

Vergleich zwischen dem Hypericum-Extrakt WS® 5570 und Paroxetin in einer Folgebehandlung nach Gesundung von einer Phase mit moderater bis schwerer Depression¹

Resultate einer randomisierten Multizenterstudie

I.-G. Anghelescu, R. Kohnen, A. Szegedi,
S. Klement, M. Kieser

Einleitung

Trotz ihrer hohen Prävalenz ist die Major Depression gemäss einer vor kurzem erschienenen Studie eine häufig verkannte und sogar noch häufiger ungenügend behandelte Krankheit. Nur etwa 10 Prozent aller Betroffenen erhalten eine genügend lange und gut eingestellte Behandlung (15, 27). Die medikamentöse Therapie einer Depression beinhaltet eine Akutphase von sechs bis acht Wochen, die normalerweise zu einer völligen Remission führt. Eine vier- bis sechsmonatige Folgebehandlung im Anschluss an die Akutphase hat sich als sinnvoll und nötig erwiesen, um einen Rückfall zu verhindern (23, 31, 33). Da eine Depression oft eine lebenslängliche und chronische Krankheit ist (21, 38, 49), drängt sich unter Umständen eine unbestimmte lange Erhaltungstherapie auf (19, 33).

Trotz des hohen Rückfallrisikos bewegt sich der Anteil der Patienten, die mindestens sechs Monate lang behandelt werden, unter 5 Prozent (20). Die lästigen und einengenden Nebenwirkungen von Antidepressiva mögen ein Hauptgrund dafür sein, warum Patienten gegenüber einer Folgebehandlung nach dem Verschwinden der Akutsymptome zurückhaltend sind, ebenso warum Ärzte in ähnlicher Weise Zurück-

haltung bei der Befürwortung einer solchen Folgebehandlung üben (20, 33). Diese Nebenwirkungen der herkömmlichen Antidepressiva beeinträchtigen manchmal wichtige Aktivitäten des täglichen Lebens, wie zum Beispiel Auto fahren, die Arbeit an einer Maschine sowie auch das Sexualleben. Trotz bemerkenswerter Fortschritte in Bezug auf Nebenwirkungen und Überdosierung seit der Einführung der ersten synthetischen Antidepressiva vor 40 Jahren, weisen auch die zweite und dritte Generation von Antidepressiva wie SSRI oder reversible MAO-A-Hemmer lästige Nebenwirkungen (UAW: Unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen) auf (14, 37, 39). Eine gute Verträglichkeit ohne ungünstige Auswirkungen auf die Lebensqualität ist eine essenzielle Voraussetzung für eine lang anhaltende Akzeptanz und Compliance. Klinische Erfahrungen zeigen, dass man die besten prophylaktischen Resultate erwarten kann, wenn das in der Akutphase mit Erfolg eingesetzte Arzneimittel mit einer therapeutischen Dosis weiter gegeben wird, die vom Patienten gut vertragen wurde (9, 19, 20, 24, 30).

Präparate aus Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) zeichnen sich durch eine vorteilhafte Verträglichkeit aus und sind weitgehend ohne spezifische Nebenwirkungen (8, 47). Bei milden und moderaten Depressionen sind sie Placebo überlegen (10, 18, 22, 29, 42, 47, 48) und mit verschiedenen Trizyklika sowie mit Fluoxetin (13) vergleichbar (12, 36, 44, 46). Das kann der Grund dafür sein, dass Johanniskraut-Präparate bei Patienten mit leichten oder moderaten Depressionen und bei ihren Ärzten für Langzeitbehandlungen bevorzugt werden.

Die Wirksamkeit von Johanniskraut bei schweren Depressionen wird zurzeit diskutiert (41). Neben der vorliegenden Studie gibt es nur eine Studie mit

Hypericum bei schweren Depressionen (43). Dabei erwies sich bei einer sechswöchigen Behandlung Hypericum als gleich wirksam wie das Vergleichsmedikament Imipramin.

