

Johanniskraut

Beurteilung der klinischen Wirksamkeit

Der folgende Artikel ist die schriftliche Fassung des gleichlautenden Referats, das der Autor anlässlich des Symposiums «Johanniskraut – eine potente Arzneipflanze fordert die Wissenschaft» vom 16. November 2006 in Bern gehalten hat.

Markus Gastpar

Einleitung

Johanniskraut ist eine seit Jahrhunderten bekannte und häufig verwendete Arzneipflanze. Früher genügte die überlieferten Erfahrungen und die eigenen Beobachtungen praktisch tätiger Ärzte, um einer bestimmten Arzneipflanze einen festen Platz in der Medizin zu gewähren. Die Frage nach dem Wie der Wirksamkeit wurde lange Zeit nicht gestellt. Im heutigen Gesundheitswesen genügt dies natürlich nicht mehr. Sowohl die Registrierungsbehörden wie auch die Krankenversicherer verlangen für erstattungsfähige pflanzliche Arzneimittel einen nach vereinheitlichten Richtlinien durchgeführten Wirksamkeitsbeweis, wie das auch für alle andern entsprechenden Arzneimittel der Fall ist. Deshalb ist die klinische Forschung heute recht aufwendig geworden.

Im ersten Teil meines Referates werde ich von Johanniskraut-Extrakten im Allgemeinen sprechen, im zweiten Teil gehe ich näher auf den Johanniskraut-Extrakt Ze 117 ein.

Johanniskraut-Präparate

Gegenwärtig stehen im deutschsprachigen Raum zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen fünf Johanniskraut-Extrakte zur Verfügung. (s. *Kasten*)

Diese fünf Extrakte weisen unterschiedliche Konzentrationen an Inhaltsstoffen auf, die auf unterschiedli-

che Extraktionsmethoden zurückzuführen sind. Daraus ergeben sich auch Unterschiede in der Wirkung der entsprechenden Präparate. Man kann nun die Aufmerksamkeit auf die Unterschiede, das heisst auf die unterschiedlichen Wirkungen richten. Wenn man sich aber auf die Gemeinsamkeiten konzentriert, dann stellt man fest, dass diese viel grösser sind als die Unterschiede. Diese Aussage kann man auch auf die andern Klassen der Antidepressiva anwenden, zum Beispiel auf die SSRI.

Im vorliegenden Fall soll also das Augenmerk auf die Gemeinsamkeiten gerichtet werden. Im Referat über die Nebenwirkungen und Interaktionen treten dann vielleicht auch wichtige Unterschiede in den Mittelpunkt des Interesses¹.

Klinische Studien: 1979–2000

Zwischen 1979 und 2000 sind insgesamt 27 doppelblinde klinische Studien über die Wirksamkeit von Johanniskraut bei depressiven Patienten publiziert worden. Vom Studiendesign her waren die Studien folgendermassen angelegt:

- 16 plazebokontrollierte Studien
- 11 Vergleichsstudien gegen synthetische Antidepressiva (Trizyklika, SSRI), 2 davon dreiarmig.

Da sich Hypericum in 15 der 16 plazebokontrollierten Studien gegenüber Plazebo als signifikant wirksamer erwies, ist sein Wirksamkeitsnachweis statistisch gegeben.

Einzig die Montgomery-Studie aus dem Jahre 2000 konnte keinen Wirksamkeitsnachweis von Hypericum erbringen. Dieses Verhältnis von Positiv- zu Negativstudien ist im Vergleich zu klassischen Antidepressiva sehr gut. Diese können auch nicht nur Positivstudien vorweisen. Von allen klassischen Antidepressiva gibt es Doppelblindstudien mit einem negativen Resultat. Der Grund dafür ist oft in der Auswahl der Probandenpopulation zu

¹ Anmerkung der Redaktion: Der Referent bezieht sich auf das Referat «Johanniskraut – Neubewertung der klinischen Sicherheit» (vgl. S. 12ff)

Extrakt	Firma
LI 160	Lichtwer
WS 5560	Schwabe Pharma
STW 3	Steigerwald
STEI 300	Steiner
Ze 117	Zeller

suchen. Bei den SSRI zum Beispiel ist das Verhältnis von Negativ- zu Positivstudien 1 zu 2 oder 1 zu 3.

Bei den bis 2000 publizierten Vergleichsstudien gegen andere Antidepressiva erwies sich Hypericum immer als gleich wirksam wie das klassische Vergleichsantidepressivum.

