

Johanniskraut-Extrakt WS[®] 5570 überlegen gegenüber Plazebo bei Personen mit Major Depression¹

Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Multizenterstudie

Der folgende Beitrag stellt eine deutsche Zusammenfassung einer dreiarmligen Studie dar, in der die Forscher bei Patienten, die an einer einmaligen oder rezidivierenden milden oder moderaten Major Depression litten, die Wirksamkeit des Johanniskraut-Extrakts WS 5570 in einer Dosierung von einerseits 600 mg/Tag und andererseits 1200 mg/Tag (zweimal 600 mg) gegenüber Plazebo verglichen.

Christoph Bachmann

Einleitung

Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit von Johanniskraut-Extrakt (*Hyperici perforati extractum*) bei Patienten mit milden bis moderaten Depressionen (1–6). Es wird gut vertragen und besitzt ein vorteilhafteres Nebenwirkungsprofil als viele synthetische Antidepressiva (2, 6–10).

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Johanniskraut-Extrakts WS[®] 5570 ist in verschiedenen Studien gezeigt worden. Lecrubier et al. zeigten die Wirksamkeit von WS 5570 in einer Dosierung

von dreimal täglich 300 mg während sechs Wochen. WS 5570 erwies sich als sicherer und wirksamer als Plazebo bei Patienten mit milder bis moderater Major Depression (4). Weiter konnte gezeigt werden, dass WS 5570 bei derselben Dosierung mindestens gleich gut wirksam und besser verträglich ist als Paroxetin (11).

Die optimale Tagesdosis des Johanniskraut-Extrakts ist bisher noch nicht definiert worden. Die meisten Studien gehen von einer Tagesdosis von dreimal 300 mg aus. Die vorliegende Studie verglich die antidepressive Wirksamkeit und Sicherheit des Johanniskraut-Extrakts WS 5570 in einer Dosierung von einmal 600 mg/Tag und 1200 mg/Tag (zweimal 600 mg/Tag) während sechs Wochen bei Patienten, die an einer Major Depression litten.

Studiendesign

Die vorliegende Studie dauerte sechs Wochen und war als randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde Multizenterstudie angelegt. Sie verglich die Wirksamkeit von einerseits 600 mg WS 5570 und andererseits 1200 mg WS 5570 (zweimal 600 mg täglich) mit Plazebo bei Patienten, die an einer milden bis moderaten Major Depression litten, die mindestens zwei Wochen und maximal ein Jahr dauerte. Es handelte sich um Männer und Frauen zwischen 18 und 65 Jahren, die bei Studienbeginn einen HAMD-

Wert von ≥ 18 und einen Hamilton-Depressive-Mood-Wert von ≥ 2 hatten.

Primäre Zielvariable war die Wirksamkeit von 600 mg WS 5570 beziehungsweise 1200 mg WS 5570 während sechs Wochen. Dabei wurde bei den einzelnen Patienten die Gesamtveränderung auf der 17-Einheiten-Skala der Hamilton-Depressionsskala von Baseline bis Therapieende erfasst. Sekundäre Zielvariable war die Erfassung der Responder und der Remissionsrate.

Weiter wurden die Sicherheit und Verträglichkeit des Prüfpräparats erfasst.

Ärztliche Visiten fanden bei Studienbeginn, nach zwei Wochen sowie bei Therapieende statt.

Als Prüfpräparat wurde der Johanniskraut-Extrakt WS[®] 5570 der Firma Dr. Wilmar Schwabe Pharmaceuticals, Karlsruhe, verwendet. WS 550 enthält 600 mg Trockenextrakt von *Hypericum perforatum* (DEV: 3–7:1; Auszugsmittel: Methanol [80% v/v]).

Eine genau festgelegte und beschriebene Randomisierung und Verblindung gewährte einen einwandfreien Ablauf der Studie.

Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit

Neben der Ermittlung der Gesamtveränderung auf der HAMD-Skala wurde auch als zweiter Wert der primären Zielvariablen die Anzahl der Responder erfasst, definiert als eine Abnahme von ≥ 50 Prozent während

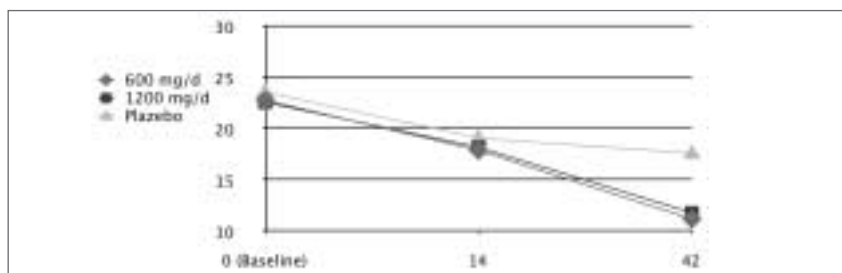


Abbildung: Abnahme der Werte auf der HAMD-Skala im Verlauf der Studie

¹ Deutsche Zusammenfassung des englisch publizierten Originalartikels Kasper S., Angheliescu I.-G., Szegedu A., Diemel A. and Kieser M.: Superior efficacy of St. John's wort extract in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial, BMC Medicine 2006; 4: 14. Übersetzung und Zusammenfassung: Dr. C. Bachmann