Die vorliegende Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit des Hypericum-Extraktes WS® 5570 gegenüber Paroxetin bei Patienten mit einer moderaten bis schweren Depression. In Übereinstimmung mit dem Kupfer-Modell für akute und anschliessend prophylaktische Behandlungen unipolarer Depressionen (23) wurde bei dieser Studie eine sechswöchige doppelblinde Behandlung durchgeführt. Responder erhielten zur Vorbeugung eines Rückfalls oder eines Wiederauftretens eine viermonatige doppelblinde Fortsetzungsbehandlung. Die Resultate der sechswöchigen Akutbehandlung, die die Ebenbürtigkeit des Hypericum-Extraktes gegenüber Paroxetin zeigte, wurden schon publiziert (40)².

Studiendesign

Responder der vorherigen Studie wurden in eine doppelblinde, double-dummy, randomisierte viermonatige Folgestudie aufgenommen. Der Zweck der Studie war, die Wirksamkeit von WS 5570 in der Rückfallprophylaxe gegenüber Paroxetin zu untersuchen. Da schon aus früheren Studien bekannt war, dass der Hypericum-Extrakt WS 5570 Placebo überlegen ist (2, 5, 26), wurde aus ethischen Gründen auf eine dreiarmlige Studie mit einem Placebo-arm verzichtet.

Zentren und Probanden

Alle Responder der Akutstudie, deren HAMD-D-Wert sich um mindestens 50 Prozent verbessert hatte, kamen für die Folgestudie in Frage. 133 davon nahmen daran teil.

¹ Gekürzte deutsche Fassung des Artikels: Anghelescu I.-G., Kohnen R., Szegedi, A., Klement S., Kieser M.: Comparison of Hypericum Extract WS® 5570 and Paroxetine in Ongoing Treatment after Recovery from an Episode of Moderate to Severe Depression: Results from a Randomized Multicenter Study, *Pharmacopsychiatry* 2006; 00: 1–8.

Kürzungen und Übersetzung: Dr. C. Bachmann
² Vgl. *phytotherapie* 2005(3); 5: 9–13.

Tabelle 1:
Während der Studie erhobene Parameter

Methoden/Zeitpunkt	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16
Hamilton Depression Scale (HAM-D)				Prüfer
Montgomery Åsberg Depression Scale (MADRS)				Prüfer
Clinical Global Impression (CGI)	Prüfer	Prüfer	Prüfer	Prüfer
Beck Depression Inventory (BDI)				Proband
Welzel-Kohnen Colored Scale (Stimmung)	Proband	Proband	Proband	Proband
Globale Wirksamkeits-Selbstbeurteilung				Proband
Sicherheit und Verträglichkeit*	Prüfer und Proband	Prüfer und Proband	Prüfer und Proband	Prüfer und Proband
Körperliche Untersuchung, Vitalfunktionen, EKG, routinemässige Laborwerte				Prüfer

*Zur Überprüfung der Sicherheit und Verträglichkeit wurden spontane Meldungen der Probanden über unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen (UAW) verwendet sowie eine semistrukturierte Befragung über das mögliche Auftreten bekannter UAW der Studienmedikamente.

Behandlung

WS 5570 (hydroalkoholischer Hypericum-perforatum-Extrakt; DEV: 3–7:1; standardisierter Hyperforin- und Hypericin-Gehalt) wurde in Tabletten à 300 mg beziehungsweise à 600 mg Extrakt verabreicht, Paroxetin in Kapseln mit 20 mg oder 40 mg, die äusserlich nicht identifiziert werden konnten, ebenso wenig die entsprechenden, identisch aussehenden Placebos. Jede Patientengruppe nahm das Verum der einen Prüfsubstanz sowie ein Placebo der andern Prüfsubstanz ein. Bei jedem Probanden wurde dieselbe Substanz in der Dosierung gegeben, die er in der Akutphase erhalten hatte. Am Ende der Wochen 4, 8, 12 und 16 der Folgebehandlung wurden Follow-up-Visiten durchgeführt. Dabei wurde auch die Compliance überprüft. Während dieser Folgebehandlung war eine Anpassung des Studienmedikamentes nicht mehr gestattet.