Weil bisher nur eine Studie publiziert wurde, bei der verschiedene Hypericum-Konzentrationen miteinander verglichen wurden, ist über darauf zurückzuführende allfällige Wirksamkeitsunterschiede wenig bekannt.

Metaanalyse: 2004

2004 publizierten Röder et al. eine Metaanalyse mit Johanniskraut-Präparaten.

Abbildung 1 zeigt die Resultate aus 24 plazebokontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 2129 Patienten. Die Responderrate, definiert als Verbesserung der Depressionssymptomatik um mindestens 50 Prozent, betrug bei den Hypericum-Patienten 53,3 Prozent, bei den Plazebopatienten nur 32,7 Prozent. Interessant ist die gute Übereinstimmung der mittleren Response von Johanniskraut bei den plazebokontrollierten und bei den Vergleichsstudien, die sich nur durch 0,1 Prozent unterscheiden.

Bei den 15 Vergleichsstudien mit total 2231 Patienten zeigte sich eine etwa gleich grosse Responderrate für das Johanniskraut wie für die Vergleichspräparate, was Ebenbürtigkeit von Johanniskraut mit den entsprechenden synthetischen Antidepressiva bedeutet. Bei den Vergleichsstudien liegt im Vergleich zu den plazebokontrollierten Studien eine geringere Anzahl Studien vor. Dafür ist die jeweilige Patienten-

	Johanniskraut	Placebo	n Pat.	n Studie
mittlere Response	53.3 %	32.7 %	2129	24
	Johanniskraut	Antidepressiva		
mittlere Response	53.2 %	51.3 %	2231	15
Nebenwirkungen	24.5 %	32.8 %	Diff. p = 0,08	
Drop outs	3.8 %	5.8 %	Diff. p = 0,2	

Abbildung 1: Metaanalyse zu Johanniskraut 2004

Röder, C. et al.: Fortschr Neurol Psychiatr, 2004, 72: 330-43

Studie	Hypericum-Li	Plazebo
Bjorkstedt et al. 2004 Eur Arch Psych Clin N	Hypericum Li 100 800 mg 20 mg Fluoxetin	Plazebo
Philipp et al 1999 Brit Med J	Hypericum STEI 300 Imipramin 150 mg	Plazebo
HDT Study Group 2002 JAMA	Hypericum Li 100 800-1500 mg Sertalin 10-600 mg	Plazebo
Gaspar et al 2005 Pharmacopsychiatry	Hypericum STW3-VI 900 mg Citalopram 20 mg	Plazebo
Fava et al 2005 J Clin Psychopharmacol	Hypericum Li 100 800 mg Fluoxetin 20 mg	Plazebo

Abbildung 2: Dreiarmsstudien (Hypericum-AD-Plazebo)

zahl bei den Vergleichsstudien grösser. Dies ist für aussagekräftige Resultate bedeutsam.

Wesentliche Nebenwirkungen wurden bei 24,5 Prozent der Hypericum-Patienten beobachtet, bei den klassischen Antidepressiva bei 32,8 Prozent der Patienten. Damit ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen knapp nicht signifikant. Man kann nur von einem starken Trend sprechen, dass zwischen ihnen ein Unterschied besteht. Signifikanz zugunsten des Johanniskrautes liegt hingegen bei der Drop-out-Rate vor, bei der Zahl der Patienten also, die wegen Problemen mit dem Studienpräparat die Studie abgebrochen haben.

Zusammenfassend kann man sagen: Hypericum besitzt

- bei der Wirksamkeit eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo und eine Gleichwertigkeit gegenüber klassischen Antidepressiva
- einen offensichtlichen Vorteil in Bezug auf Verträglichkeit und Akzeptanz gegenüber den klassischen Antidepressiva.

Cochrane-Analyse: 2006

Linde aus München, der schon mehrere solcher Analysen gemacht hat, publizierte 2006 eine Cochrane-Analyse der Johanniskraut-Präparate, deren Resultate 2005 im «British Journal of Psychiatry» erschienen waren. Eine solche Analyse besitzt heute den höchsten Level an Evidenz. Seit der Übersichtsarbeit von 2000 sind einige neue Studien hinzugekommen. Andere wurden wegen Qualitätsmängeln weggelassen. Nun lagen

- 26 plazebokontrollierte Studien und
- 14 Vergleichsstudien mit klassischen Antidepressiva vor.

Drei der Vergleichsstudien sind dreiarmsig und weisen auch einen Plazeboarm auf.

