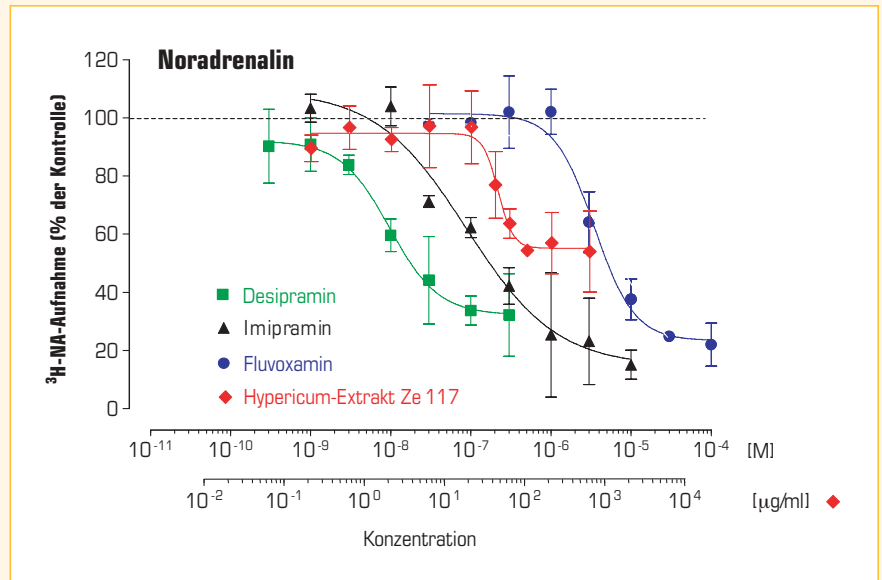


Abbildung 1: Hemmung der Neurotransmitteraufnahme durch den Hypericum-Extrakt Ze 117 in Striatumschnitten von Ratten

trizyklische Antidepressiva und die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) nur wenig Affinität haben (Abbildung 1).

**Chronische Wirkung:** Die chronische Wirkung von synthetischen Antidepressiva lässt sich am Modell der Astrozytomzellen darstellen, bei denen die Abnahme der betaadrenergen Rezeptoren sichtbar gemacht wird. Als Antwort auf die Stimulation mit adrenergen Neurotransmittern beginnen die betaadrenergen Rezeptoren sich in der Zellmembran zu bewegen und werden dann durch einen speziellen Transportmechanismus ins Zellinnere und später wieder an die Oberfläche transportiert. Professor Honegger nennt das «Rezeptor-Recycling», das er mit fluoreszenzmarkierten Beta-1-Adrenorezeptoren nachweisen konnte. Chemische Antidepressiva be-

wirken eine Verlangsamung dieses Recyclings ebenso wie Johanniskraut. Dieser Nachweis gelang erstmalig.

Parallel zur Abnahme der Rezeptordichte an der Oberfläche verläuft eine Abnahme des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP). Erstaunlicherweise ist hier aber die Abnahmeverminderung beim Johanniskraut gleich gross wie bei anderen Antidepressiva. Ebenso erstaunlich ist die Tatsache, dass Hyperforin und Hypericin alleine weder auf die Wiederaufnahme noch auf die Dichte der Rezeptorenzahl an der Zelloberfläche Einfluss haben. Daraus folgte Professor Honegger, dass das wirksame Prinzip von Johanniskraut nicht von einer Einzelsubstanz abhängig ist oder diese bisher noch nicht entdeckt wurde, sondern dass der Gesamtextrakt für die Wirksamkeit verantwortlich ist.