Tabelle 1:
Reduktion innerhalb der Studiengruppen, verglichen mit der Baseline

Behandlungstag	600 mg/Tag	1200 mg/Tag	Plazebo	p-Werte	
				600 mg/Tag vs. Plazebo	1200 mg/Tag vs. Plazebo
14	-4,9	-4,5	-4,6	0,65	0,95
42	-11,6	-10,8	-6,0	< 0,001	< 0,001

Tabelle 2:
Subgruppenauswertung gemäss des HAMD-Werts bei Baseline:
Mittlere prozentuale Verbesserung des HAMD-Werts bei Studienende

Baseline-Wert	600 mg/Tag	1200 mg/Tag	Plazebo	600 mg/Tag vs. Plazebo	1200 mg/Tag vs. Plazebo
HAMD < 20	54,2	56,2	32,7	0,09	0,07
HAMD ≥ 20	51,1	46,4	24,4	< 0,001	< 0,001
HAMD < 23	55,5	53,1	26,8	< 0,001	< 0,001
HAMD ≥ 23	48,4	44,2	25,1	< 0,001	< 0,01
HAMD < 25	53,6	52,8	28,6	< 0,001	< 0,001
HAMD ≥ 25	47,4	40,2	21,7	< 0,001	< 0,02
CGI < 5	51,2	49,9	28,0	< 0,001	0,01
CGI ≥ 5	52,4	47,7	23,1	< 0,001	0,001

der Studie, sowie die Anzahl Remissionen, definiert als eine Verschlechterung auf der HAMD-Skala von ≤ 7 Punkten. Weitere Erhebungen waren die Beurteilung der Prüfarzte mit der Clinical Global Impression Scale (GCI) sowie mit der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), die Selbstbeurteilung mit dem Beck Depression Inventory (BDI), der 36 Punkte umfassenden Short-Form-Gesundheitsbeurteilung (SF-36) sowie die Selbstbeurteilung der Patienten über die Wirksamkeit.

Die Sicherheit und Verträglichkeit des Prüfmedikaments wurde vor und nach der Behandlung mit einer genauen körperlichen Untersuchung, einem EKG sowie umfangreichem Labor überprüft. Bei jeder Visite wurden die Patienten genau über unerwünschte Ereignisse befragt.

Statistische Auswertung

Die Resultate der Studie wurden mit verschiedenen statistischen Methoden überprüft. Dabei wurde auch sichergestellt, dass Nichtresponder frühzeitig erfasst und aus der Studie entfernt werden konnten, damit nicht depressive Patienten unnötig lange eine Plazebobehandlung erhielten.

Resultate

Für die Studie wurden 357 Patienten rekrutiert, deren demografische Daten

und Baseline-Werte genau festgehalten und publiziert wurden. Diese Werte unterschieden sich nicht auf relevante Weise.

Die Studie gibt genaue Auskunft über die Anzahl und Gründe und den Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie. 332 Probanden wurden randomisiert, 293 beendeten die sechswöchige Behandlung, 111 in der Gruppe 600 mg/Tag, 108 in der Gruppe 1200 mg/Tag sowie 74 in der Plazebogruppe.

12 Probanden (600 mg/Tag), beziehungsweise 19 (1200 mg/Tag) und 8 (Plazebo) schieden frühzeitig aus der Studie aus, der Hauptgrund dafür war «Nicht zu den Visiten erschienen» («lost to the follow-up»).

Von 8 Probanden lagen keine Post-Baseline-Resultate vor, und so wurden die Resultate von 119 (600 mg/Tag), 124 (1200 mg/Tag) und 81 (Plazebo) Probanden für das Full Analyse Set (FAS) verwendet. Für die Per-Protokoll-Auswertung wurden nach dem Ausscheiden von 15 (600 mg/Tag), 20 (1200 mg/Tag) und 12 (Plazebo) Patienten, alle wegen erheblicher Protokollverstösse, die Daten der übrig gebliebenen 104 (600 mg/Tag), 104 (1200 mg/Tag) und 69 (Plazebo) Patienten ausgewertet.

Wirksamkeit

Die *Abbildung* gibt Auskunft über den Verlauf der 42-tägigen Behandlung in den drei Studiengruppen.