Bei dieser Cochrane-Analyse wurde ein methodisch sehr interessantes Phänomen aufgedeckt: Hypericum-Studien, die sich bei der Probandenzahl erheblich unterscheiden, weisen unterschiedlich grosse Responderraten auf. Bei grossen Studien, die die Wirksamkeit bei Major Depression untersuchen, ist die Responderrate in der Hypericum-Gruppe 1,15-mal grösser als in der Plazebogruppe. Bei Studien mit kleineren Patientenzahlen ist der Unterschied doppelt so gross.

Noch deutlicher wird dieser Unterschied, wenn man die Studien mit leichten Depressionen vergleicht: In grossen Studien ist der Unterschied der Responderrate von Johanniskraut gegenüber Placebo 1,7-fach, bei kleineren Studien 6-fach. Es ist nicht einfach zu sagen, woher diese Unterschiede stammen. Die Zulassungsbehörden haben aber aufgrund dieser Erkenntnisse begonnen, nur noch grosse Studien zu akzeptieren, Studien also, die pro Untersuchungsarm etwa 100 Probanden aufweisen.

Damit sich der Johanniskraut-Extrakt gegenüber einem synthetischen Antidepressivum als gleichwertig erweist, muss das Verhältnis der durchschnittlichen Responderraten etwa 1 betragen. In der Cochrane-Analyse von 2006 bewegte sich dieser Wert zwischen 0,98 und 1,03. Damit ist bewiesen, dass Hypericum gegenüber synthetischen Antidepressiva gleichwertig ist.

Das Verhältnis der durch UAW bedingten Drop-out-Raten beträgt im Vergleich von Hypericum mit Trizyklika 0,25. Dies bedeutet einen signifikanten Vorteil für das Johanniskraut. Als nicht signifikant hingegen erwies sich der Unterschied der Drop-out-Rate im Vergleich mit SSRI. Dieser Wert betrug 0,6.

Dreiarmsige Studien

Dreiarmsige Studien besitzen einen methodischen Vorteil, den auch die Zulassungsbehörden erkannt haben und deshalb beginnen, solche Studien zu favorisieren.

Bei dreiarmsigen Studien wird durch den mitlaufenden Plazeboarm eine Gleichwirksamkeit von zwei Wirkstoffen, die eigentlich aber eine Gleichunwirksamkeit ist, aufgedeckt. *Abbildung 2* zeigt zwei Beispiele von Studien, bei denen das tatsächlich der Fall ist.

Die erste dreiarmsige Studie mit Hypericum wurde von Philipp et al. im BMJ publiziert. Darin wurde in ambulanten Behandlungen Hypericum gegen 100 mg Imipramin geprüft, was dem Standard von Ambulanzbehandlungen entspricht. Hypericum erwies sich gegenüber dem trizyklischen Antidepressivum als ebenbürtig. Der Abstand der beiden Wirksubstanzen gegenüber Placebo auf der Hamilton-Skala war aber nicht gross genug, dass ihre Wirksamkeit als signifikant bezeichnet werden kann. Bei der Responderrate, der Anzahl von Patienten also, bei denen eine Verbesserung von mindestens 50 Prozent beobachtet werden konnte, wurde gegenüber Placebo ein signifikanter Vorteil von Hypericum beziehungsweise Imipramin festgestellt. Man kann also sagen, die Studie ist zu drei Vierteln gelungen.

Die Studie von Philipp et al. ist nach heutigen Zulassungskriterien aber wegen des ungenügenden Unterschiedes auf der Hamilton-Skala gescheitert. Nur aufgrund dieser Studie würde Imipramin die Zulassung nicht erhalten. Wie ist so etwas möglich?

Es gibt sogenannte Plazeboresponder, die exzellent auf das Plazebo ansprechen und somit den Mittelwert ihrer Gruppe auf der Hamilton-Skala nach unten drücken. Dadurch ver-

schlechtern sich der Wert der Verumgruppe mit dem aktiven Antidepressivum, weil der Abstand zwischen Verum und Placebo kleiner wird, im Extremfall so klein, dass zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied mehr besteht.

Amerikanische Studien

Ab einem gewissen Zeitpunkt begannen auf einmal amerikanische Forscher, sich mit Johanniskraut zu beschäftigen. Die HDT Study Group hat eine sehr grosse dreiarmlige Studie durchgeführt und dafür berühmte Universitäten einbezogen. Hypericum wurde gegen Sertralin und Placebo untersucht. Die Studie wurde im JAMA publiziert. Und wieder fiel das Resultat für beide Antidepressiva negativ aus: Hypericum erwies sich als gleich wirksam wie Sertralin, aber insgesamt waren beide nicht besser als Placebo. Also hätte auch diese Studie ohne Placeboarm als Resultat die Gleichwertigkeit von Hypericum mit Sertralin gezeigt. Da aber bekannt ist, dass Sertralin ein zugelassenes, wirksames Antidepressivum, ein SSRI, ist, musste in der Studie ein methodischer Fehler liegen. Offensichtlich hat in der Auswahl der Patienten etwas nicht gestimmt. Sonst hätte nämlich mindestens Sertralin besser als Placebo sein müssen.