Wirksamkeit und Sicherheit

Unabhängige, für die Standardisierung der Studie geschulte Prüfer erhoben während der Studie verschiedene Parameter (vgl. *Tabelle 1*)

Die Resultate wurden mit den Werten bei der Baseline und jenen am Ende der Akutbehandlung verglichen.

Statistische Auswertung

Die primäre Zielvariable für eine Wirksamkeit war der Unterschied der Werte der HAM-D-Skala zwischen der Baseline der Akutphase (Tag 0) und dem Endpunkt der Fortsetzungsbehandlung (Tag 154 oder die letzte Erhebung im Falle eines frühzeitigen Ende der Behandlung) innerhalb der Studiengruppen. Als Nebenzielvariable diente der Unterschied der Studiengruppe vom Ende der Akutbehandlung bis zum Ende der Fortsetzungsbehandlung. Die erhobenen Resultate wurden statistisch ausgewertet.

Resultate

Von den 251 Patienten der Akutbehandlung nahmen 71 Responder der WS-5570-Gruppe und 62 der Paroxetin-Gruppe an der Folgebehandlung teil. 59 Probanden schieden vorzeitig aus (vgl. *Tabelle 2*). 38 WS-5570-Probanden und 36 Paroxetin-Probanden beendeten die Folgebehandlung.

Wirksamkeit

Tabelle 3 stellt die Verbesserung auf der HAM-D-Skala der beiden Patientengruppen während der Akutbehandlung und der Folgebehandlung dar. Zu Beginn der Akutphase wiesen sowohl die Patienten, die der WS-5570-Gruppe zugeordnet wurden, als auch diejenigen, die in die Paroxetin-Gruppe kamen, einen HAM-D-Score von 25,3 auf. Während der Akutbehandlung verbesserten sich diese Werte auf 6,4 (WS 5570) und 8,1 (Paroxetin). In der Folgebehandlung gab es nochmals eine Verbesserung auf 4,2 (WS 5570) und 5,5 (Paroxetin). Zwischen den beiden Gruppen konnte bei keiner der Beurteilungsmethoden, also MADRS, BDI oder CGI, ein relevanter Unterschied festgestellt werden. Auch die WKCS-Burteilung, die bei jeder Follow-up-Visite vom Patienten selber erhoben wurde, bestätigte dies.

Bei 31 der 38 WS-5570-Patienten blieb der HAM-D-Score in der Folgebehandlung auf dem erreichten Wert oder verbesserte sich. In der Paroxetin-Gruppe war dies bei 35 von 42 Patienten der Fall.

Sicherheit und Verträglichkeit

Während der 16-wöchigen Fortsetzungsbehandlung berichteten 19 Patienten (26,8%) der Hypericum-Gruppe von 36 UAW, in der Paroxetingruppe 23 Patienten (37,1%) von 41 UAW. Diese Angaben wurden mithilfe von gezielter Befragung und von spontanen Berichten der Probanden erhalten. Die Verteilung der UAW auf die einzelnen Organe zeigt auf, dass es in der Hypericum-

Tabelle 2:
Gründe für ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Folgebehandlung

Grund/Gruppe	WS 5570	Paroxetin
Widerruf der Einwilligung	11	12
UAW	3	5
Remission		1
Nicht zum Follow-up erschienen	14	6
Andere Gründe	5	2

cum-Gruppe keine typischen UAW gab. 1 Proband beendete die Studie wegen einer allergischen Reaktion auf Sonnenlicht frühzeitig. Bei den 6 erheblichen UAW, die bei 4 Patienten auftraten, bestand kein Zusammenhang zum