Die Verminderung der HAMD-Skala-

werte erwies sich nach 42 Therapie-tagen sowohl in der Gruppe 600 mg WS 5570/Tag wie auch in der Gruppe 1200 mg WS 5570/Tag gegenüber Plazebo als signifikant grösser. (Für beide Verumgruppen: $p < 0,001$). Nach 14 Behandlungstagen betrug die Reduktion für alle drei Studiengruppen etwa 4 Punkte. Die signifikante Verminderung trat zwischen dem 14. und dem 42. Behandlungstag ein. Auch die Verminderung innerhalb der einzelnen Gruppen gegenüber der Baseline zeigte signifikante Werte (vgl. *Tabelle 1*).

Zwischen den beiden Verumgruppen, also 600 mg WS 5570/Tag und 1200 mg WS 5570/Tag, konnte kein Unterschied festgestellt werden. Innerhalb der beiden Gruppen verläuft die mittlere Abnahme auf der HAMD-Skala sehr ähnlich: 11,6 beziehungsweise 10,8 Punkte (= 22,0% bzw. 20,9%).

Subgruppenauswertung

Als Subgruppenauswertung wurde die mittlere Verbesserung auf der HAMD-Skala nach 42 Behandlungstagen von Patienten gemacht, die zu Beginn der Studie verschiedenen starke Schweregrade der Depression aufwiesen (vgl. *Tabelle 2*). Es wurden folgende Gruppen eingeteilt: Baseline < 20; Baseline $\geq 20 < 23$; Baseline $\geq 23 < 25$. Weiter wurden die Patienten aufgrund des CGI-Werts in zwei Gruppen eingeteilt (< 5 = moderat oder weniger stark krank; ≥ 5 = merklich oder stärker krank).

Der Johanniskraut-Extrakt WS 5570 erwies sich in allen Gruppen gegenüber Plazebo als überlegen. Da die erfassten Gruppen zum Teil kleine Probandenzahlen aufwiesen, sind die ermittelten p-Werte mit Vorsicht aufzufassen. Weiter konnten in der Wirksamkeit keine demografischen Unterschiede festgestellt werden.

Responderraten

Als Responder wurden die Patienten definiert, bei denen von Behandlungsbeginn bis Studienende eine Verminderung auf der HAMD-Skala von ≥ 50 Prozent festgestellt wurden. In der Studiengruppe 600 mg WS 5570/Tag betrug die Responderrate etwa 70 Prozent, in der Gruppe 1200 mg WS 5570/Tag etwa 61 Prozent sowie in der Plazebogruppe etwa 32 Prozent. Beide Verumgruppen wiesen gegenüber Plazebo eine signifikant höhere Responderrate als Plazebo auf. Die Remissionsraten (≤ 7 Punkte auf der HAMD-Skala) betragen in der Gruppe 600 mg/Tag etwa

33 Prozent, in der Gruppe 1200 mg/Tag etwa 40 Prozent und etwa 12 Prozent in der Placebogruppe.

Auch in allen anderen Beurteilungen erwiesen sich die beiden Verumgruppen gegenüber Placebo als signifikant überlegen:

Bei der Clinical Global Impression Scale (GCI), beim Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), in der Selbstbeurteilung mit dem Beck Depression Inventory (BDI) und der 36 Punkte umfassenden Short-Form-Gesundheitsbeurteilung (SF-36) wurden bei der Beurteilung der Verbesserung nach 42 Therapietagen im Vergleich der beiden Verumgruppen mit der Placebogruppe p-Werte zwischen 0,01 und 0,001 errechnet.

Beim SF-36 bezieht sich die eine Hälfte der Fragen auf die psychische Gesundheit und die andere auf die physische. Die Beurteilung der psychischen Verbesserung erwies sich in den beiden Verumgruppen als doppelt so gross wie in der Placebogruppe. Zwischen den beiden Verumgruppen 600 mg WS 5570/Tag beziehungsweise 1200 mg WS 5570/Tag konnten keine substanzialen Unterschiede festgestellt werden.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Probanden berichteten von insgesamt 121 unerwünschten Ereignissen: 49 in der Gruppe 600 mg/Tag, 50 in der Gruppe 1200 mg/Tag sowie 22 in der Placebogruppe.

Die mit Abstand grösste Gruppe von unerwünschten Ereignissen betraf den Gastrointestinaltrakt.

Die wichtigsten unerwünschte Ereignisse sind in *Tabelle 3* dargestellt:

Während der 42 Behandlungstage traten drei schwere unerwünschte Ereignisse auf, die eine Hospitalisation der Patienten nach sich zogen: 1 unfallbedingter Sehnenriss, zwei in der Gruppe 1200 mg/Tag eintretende Verschlimmerungen der Depression, die der zugrunde liegenden Erkrankung zugeordnet werden konnten.