Etwas Ähnliches ist in der zweiten amerikanischen Studie passiert, die 2005 im «Journal of Clinical Psychopharmacology» von Fava und Mitarbeitern publiziert wurde. Sie verglichen Fluoxetin, den klassischen SSRI in den USA, Hypericum und Placebo gegeneinander. Auch in dieser Studie wurde für die beiden Antidepressiva kein Vorteil gegenüber Placebo gefunden. Fluoxetin erwies sich nicht besser als Placebo, ebenso wenig Hypericum, obwohl innerhalb des Direktvergleiches Hypericum etwas besser abschnitt als Fluoxetin. Die Resultate dieser Studie haben die amerikanischen Forscher zur Aussage bewogen, Hypericum sei nicht wirksam und die europäischen Forschergruppen würden irgendwelchen Phantomen nachrennen. An dieser Stelle kann man die Frage stellen, ob das stimmt oder ob die Versuchsanlage der Fava-Studie doch nicht korrekt war. Persönlich bin ich der Meinung, dass die amerikanischen Studien offensichtlich nicht so geplant waren, wie dies normalerweise bei Studien mit klassischen Antidepressiva der Fall ist. Dies führt zur

Überlegung, warum dies so gemacht wurde.

Im Weiteren gibt es eine nordische Studie, die in den «European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience» publiziert wurde, bei der ebenfalls Hypericum gegen Fluoxetin geprüft wurde und die ebenfalls negativ ausgefallen ist. Zusammenfassend kann man sagen, dass es eigentlich nur zwei Positivstudien gibt. Erstaunlicherweise wurden beide von deutschen Gruppen gemacht. Es handelt sich dabei um die Philipp-Studie und die Studie, die ich selber gemacht habe. Meine Studie wurde in der «Pharmacopsychiatry» publiziert. Dabei wurde Hypericum gegen Citalopram und gegen Placebo geprüft. Beide Antidepressiva zeigten einen ganz deutlichen Vorteil gegenüber Placebo, und wir stellten eine Gleichwertigkeit von Hypericum mit Citalopram fest. In unserer Studie hatte es in jedem Arm über 100 Patienten. Das Studiendesign dieser Studie wurde also sicher korrekt angelegt.

Bei diesen dreiarmligen Studien ist das letzte Wort sicher noch nicht gesprochen, und die Diskussion zwischen Europa und den USA über die definitive Einschätzung der Wirksamkeit von Hypericum wird noch weitergehen.

Langzeitstudien

Die bisher besprochenen Studien waren alles Akutstudien mit einer Dauer von 6 bis 12 Wochen. In einer Depressionsbehandlung stellt sich aber auch die Frage nach der Langzeitwirksamkeit eines Antidepressivums. Depressive Episoden dauern mehrere Monate, im Schnitt ein halbes Jahr, und können bis 12 Monate anhalten. In einem solchen Fall muss die antidepressive Behandlung über längere Zeit erfolgen, damit gewährleistet wird, dass das Antidepressivum die Krankheit wirklich auszukurieren hilft. In den ersten 6 bis 12 Wochen der Behandlung reduziert das Medikament die Akutsymptomatik. Wie steht es nun mit der Langzeitwirksamkeit? Zur Überprüfung dafür gibt es sieben Langzeitstudien (vgl. *Abbildung 3*). Zum Teil bergen diese aber in sich Grund zur Kritik.

Die Gelenberg-Studie ist eine Fortsetzung der negativen HDT-Studie aus den USA, bei der Responder auf Hypericum während 24 Wochen weiter behandelt wurden. Als Resultat wurde eine Relapsrate von 29 Prozent ermittelt. Diese Zahl wäre an sich noch knapp akzeptabel. Aber die Studie ist

wenig aussagekräftig, weil die Hypericum-Gruppe nur die extreme kleine Zahl von 17 Patienten aufweist, die mit 95 Patienten verglichen wurden, die mit verschiedenen synthetischen Antidepressiva behandelt wurden. Diese Patienten gehörten zu den Responderprobanden, die nicht aus dem Hypericum-Arm stammten. Nach Abschluss der Akutstudie wurden sie mit irgendeinem synthetischen Antidepressivum weiterbehandelt. Die Auswahl der Patienten dieser Studie lässt also Kritik zu.