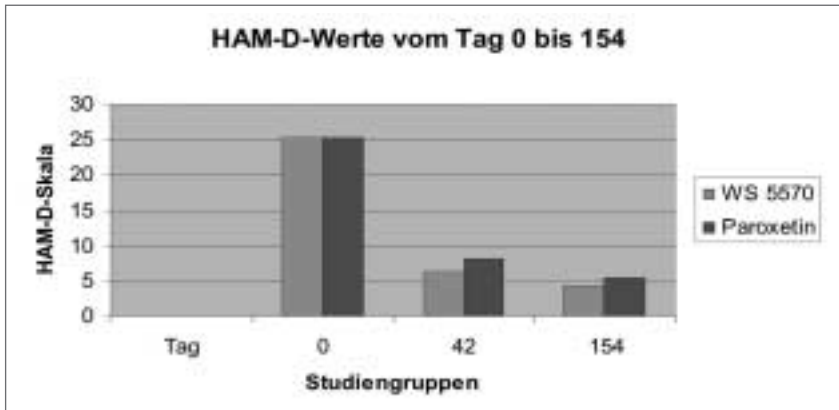


Tabelle 3: Verbesserung der HAM-D-Werte im Verlauf der Studie

Studienmedikament. Die Inzidenz der Hypericum-UAW betrug 0,006/Tag, diejenige für Paroxetin 0,007/Tag.

Diskussion

Bei den Respondern der sechswöchigen Akutbehandlung zeigten sowohl der Hypericum-Extrakt WS 5570 und Paroxetin in einer viermonatigen doppelblinden Folgebehandlung eine vergleichbare antidepressive Wirkung. Dadurch wird die Wirksamkeit von WS 5570 sowohl bei akuten Depressionen wie auch als Rückfallprophylaktikum bestätigt. Denn in der vorliegenden Studie wurde bei 89,5 Prozent der Probanden eine stabilisierende und nachhaltige Wirkung erzielt. Eine völlige Genesung am Ende der Fortsetzungsbehandlung wurde bei 81,6 Prozent der Patienten festgestellt. Nur bei 3 Patienten in der WS-5570-Gruppe und 2 Patienten in der Paroxetin-Gruppe wurde eine klinisch relevante Verschlechterung von mehr als 5 Punkten auf der HAM-D-Skala ermittelt.

Ein Schwachpunkt des vorliegenden Studiendesigns war die Tatsache, dass die psychiatrischen Parameter HAM-D, MADRS und BDI (vgl. *Tabelle 1*) nur am Ende der Folgebehandlung, nicht aber während der Follow-up-Visiten nach den Wochen 4, 8 und 12 erhoben wurden. So konnten die Resultate von frühzeitig ausgeschiedenen Patienten nur dann ausgewertet werden, wenn der Prüfer deren Resultate von Woche 22 vorbringen konnte. Keiner der frühzeitig ausgeschiedenen Patienten gab aber ein Ausbleiben der Wirkung als Grund für das Abbrechen der Studie an.

Die Verträglichkeit beider Studienmedikamente war gut. In der WS 5570-Gruppe wurde eine leicht niedrigere Anzahl UAW angegeben.

Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie beweist, dass die Einnahme von 900 mg/Tag beziehungsweise 1800 mg/Tag Hypericum-Extrakt WS 5570 zur Rückfallsprophylaxe gleich wirksam ist wie Paroxetin bei Patienten mit moderaten bis schweren Depressionen. In beiden eingesetzten Dosierungen erwies sich WS 5570 als sicher.

