

Bessere Verträglichkeit des Hypericum-extrakts WS 5570 gegenüber SSRI

Resultate einer Neuauswertung von klinischen Studien bei akuten Major Depressions

Der vorliegende Artikel ist eine deutsche Zusammenfassung eines 2010 erschienenen Artikels¹. Die Autoren werten die Verträglichkeit des Johanniskrautextrakts WS 5570 im Vergleich zu Paroxetin, anderen SSRI sowie zu Plazebo bei vier schon publizierten Studien aus. Sie kommen zum Schluss, dass der Hypericum-extrakt eine geringere Inzidenz unerwünschter Ereignisse als die SSRI aufweist.

Christoph Bachmann

Einleitung

Seit in den Neunzigerjahren die selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) zur Behandlung von depressiven Störungen in die Medizin eingeführt wurden, haben sie die erste Generation von Antidepressiva, die trizyklischen Antidepressiva (TZA), wegen

1 Kasper S. et al.: Better tolerability of St. John's wort extract WS 5070 compared to treatment with SSRIs: a reanalyse of data from controlled clinical trials in acute major depression, Intern Clin Psychopharmacol 2010(4); 25: 204–213.

2 In der Schweiz: Hyperiplant® Rx, Schwabe Pharma AG.

deren ausgeprägter anticholinergischer Nebenwirkungen weitgehend abgelöst. Doch auch bei den SSRI treten unangenehme Nebenwirkungen (adverse events, AE) auf. Sie sind zwar nicht durch die anticholinergischen Wirkungen bedingt, werden aber trotzdem als unangenehm empfunden.

Die Wirksamkeit von Extrakten aus *Hypericum perforatum*, dem Johanniskraut, zur Behandlung von Major Depressions wurde mit zahlreichen klinischen Studien dokumentiert (1). Die Beliebtheit des Johanniskrauts mag im sehr günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis begründet sein. Aber auch bei dieser Arzneipflanze können Nebenwirkungen auftreten. Beschrieben wurden Fotosensibilität, Sonnenbrand-artige Hautreaktionen nach Sonnenexposition sowie in seltenen Fällen gastrische Beschwerden, allergische Reaktionen und Unruhe.

Die Studie

Die erwähnte Studie wurde durchgeführt, um die Verträglichkeit und Sicherheit des Johanniskrautextrakts WS 5570 mit Plazebo, Paroxetin und anderen SSRI zu vergleichen. Bei WS 5570 handelt es sich um den Wirkstoff des Präparats Neuroplant® der Firma Dr. Willmar Schwabe, Karlsruhe. Jede Tablette enthält 600 mg *Hypericum-perforatum*-Trockenextrakt (Drogen-Extrakt-Verhältnis [DEV] 3–7:1) mit einer definierten Menge von 3 bis 6 Prozent Hyperforin und 0,1 bis 0,3 Prozent Hypericin.

Es wurden die Daten von drei doppelblinden, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien sowie die Akutphase einer Langzeitstudie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von WS 5570 untersuchte, gepoolt (2–5).

Szegedi et al. (2) verglichen bei Patienten mit moderater oder schwerer Depression (HAMD \geq 22) folgende Behandlungen miteinander:

3 x 300 mg/d WS 5570 oder 1 x 20 mg Paroxetin: 2 Wochen lang, dann, im Fall von ungenügender Wirksamkeit, 3 x 300 oder 3 x 600 mg/d WS 5570 oder 1 x 20 mg oder 1 x 40 mg/d: 4 Wochen lang.

Lecrubier et al. (3) wählten Patienten mit milder bis moderater Depression (HAMD 18–24) aus und verabreichten entweder 900 mg/d WS 5570 oder Plazebo.

Auch Kasper et al. 2006 (4) behandelten Patienten mit milder oder moderater Depression (HAMD \geq 18) und verabreichten ihnen entweder 600 mg/d WS 5570, 1200 mg/d WS 5570 oder Plazebo.

In der Studie von Kasper et al. 2008 (5) wurden Patienten mit ebenfalls milder bis moderater Depression (HAMD \geq 20) ausgewählt, die 900 mg/d WS 5570 erhielten.