Die Studie von Anghelescu ist die Fortsetzung einer Akutstudie mit dem Hypericum-Extrakt WS 5570, der während eines halben Jahres gegenüber Paroxetin geprüft wurde. Die Studie zeigt eine Gleichwertigkeit des Johanniskraut-Präparates gegenüber Paroxetin. Das Resultat erlaubt eine positive Aussage über die mittelfristige Wirksamkeit von Hypericum. Ein ähnliches Resultat lieferte die Studie, die ich selber gemacht habe, bei der das Hypericum-Extrakt STW-VI und Sertralin während 12 beziehungsweise 24 Wochen, also auch ein halbes Jahr lang, gegeneinander geprüft wurden. Es handelt sich dabei um die Überprüfung der Erhaltungstherapie. Und meine Studie erlaubt die Aussage, dass der Akuteffekt über 6 Monate erhalten wird. Heute ist in allen Leitlinien vorgeschrieben, dass eine Akutbehandlung einer Depression während 6 Monate weitergeführt werden soll.

Rückfallprophylaxe

Nun stellt sich die Frage, ob sich nach Abschluss einer solchen mittelfristigen Behandlung eine Wiedererkrankung verhindern lässt. Dafür ist eine Weiterbehandlung von mindestens einem Jahr erforderlich. Andernfalls besteht das Risiko eines Rückfalls. Zu dieser Fragestellung gibt es im Moment nur eine Studie von Kaspar et al. aus Wien. Der Versuchsplan geht insgesamt über anderthalb Jahre. Die Studie läuft noch und ist deshalb noch nicht publiziert worden. Das Studiendesign wurde im «International Journal of Methodology of Psychiatric Research» veröffentlicht. Nach dem Screening und der Wash-out-Phase lief während sechs Wochen eine einfach-blinde Akutbehandlung mit WS 5570. Dann wurden die Responder dieser sechswöchigen Behandlung randomisiert und für eine 26 Wochen dauernde doppelblinde Erhaltungstherapie in einen Placebo- oder einen Verumarm eingeteilt.

Autor	Substanz	N	Dauer	Dosis	Typ	Ergebnis
Anghelescu et al 2005	WS 5570 Paroxetin	71 62	(6) + 16	900 (1800) mg 20 (40) mg	DB / E	equal
Gastpar et al 2005	STW3-VI Sertralin	81 80	(12) + 12	600 mg 50 mg	DB / E	equal
Gelenburg et al 2004	LI 160 reisch. AD	17 95	(8) + 24	900 (1200) mg div.	DB / E	29 % relapse
Kasper et al 2004	WS 5570 Placebo	282 144	(8) + 26 (+52)	900 mg -	DB / R	18 % relapse 20 % relapse
Kasper et al in Vorb.	WS 5570 Placebo	137 24	(6) + 26	600 (1200) mg	DB / E	
Kalb et al 1999	LI 160	313	52	≥ 900 mg	offen / S	
Woelk et al 2000	Ze 117	141	52	500 mg	offen / S	efficacy maintained

Abbildung 3: Langzeitstudien mit Johanniskraut (Ziele: Sicherheit, Erhaltungstherapie, Rückfallprophylaxe)

Anschliessend wurden wiederum die Responder in einen Placebo- und einen Verumarm randomisiert und einer erneut doppelblinden, 52-wöchigen Behandlung zur Rückfallprophylaxe unterzogen. Die Resultate dieser Studie werden wahrscheinlich in der nächsten Zeit publiziert. Als Langzeitstudie ist sie sehr wertvoll, bedeutet aber auch einen grossen Aufwand! Wenn man am Schluss der Studie zweimal 100 auswertbare Patienten haben will, dann muss man zu Beginn der Studie 400 Probanden rekrutiert haben. Aber der Aufwand lohnt sich, weil nach Abschluss einer solchen Studie klare Resultate vorliegen.

Eine zweite Studie läuft noch über ein gutes halbes Jahr. Weiter gibt es noch zwei Studien, die man mehr oder weniger als Beobachtungsstudien bezeichnen kann. Bei den Patienten dieser Studien handelt es sich um Probanden, die in einer Akutbehandlung mit Johanniskraut positiv reagiert haben, und dann weiterbehandelt wurden. Es ist die Studie von Kalb mit LI 160, die 52 Wochen dauerte und eine Studie von Woelk mit dem Zeller-Präparat Ze 117, die auch für 52 Wochen angelegt wurde.