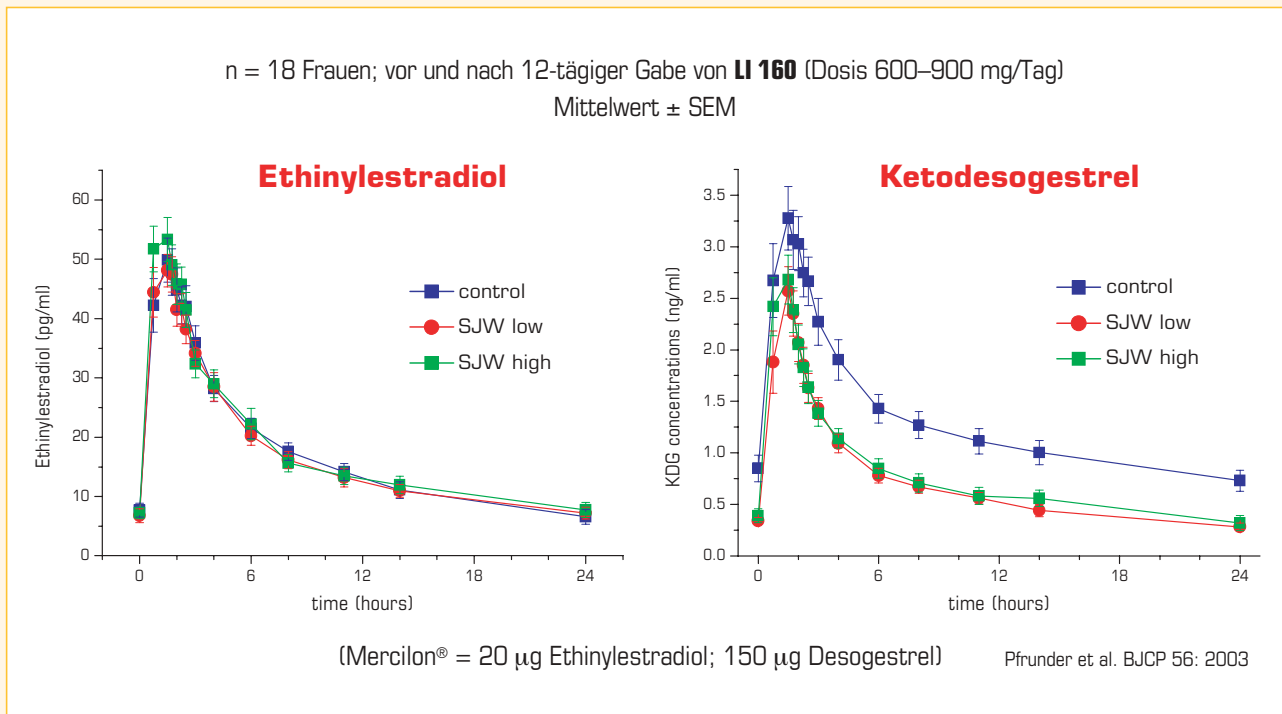


Abbildung 2: Hyperforinreicher Hypericum-Extrakt (HE) und Kontrazeptiva am Beispiel von Mercilon®

### Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Johanniskraut

Prof. Dr. med. Markus Gastpar, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinische Klinik Essen, stellte in seinem Referat die klinische Datenlage der Johanniskrautpräparate und im Speziellen des Extrakts Ze 117 vor.

**Akutbehandlungen:** Bis 2000 sind 27 klinische Doppelblindstudien mit Hypericum bei leichten bis mittelschweren Depressionen publiziert worden, 16 davon waren plazebokontrolliert, wovon 15 eine signifikante Überlegenheit von Hypericum anzeigten. 11 Studien verglichen klassische Antidepressiva mit Johanniskraut, wobei sich Hypericum immer als gleichwertig erwies.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2004 zeigte bei 24 plazebokontrollierten Studien in den Johanniskrautgruppen eine signifikant höhere mittlere Response (mindestens 50-prozentige Abnahme auf der Hamilton-Skala) als in den Plazebogruppen sowie bei 15 Vergleichsstudien eine sehr ähnliche mittlere Response von Johanniskraut und klassischen Antidepressiva (bei beiden leicht über 50%). Das Johanniskraut zeichnete

sich aber durch weniger Nebenwirkungen und Drop-outs aus.

Linde und Mitarbeiter veröffentlichten 2006 eine Cochrane-Analyse mit insgesamt 37 Studien. Bei 26 Studien wurde Hypericum mit Plazebo verglichen, 14 Studien waren Vergleichsstudien, 3 waren dreiarstig. Die Responderate (response rate) von Hypericum im Vergleich zu Plazebo schwankte je nach Größe der Studie und Art der untersuchten Depression von 1,5- bis 6-fach. Bei den Vergleichsstudien lag die «response rate ratio» zwischen 0,98 und 1,03, was Gleichwertigkeit der Johanniskrautpräparate anzeigte. Hypericum zeichnete sich durch eine geringere Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) beziehungsweise Drop-outs aus.

Bis jetzt sind 5 dreiarstige Studien publiziert, 2 davon aus dem deutschen Sprachraum. Diese 2 deutschen Studien zeigten eine Überlegenheit der Antidepressiva über Plazebo sowie eine Gleichwertigkeit von Hypericum mit dem synthetischen Antidepressivum. Bei den anderen 3 Studien wurde zwischen Plazebo und den beiden Antidepressiva kein Unterschied festgestellt.

**Chronische Behandlungen:** Professor Gastpar stellte die bisher publizierten oder noch laufenden Langzeitstudien vor, von denen 2 eine Gleichwertigkeit von Hypericum mit dem synthetischen Antidepressivum zeigten und 2 eine noch akzeptable Rückfallrate aufwiesen. Diese Studien hatten eine Laufzeit von bis zu sechs Monaten, was Aussagen über eine mittelfristige Prognose erlaubt. Für Langzeitaussagen braucht es Studien von mindestens zwölf Monaten Dauer. Eine entsprechende Studie von Kaspar et al. wird bald erscheinen.