Die Studie zeigt WS 5570 als vielversprechende und sichere Option zur Langzeitbehandlung und Rückfallsprophylaxe bei Major Depression und als therapeutische Alternative zu SSRI in der Behandlung von moderaten bis schweren Depressionen. ■

Anschrift der Verfasser:

PD Dr. med. Ion-Georg Anghelescu,
Charité Universitätsmedizin
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Eschenallee 3
D-14050 Berlin
ion.anghelescu@charite.de

Prof. Dr. Ralf Kohnen

IMEREM
Scheurlstrasse 21
D-90478 Nürnberg
kohnen@imerem.de

Prof. Dr. med. Armin Szegedi

Charité Universitätsmedizin
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Eschenallee 3
D-14050 Berlin
armin.szegedi@charite.de

Dr. Stephan Klement

Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel
Postfach 410925
D-76209 Karlsruhe
stephan.klement@schwabe.de

Dr. Meinhard Kieser

Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel
Postfach 410925
D-76209 Karlsruhe
meinhard.kieser@schwabe.de

Literaturreferenzen:

Anmerkung der Redaktion: Die folgenden Referenzen entsprechen der Literaturliste des Originalartikels. Deshalb sind hier auch Artikel aufgeführt, auf die in der Zusammenfassung nicht verwiesen wird.

1. American Psychiatric Association. DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. [electronic mail system] 2000.
2. Baldwin DS, Hawley CJ, Mellors K, CN104-070 Study Group. A randomized, double-blind controlled comparison of nefazodone and paroxetine in the treatment of depression: safety, tolerability and efficacy in continuation phase treatment. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 161–165.
3. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol* 1984; 40: 1365–1367.
4. Bourin M, Chue P, Guillon Y. Paroxetine: a review. *CNS Drug Rev* 2001; 7: 25–47.
5. Bump GM, Mulsant BH, Pollock BG, Mazumdar S, Begley AE, DewMA, Reynolds CF3. Paroxetine versus nortriptyline in the continuation and maintenance treatment of depression in the elderly. *Depress Anxiety* 2001; 13: 38–44.
6. Chatterjee SS, Nöldner M, Koch E, Erdelmeier CAJ. Antidepressant activity of hypericum perforatum and hyperforin: the neglected possibility. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31 (Suppl 1): 7–15.
7. Dunner DL, Kumar R. Paroxetine: a review of clinical experience. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 89–101.
8. Ernst E, Rand JI, Barnes J, Stevinson C. Adverse effects profile of the herbal antidepressant St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 589–594.
9. Gastpar M, Singer A, Zeller K. Efficacy and tolerability of Hypericum extract STW3 in long-term treatment with a once-daily dosage in comparison with sertraline. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 78–86.
10. Gastpar M, Singer A, Zeller K. Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39: 66–75.
11. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6: 278–296.
12. Harrer G, Hübner WD, Podzuweit H. Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 compared to maprotiline: a multicenter double-blind study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7: S24–S28.
13. Harrer G, Schmidt U, Kuhn U, Biller Äquivalenzvergleich Johanniskraut LoHyp-57 versus Fluoxetin. *Arzneimittelforschung* 1998; 49: 3–10.
14. Hindmarch I. The behavioural toxicity of antidepressants: effects on cognition and sexual function. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: S5–S8.
15. Hirschfeld RM, Keller MB, Panico S, Arons BS, Barlow D, Davidoff J, Endicott J, Froom J, Goldstein M, Gorman JM et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. *JAMA* 1997; 277: 330–340.
16. Kasper S, Anghelescu IG, Szegedi A, Dienel A, Kieser M. Superior efficacy of St. John's Wort extract WS 5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial. *BMC Medicine* 2006; 4: 14, doi: 10.1186/1741-7015-4-14.