Dazu ist aber Folgendes zu bemerken: Beide Studien sagen wenig aus über die eigentliche Wirkung, weil beide Studien nur mit Respondern gemacht wurden, die bis zu einem Jahr mitgemacht haben. Die Resultate der Studien können Aussagen über die Sicherheit des Präparates machen, also zum Beispiel über die Verträglichkeit des Präparates, wenn es ein ganzes Jahr lang eingenommen wird. Solche Stu-

dien ermöglichen das Aufdecken von Nebenwirkungen, die in den ersten sechs Wochen nicht auftreten, sich aber dafür später einstellen können. Von daher gesehen ist es schon sinnvoll, wenn man solche Beobachtungsstudien über ein ganzes Jahr macht. Aber sie sind von relativem Wert, weil ja alle Patienten, die aus irgendeinem Grund vorher aufhören, nicht ausgewertet werden. Und daher weiss man nicht, was bei diesen Patienten im Verlaufe dieses Jahres noch alles hätte auftreten können.

Die Langzeitstudienlage über Hypericum ist also noch unvollständig. Es braucht noch weitere Studien, um die Langzeitverwendbarkeit von Johanniskraut-Präparaten in der Klinik fest verankern zu können.

Studien mit Ze 117

Jetzt sprechen wir noch über die Studien des Johanniskraut-Präparates Ze 117. Von Schrader et al. gibt es aus dem Jahr 1998 eine randomisierte Studie, bei der Ze 117 gegen Placebo untersucht wurde. Die beiden Gruppen schlossen 78 beziehungsweise 79 Patienten ein. Als Responder wurden Patienten mit einer 50-prozentigen Reduktion des Hamilton-Scores oder mit einem Hamilton-Score am Schluss der Behandlung von unter 10 definiert, was dem Standard entspricht. Im Johanniskraut-Arm gab es 56 Prozent Responder, im Placeboarm nur 15 Prozent. Auffällig ist die geringe Responderrate im Placeboarm. Die Erklärung dafür ist nicht ganz einfach. Normalerweise hat es in einem Placeboarm etwa 30 Prozent Responder. Im vorliegenden Fall

könnte der tiefe Placebowert etwas mit der eher grenzwertigen Anzahl Patienten zu tun haben. Placebokontrollierte Studien brauchen vielleicht eine grössere Anzahl Probanden, um solche Schwankungen auszugleichen. Aber man kann sagen, dass das Resultat der Studie trotzdem eindeutig und die Überlegenheit von Ze 117 signifikant ist.

In einer weiteren, im renommierten BMJ publizierten Studie von Woelk aus dem Jahr 2000 wurde Ze 117 gegen Imipramin, ein klassisches trizyklisches Antidepressivum, geprüft. Seine Dosierung betrug zweimal 75 mg. Die Probanden erhielten also sogar mehr als die 100 mg in der Philipp-Studie. Dies bedeutet für ambulante Patienten eine eher hohe Dosis. Das Resultat der Studie zeigt im Johanniskraut- und im Imipramin-Arm eine praktisch identische Besserung innerhalb von sechs Wochen, die bei etwa 40 Prozent lag.

Die dritte kontrollierte Vergleichsstudie wurde gegen Fluoxetin gemacht, also gegen ein klassisches SSRI. Damit wurde Ze 117 insgesamt gegenüber allen drei wichtigen Komponenten geprüft: gegenüber Placebo, gegenüber einem klassischen Antidepressivum und gegenüber einem neuen Antidepressivum. Auch hier ist der Vergleich vom Beginn bis zum Endpunkt der Akutbehandlung nach sechs Wochen relativ deutlich: 125 Patienten in der Ze 117-Gruppe stehen 114 in der Fluoxetin-Gruppe gegenüber, es befinden sich also in beiden Gruppen über 100 Probanden, was bei Akutvergleichen wichtig ist. Die Responderzahl ist bei Ze 117 mit 60 Prozent sogar noch deutlich höher als bei Fluoxetin mit 40 Prozent. Diese Studie zeigt, dass Ze 117 einem klassischen SSRI mindestens ebenbürtig ist.

Nebenwirkungen

Interessante Ergebnisse zeigt auch die Auswertung der Nebenwirkungen in diesen Studien. *Abbildung 4* zeigt eine Übersicht.