Bei allen Studien gehörte ein HAMD Depression Mood \geq 2 zu den Einschlusskriterien.

Für alle vier Studien wurden genaue Ausschlusskriterien definiert und in der Studie beschrieben.

Insgesamt wurden so die Daten von 1661 Patienten ausgewertet, die alle während 6 Wochen behandelt wurden. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde an den Tagen 7, 14, 28 und 42 ermittelt.

Resultate

Von den 1661 Patienten wurden 1264 mit WS 5570 (123: 600 mg/d; 945: 900 mg/d; 127: 1200 mg/d; 69: 1800 mg/d) behandelt. 126 erhielten Paroxetin (68: 20 mg/d; 58: 40 mg/d), und 271 gehörten zur Plazebogruppe der Studien Lecrubier et al. oder Kasper et al. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis (adverse event, AE) erwähnten in den drei Behandlungsgruppen folgende Anzahl Patienten:

WS 5570	368 (31,5%)
Paroxetin	126 (76,2%)
Plazebo	92 (33,9%)

Anzahl Patienten mit AE

Die Risk Ratio zwischen Paroxetin und WS 5570 beträgt 2,42 (95%-KI: 2,13–2,75), diejenige zwischen Plazebo und WS 5570 beträgt 1,09 (95%-KI: 0,90–1,30).

Wobei bei der Risk Ratio eine Zahl > 1 für WS 5570 ein geringeres AE-Risiko bedeutet. Das Risiko in der Paroxetingruppe für ein AE war also 2,4-mal höher als in der WS-5570-Gruppe. Etwa gleich gross war es in der WS-5570- und in der Plazebogruppe.

AE in der WS-5570-Gruppe

Weiter wurden in den vier Studien die folgenden AE ausgewertet, die mindestens 0,5 Prozent der Patienten erwähnt hatten, die mit WS 5570 behandelt wurden.

In der Paroxetingruppe wurden gastrointestinale Beschwerden, Überempfindlichkeit und Zyklusbeschwerden von keinem der Patienten genannt. Bei den anderen AE war die Risk Ratio für die Paroxetingruppe immer viel grösser als für die WS-5570-Gruppen und betrug zwischen 3,76 (Abdominalbeschwerden) und 15,05 (Verstopfung).

In den Plazebogruppen wurden Müdigkeit und Überempfindlichkeit nicht genannt. Bei den AE, die in beiden Gruppen erwähnt wurden, war die Risk Ratio für die Plazebogruppen bei Abdominalbeschwerden (1,31), bei Verstopfung (1,55) und bei Kopfschmerzen beziehungsweise Migräne (2,72) grösser als für die WS-5570-Gruppen. Bei den anderen Beschwerden war die Risk Ratio für die Plazebogruppen kleiner als für die WS-5570-Gruppen und bewegte sich zwischen 0,36 (gastrointestinale Beschwerden) und 0,78 (Vertigo).

Typische AE bei antidepressiven Behandlungen

Weiter wurde auch die Anzahl von AE ausgewertet, die für antidepressive Behandlungen typisch sind. Dazu gehören:

- ◆ Sedation
- ◆ anticholinergische Reaktionen
- ◆ typische SSRI-Reaktionen (Migräne, Kopfschmerzen verstärkt, gastrointestinale Beschwerden, nervöse Beschwerden)
- ◆ sexuelle Dysfunktion
- ◆ Herzrhythmusstörungen
- ◆ Hypotension/Vertigo.

Bei all diesen AE schnitten die WS-5570-Gruppen viel besser ab als die Paroxetingruppe. Sexuelle Dysfunktion wurde in den WS-5570-Gruppen nie genannt. Die Risk Ratio bewegte sich zwischen 2 (Herzrhyth-