17. Kasper S, Dienel A. Cluster analysis of symptoms during antidepressant treatment with Hypericum extract in mildly to moderately depressed out-patients. A meta-analysis of data from three randomized, placebo-controlled trials. *Psychopharmacology* 2002; 164: 301–308.
18. Kasper S, Dienel A, Kieser M. Hypericum extract WS 5570 has a beneficial effect in continuation treatment of recurrent depression. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 236, Ref Type: Abstract.
19. Kasper S, Zapotoczky HG, Stuppäck C, König P, Wuschitz A. Diagnostik und Therapie der Depression – Konsensusstatement. *Neuropsychiatrie* 1997; 11: 59–67.
20. Keller MB, Boland RJ. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 348–360.
21. Keller MB, Hanks DL. Anxiety symptom relief in depression treatment outcomes. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (Suppl 6): 22–29.
22. Kim HL, Streltzer J, Goebert D. St. John's wort for depression: a metaanalysis of well-defined clinical trials. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 532–539.
23. Kupfer DJ. Lessons to be learned from long-term treatment of affective disorders: potential utility in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (Suppl): 12–16.
24. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 769–773.
25. Laakmann G, Schüle C, Baghai T, Kieser M. St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31 (Suppl 1): 54–59.
26. Lauritzen L, Odgaard K, Clemmesen L, Lunde M, Ohrstrom J, Black C, Bech P. Relapse prevention by means of paroxetine in ECT-treated patients with major depression: a comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94: 241–251.
27. Lecrubier Y. Is depression under-recognised and undertreated? *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (Suppl 5): S3–S6.
28. Lecrubier Y, Clerc G, Didi R, Kieser M. Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1361–1369.
29. Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow CD. St John's wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 99–107.
30. Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, Hanna MP, Kennedy S, Sredl K. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1128–1132.
31. Montgomery SA. Long-term treatment of depression. *Br J Psychiatry Suppl* 1994; 31–36.
32. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382–389.
33. Montgomery SA, Kasper S. Depression: a long-term illness and its treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (Suppl 6): S23–S26.
34. Müller WE, Singer A, Wonnemann M. Hyperforin – antidepressant activity by a novel mechanism of action. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34 (Suppl 1): S98–S102.
35. National Institute of Mental Health CGI: Clinical Global Impressions. Guy, W. and Bonato, R. Manual for the ECDEU Assessment Battery 2nd rev., 12.1–12.6. 1976. Chevy Chase, MD. Ref Type: Serial (Book, Monograph).
36. Philipp M, Kohnen R, Hiller K-O. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ* 1999; 319: 1534–1539.
37. Preskorn SH. Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (Suppl 6): 12–21.
38. Prien RF, Kupfer DJ. Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? *Am J Psychiatry* 1986; 143: 18–23.
39. Settle EC Jr. Antidepressant drugs: disturbing and potentially dangerous adverse effects. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 16): 25–30.
40. Szegedi A, Kohnen R, Dienel A, Kieser M. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ* 2005; 330: 503–506.
41. Traynor K. Severe depression does not respond to St. John's wort, study says. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 954–956.
42. Volz H-P. Controlled clinical trials of hypericum extracts in depressed patients – on overview. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 (Suppl 2): 72–76.
43. Vorbach EU, Arnoldt KH, Hübner WD. Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. *Pharmacopsychiatry* 30: 81–85. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 (Suppl 2): 81–85.
44. Vorbach EU, Hübner WD, Arnoldt KH. Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 in comparison with imipramine: randomized double-blind study with 135 outpatients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 (Suppl 1): S19–S23.
45. Welzel D, Kohnen R, Krüger HP, Vollrath M, Drechsler S. Farbskalen zur Messung von Befindlichkeit und Lebensqualität. In: Möller HJ, Engel RR, Hoff P, editors. *Befunderhebung in der Psychiatrie: Lebensqualität, Negativsymptomatik und andere aktuelle Entwicklungen*. Berlin: Springer, 1996; 133–152.
46. Wheatley D. LI 160, an extract of St. John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients – a controlled 6-week clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 (Suppl 2): 77–80.
47. Wheatley D. Hypericum extract – potential in the treatment of depression. *CNS Drugs* 1998; 9: 431–440.
48. Williams JW Jr, Mulrow CD, Chiquette E, Hitchcock P, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Int Med* 2000; 132: 743–756.
49. Winkler D, Tauscher J, Kasper S. Maintenance treatment in depression: the role of pharmacological and psychological treatment. *Curr Opin Psych* 2002; 15: 63–68.