Wenn man die Nebenwirkungen der drei Studienarme miteinander vergleicht, dann sieht man Folgendes: Die Placeboarme haben erwartungsgemäss geringere Nebenwirkungsraten als die beiden Verumarme. Es handelt sich hier nicht um abgefragte Nebenwirkungen, sondern um von den Patienten spontan berichtete. Statistisch gesehen ist es in einer Gruppe von 81 Personen wahrscheinlich, dass eine be-

Ze 117 vs Placebo			Ze 117 vs Imipramin			Ze 117 vs Fluoxetin		
UAWs	Ze 117 n=81	Placebo n=81	UAWs	Ze 117 n=167	Imipramin n=167	UAWs	Ze 117 n=128	Fluoxetin n=114
Meldungen % Patienten	7,4 %	6,2 %	Meldungen % Patienten	39 %	43 %	Meldungen % Patienten	14 %	26 %
			Kausaler Zusammenhang möglich	18 %	43 %	Kausaler Zusammenhang möglich	8 %	23 %
Häufigste UAWs	Ze 117	Placebo	Häufigste UAWs	Ze 117	Imipramin	Häufigste UAWs	Ze 117	Fluoxetin
Abd. Schmerzen	3	3	Mundtrockenheit	13	41	Agitation	-	8
Diarrhoe	1	-	Kopfschmerzen	3	8	GI-Beschwerden	8	7
Melancholie	1	-	Schwitzen	2	13	Würgeln	-	5
AZ Abnahme	1	-	Asthesie	2	11	Schwindel	-	4
Mundtrockenheit	1	-	Übelkeit	1	12	Müdigkeit	-	3
Parästhesie	-	1	Schwindel	-	12	Nervosität	-	2
Synkope	-	1				Eraktile Dysfunktion	-	3

Abbildung 4: Klinische Untersuchungen mit Ze 117

stimmte Nebenwirkung erwähnt wird und man diese mit dem Studienmedikament in Zusammenhang bringt. Interessant ist dann die Nebenwirkungslage in der Vergleichsstudie mit Imipramin. Man kennt die klassischen anticholinergen Nebenwirkungen der trizyklischen Antidepressiva, von denen Mundtrockenheit ein typisches Beispiel ist. Und das sieht man hier auch: 41 Patienten von 167 berichten von Mundtrockenheit, weitere 12 von Schwitzen, weitere 12 von Übelkeit. Jetzt kommt aber das Interessante: Auch im Johanniskraut-Arm berichten 13 Patienten von Mundtrockenheit. Da liegt offensichtlich eine Art Konzentration der Aufmerksamkeit des Untersuchers vor. Er hat sich also wahrscheinlich speziell bemüht, solche typischen Nebenwirkungen zu finden, was wiederum unter Umständen die Aussagen der Patienten beeinflusst hat. Anders wäre dies gar nicht zu erklären, da in der Fluoxetin-Studie in beiden Armen niemand von Mundtrockenheit spricht. In der Studie mit Imipramin-Arm liegt also eine Art Halo-Effekt vor, der offenbar auf den andern Studienarm übergreifen hat. Dieses Phänomen zeigt den bedingten Wert von Spontanreporting. Es hat seinen Wert, aber wie man sieht auch seine Tücken!

Dasselbe Problem sieht man auch in der SSRI-Studie. Von den SSRI wissen wir, dass sie relativ häufig gastrointestinale Nebenwirkungen machen. Und typischerweise haben wir in der Fluoxetin-Gruppe solche Nebenwirkungen, aber auch in der Johanniskraut-

Gruppe. Dies ist eigentlich schwer verständlich, weil das beim Johanniskraut nur sehr selten vorkommt. Aus diesem Grund muss man eher die Gesamtzahl der Nebenwirkungen bewerten und weniger die einzelnen Nebenwirkungen, die offensichtlich auch vom Gespräch zwischen dem Patienten und dem Arzt, der aktuellen Situation und noch von allen möglichen andern Dingen beeinflusst werden.

Aber die Anzahl der Nebenwirkungen ist in den Hypericum-Gruppen deutlich geringer als in den beiden Gruppen der Vergleichspräparate. Das ist dann die aussagekräftige Botschaft: Johanniskraut-Präparate sind signifikant besser verträglich.