Weiter berichtete Gastpar von 2 Beobachtungstudien, bei denen Patienten, die in einer Akutstudie positiv auf Hypericum reagiert hatten, weiterbehandelt wurden. Diese Studien können dann aber eher etwas über die Sicherheit des Präparats aussagen als relevante Aussagen über die Wirksamkeit machen.

**Ze 117:** Im zweiten Teil seines Vortrags stellte Professor Gastpar 3 klinische Studien mit dem Extrakt Ze 117 vor. Einmal wurde Ze 117 gegen Plazebo geprüft, zweimal mit einem klassischen Antidepressivum verglichen. Die 3 Studien zeigte sich die Überlegenheit von Ze 117 gegenüber Plazebo beziehungsweise



Johanniskraut

die Gleichwertigkeit mit dem Vergleichspräparat. Die beiden Vergleichsstudien zeigten, dass bei Ze 117 signifikant weniger UAW auftraten als bei den Vergleichspräparaten. Schliesslich stellte er noch 1 offene, multizentrische Studie vor, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ze 117 in der Langzeitanwendung von hundert Patientenjahren überprüft wurden. Nach 52 Wochen konnte immer noch eine klinisch relevante Verbesserung der ursprünglich leichten bis mittelschweren Depression nachgewiesen werden.

### Neubewertung der klinischen Sicherheit von Johanniskrautpräparaten

Prof. Dr. med. Jürgen Drewe, Stellvertretender Chefarzt Abteilung für Klinische Pharmakologie, Universitätsspital Basel, fasste im dritten Referat den gegenwärtigen

Stand des Wissens über die Interaktionen von Johanniskrautpräparaten mit anderen Arzneimitteln zusammen.

*Hyperforin:* Im Zentrum des Interesses stehen Hyperforin, ein Inhaltsstoff des Hypericum-Extrakts, und das Enzym Zytochrom P-450 3A4, das etwa 50 Prozent der modernen Arzneimittel abbaut. Hyperforin führt via Komplexbindung mit dem Pregnane-X-Rezeptor und Bindung an den Retinoidsäurerezeptor zu einer Enzyminduktion von CYP 3A4. Nur Hyperforin, sonst kein anderer Inhaltsstoff von Johanniskraut, hat eine äusserst grosse Affinität zu CYP 3A4, die noch grösser ist als die als sehr gross bekannte Affinität von Rifampicin. Dieser Effekt führt auch zu einer Erhöhung von P-Glykoprotein, das ebenfalls an der Elimination von Fremdstoffen aus dem Organismus beteiligt ist. Dies bewirkt, dass Johanniskrautextrakte mit einem

hohen Gehalt an Hyperforin zu einem Abbau von gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln führen können. Bei hyperforinarmen Extrakten, wie zum Beispiel Ze 117, besteht diese Möglichkeit viel weniger.

*Interaktionen mit anderen Medikamenten:* Im Gegensatz zum hyperforinarmen Extrakt Ze 117 verminderte sich der Plasmaspiegel von Ketodesogestrel bei gleichzeitiger Einnahme des hormonalen Kontrazeptivums Mercilon® und des getesteten hyperforinreichen Hypericumextrakts erheblich, und es traten vermehrt Zwischenblutungen und Follikelreifungen auf (*Abbildung 2*).

Hyperforinreiche Extrakte können die Plasmaspiegel von Digoxin, dessen enge therapeutische Breite bekannt ist, am ersten Tag steigern und bei längerer Anwendung vermindern. Ebenso kann die Plasmakonzentration von Ciclosporin durch Hyperforin vermindert werden. Ein weiterer Wirkstoff, dessen Plasmaspiegel von hyperforinreichen Extrakten durch CYP-3A4-Induktion vermindert werden kann, ist das Benzodiazepin Midazolam.

Professor Drewe schloss seine Ausführungen folgendermassen: «Gibt es Unterschiede zwischen den Extrakten? Ja, es gibt sie. Und man kann sich die Frage stellen: Warum brauchen wir Hyperforin? Meine beiden Vorredner haben schon deutlich ausgeführt, dass sowohl auf zellulärer Ebene, auf basispharmakologischer Ebene wie auch auf klinischer Ebene nicht die Notwendigkeit gezeigt worden ist, dass Hyperforin essenziell zur Wirksamkeit von Johanniskraut beiträgt.» ■

**Anschrift des Verfassers:**

**Dr. Christoph Bachmann**

Hirschmattstrasse 46

6003 Luzern

**E-Mail: c.a.bachmann@bluewin.ch**

*Der vorliegende Artikel wurde im Auftrag der Firma Zeller AG verfasst, ohne dass die Zeller AG Einfluss auf den Inhalt genommen hat.*