Als potenziell mit der Behandlung im Zusammenhang stehend wurden 30 unerwünschte Ereignisse in der Gruppe 600 mg WS 5570/Tag, 31 in der Gruppe 1200 mg WS 5570/Tag sowie 13 Ereignisse in der Placebogruppe registriert. Die gastrointestinalen Ereignisse wurden in allen drei Behandlungsgruppen als potenziell mit der Behandlung im Zusammenhang stehend gewertet. Es wurden keine dosisabhängigen Zusammenhänge beobachtet. Andere uner-

Tabelle 3:

Total	600 mg/Tag	1200 mg/Tag	Placebo
Gastrointestinale			
Beschwerden	24	30	13
Infektionen	7	4	2
Nervensystem	6	4	2
Respirationstrakt, Thorax	4	5	2
Haut	4	2	4

wünschte Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang mit der Behandlung nicht ausgeschlossen werden konnte, traten pro Gruppe maximal zweimal auf. In den Verumgruppen wurden zwei Fälle von Metrorrhagie, ein Fall von Menorrhagie sowie je ein Fall von Fotosensibilität und mildem Sonnenbrand beobachtet.

Diskussion und Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie zeigt bei einer sechswöchigen Behandlung von Patienten mit milder bis moderater Major Depression die Überlegenheit des Johanniskraut-Extrakts WS 5570 gegenüber Placebo, sowohl in der Dosierung von 600 mg/Tag wie auch 1200 mg/Tag. In den ersten zwölf Behandlungstagen zeigten sich noch keine signifikanten Unterschiede. Diese traten erst zwischen dem 12. und 42. Behandlungstag auf. Zwischen den beiden Verumgruppen wurden keine wesentlichen Unterschiede festgestellt. Dasselbe Resultat zeigten die Responder- und die Remissionsraten. Die Wirkung von WS 5570 wurde auch mit allen anderen Beurteilungsinstrumenten (GCI, MADRS, BDI sowie SF-36) als signifikant besser als Placebo beurteilt. Potenziell mit der Behandlung in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse traten in 0,007 (600 mg/Tag), 0,007 (1200 mg/Tag) beziehungsweise 0,005 (Placebo) Fällen pro Behandlungstag auf. Die meisten unerwünschten Ereignisse betrafen den Gastrointestinaltrakt, die Menstruation sowie Fotosensibilisierung. Sie können als selten und transient bezeichnet werden.

Im Vergleich mit früheren Studien (4) erwies sich die Dosis von 600 mg WS 5570/Tag als wirksamer als 300 mg WS 5570/Tag. Die Dosis von 1200 mg WS 5570/Tag zeigte gegenüber 600 mg WS 5570/Tag keinen wesentlichen Behandlungsvorteil, wies aber auch nicht mehr unerwünschte Ereignisse auf.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Hypericum-Extrakt WS

5570 in der Dosierung 600 mg/Tag und 1200 mg/Tag gegenüber Placebo in einer sechswöchigen Behandlung von Patienten mit einer milden bis moderaten Major Depression eine signifikant bessere Wirksamkeit aufweist. ■

Anschrift des Autors
Dr. Christoph Bachmann
 Hirschwattstrasse 46
 6003 Luzern
 c.a.bachmann@bluewin.ch

Literaturreferenzen:

- Laakmann G, Dienel A, Kieser M: Clinical significance of hyperforin for the efficacy of Hypericum extracts on depressive disorders of different severities. *Phytomedicine* 1998, 5(6): 435-442.
- 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): 54-59.
- Kalb R, Trautmann-Sponsel RD, Kieser M: Efficacy and tolerability of Hypericum extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. *Pharmacopsychiatry* 2001, 34: 96-103.
- Leclubier 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: 1361-1366.
- 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* 1997, 30: 81-85.
- Schrader E, Meier B, Brattström A: Hypericum treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study. *Hum Psychopharmacol* 1998, 13: 163-169.
- Kasper S, Trautmann-Sponsel RD: St John's wort extract: an effective and well-tolerated anti-depressant. *Primary Care Psychiatry* 2001, 7(1): 39-42.
- Linde K, Knüppel L: Large-scale observational studies of hypericum extracts in patients with depressive disorders - a systematic review. *Phytomedicine* 2005, 12: 148-157.
- Hübner WD, Lande S, Pozuweit H: Hypericum treatment of mild depressions with somatic symptoms. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994, 7(Suppl 1): 12-14.
- Sommer H, Harrer G: Placebo-controlled double-blind study examining the effectiveness of an Hypericum preparation in 105 mildly depressed patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994, 7(Suppl 1): 9-11.
- Szegedi A, Kohlen 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. *Br Med J* 2005, 330: 503-506.