Zusammenfassung Ze 117

Zusammenfassend kann gesagt werden: Die Dosierung von Ze 117 beträgt pro Tag 2-mal 250 mg. Die Indikation sind leichte bis mittelschwere Depressionen, wie das der klassischen Indikationsgruppe entspricht. Wir haben eine relativ gute Compliance, was für Johanniskraut-Präparate im Allgemeinen etwas sehr Typisches ist, weil das Präparat insgesamt eine hohe Akzeptanz hat. Dann haben wir drei GCP-Studien, die Überlegenheit gegenüber Placebo oder Gleichwertigkeit mit Imipramin und Fluoxetin zeigen.

Langzeitstudie

Woelk hat im Jahre 2000 in «Phyto-medicine» eine Studie veröffentlicht,

bei der Hypericum während 100 Patientenjahren beobachtet wurde. Es sind also nicht 100 Patienten genau während eines Jahres beobachtet worden, sondern verschiedene Patienten unterschiedlich lang. Zusammen machen sie aber 100 Patientenjahre Beobachtungszeit aus. 439 Patienten haben die Studie begonnen, sie wurden in 35 deutschen Zentren behandelt. Der durchschnittliche Hamilton-Score bei Studienbeginn betrug 20,5. Dies ist für eine Depression ein typischer Wert. Nach sechs Monaten ist der Hamilton-Score der Patienten im Durchschnitt auf 12 gesunken. Die Responder wiesen einen noch tieferen Wert als die Patienten auf, die auf die Behandlung noch nicht richtig angesprochen hatten. Und nach der vollen Beobachtungszeit von einem Jahr betrug der Durchschnittswert der Patienten, die noch in der Studie waren, 11,18. Das heisst, die Wirkung bei diesen Patienten konnte erhalten bleiben. Aber es gilt zu beachten: Begonnen haben die Studie 439 Patienten, nach einem halben Jahr sind es noch 355. Das heisst, die Mehrheit der Patienten wurden während 6 Monaten behandelt. Jedoch nur 141 Probanden haben 1 volles Jahr absolviert. Wir haben also Einjahresdaten nur von diesen 141 Patienten.

Interessant ist das Profil der Nebenwirkungen dieser Langzeitpatienten. Insgesamt gab es 34 Meldungen, was bei der relativ grossen Gruppe von 141 Patienten eine sehr geringe Zahl darstellt. Das Einzige, was auffällt, sind die 10 Patienten mit dermatologischen Nebenwirkungen. Diese wurden dann noch aufgeschlüsselt. Interessanterweise stammen diese 10 Patienten aus 5 der 35 Praxen. Offensichtlich handelt es sich dabei um Praxen, die eine bestimmte Klientel haben und deshalb wahrscheinlich eine erhöhte Rate an dermatologischen Nebenwirkungen hatten. Es liegt wahrscheinlich auch hier eine Konzentration der Aufmerksamkeit vor. Weiter findet man bei diesen dermatologischen Nebenwirkungen keine Lichtempfindlichkeiten, also keine Fotosensibilität oder Fototoxizität, die man bei Hypericum hätte erwarten können. Sondern es lagen andere dermatologische Probleme vor, die in dieser Patientenpopulation aufgetreten sind, und die mit einiger Sicherheit nicht mit dem Präparat zusammenhängen. Trotzdem ist es wichtig, dass man diese Nebenwirkungen mit berücksichtigt, wenn man die Datenbasis verwertet. Das ist letztlich auch

der Wert von solchen Einjahresbeobachtungen. Man kann damit abklären, ob auf einmal noch Nebenwirkungen auftreten, die man vorher in Sechs- oder Acht-Wochen-Studien nie gesehen hat. Und beim Sammeln der Daten von Tausenden von Patienten kann man mit der Zeit Tendaussagen machen.

Insgesamt kann man über diese Einjahresbeobachtungs-Studie sagen, dass es keine Sicherheits- oder Verträglichkeitsprobleme gab, das heisst dass die

Behandlung sich als sicher erwies. Und die Besserung ist auch in einem geringen Mass, nämlich von 12,07 auf 11,18 im Hamilton-Score, fortgeschritten.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann man sagen:

- Im Vergleich zur internationalen Studienlage steht Ze 117 gut da.
- Es gibt diverse Studien im Akutbereich, die die Wirksamkeit des Präparates belegen.

- Es liegt eine Einjahresbeobachtungs-Studie vor, die mindestens nachweist, dass die Sicherheit des Präparates gross ist.
- Eine eigentliche Langzeitstudie über die Langzeitwirksamkeit fehlt noch. Aber es ist zu erwarten, dass eine solche Studie noch folgen wird. ■

Anschrift des Referenten:

Prof. Dr. med. Markus Gastpar

Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie
Fliedner Klinik Berlin

E-Mail: markus.gastpar@uni-due.de