Beschwerde	Anzahl	%
Abdominale Beschwerden	32	2,5
Verstopfung	6	0,5
Durchfall	22	1,7
Müdigkeit	14	1,1
Gastrointestinale Beschwerden	13	1,0
Kopfschmerzen, Migräne	12	0,9
Überempfindlichkeit, allergische Dermatitis	6	0,5
Zyklusbeschwerden	8	0,9
Nausea	21	1,7
Vertigo	6	0,5

musstörungen) und 52 (typische SSRI-Symptome). Der Vergleich zwischen den Plazebo- und den WS-5570-Gruppen bei diesen Symptomen sah ähnlich aus wie bei den anderen Symptomen. Herzrhythmusstörungen wurden in den Plazebogruppen nicht genannt. Bei den anderen AE schnitten die Plazebogruppen bei Sedation besser ab als die WS-5570-Gruppen (Risk Ratio 0,23). Bei den anderen AE traten in den WS-5570-Gruppen jedoch weniger Ereignisse auf als in den Plazebogruppen (anticholinergische Reaktionen 1,70; typische SSRI-Symptome 1,48; Hypotension, Vertigo 1,27).

Diskussion

Die Autoren, die sich mit den AE von Johanniskrautextrakten zur Behandlung von Depressionen befasst haben, sind sich einig, dass sich die Rate der AE von Johanniskrautpräparaten etwa auf demselben Niveau befindet wie diejenige von Plazebo. Und diese Rate ist niedriger als diejenige von synthetischen Antidepressiva. Die Resultate der vorliegenden Studie bestätigen diese früher gefundenen Daten. Bemerkenswert für die hier ermittelten Daten ist die Tatsache, dass sich die Inzidenzraten der zehn AE, die von den Patienten der WS-5570-Gruppen genannt wurden, nicht relevant von denjenigen unterschieden, die von den Patienten der Plazebogruppen genannt wurden.

Die vorliegende Studie zeigt, dass WS 5570 im Gegensatz zu Paroxetin oder anderen SSRI keinen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten hat und ebenso keine sedative Wirkung aufweist. Auch andere typische und häufig auftretende AE von SSRI, wie anticholinergische Reaktionen, Hypotension, Vertigo, führten bei WS 5570 nicht zu einem vermehrten Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden wie Diarrhö, Nausea und Erbrechen. Weiter

wurden auch keine sexuellen Dysfunktionen oder Gewichtszunahmen beobachtet. Schulz (6) hat für Therapien mit Johanniskraut eine etwa zehnmal geringere Rate an AE als andere Autoren (7) für Therapien mit SSRI errechnet. Dies stimmt mit der vorliegenden Studie überein. Hier wurden für Paroxetin bei 5 von 7 AE eine 10- und 38-mal höhere Rate errechnet als für WS 5570.

Vor Kurzem wurde über eine mögliche Induktion von Zytochrom P 450 durch Hypericum-Extrakte berichtet. Das Design der vier hier ausgewerteten Studien garantiert mit einem 95%-KI, dass bei den 1264 Patienten ein AE erfasst wird, das mit einer Inzidenz von 0,24 Prozent auftritt. In keiner der vier Studien wurde aber über ein solches AE berichtet, was für ihr seltenes Auftreten spricht. Diskussionen über solche mögliche Interaktionen von Hypericum-Extrakten mit anderen Arzneimitteln sollten also vor dem Hintergrund der verschiedenen möglichen Interaktionen stattfinden, die alle anderen Antidepressiva mit anderen Arzneimitteln eingehen können.

Zusammenfassung

Die vorliegende Auswertung von vier Studien zeigte keine für WS 5570 typische Nebenwirkung. Die Inzidenzrate von AE erwies sich als substantiell niedriger, als dies bei Paroxetin und anderen SSRI der Fall ist. WS 5570 spricht nicht nur für eine gute Compliance, sondern beeinträchtigt auch nicht die Lebensqualität der Patienten durch Behinderung bei Alltagsverrichtungen wie Autofahren, eine Maschine bedienen und hat auch keinen Einfluss auf die Sexualfunktionen und so weiter. ◆

Anschrift des Verfassers:
Dr. Christoph Bachmann
 Hirschmattstrasse 46
 6003 Luzern
 c.a.bachmann@bluewin.ch

Literaturreferenzen:

1. Linde K., Berner M.M., Kriston L.: St John's wort for major depression, *Cochrane Database Syst Rev* 2008 4: CD00044B.
2. 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, *BMJ* 2005; 330: 503–506.
3. 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: 1351–1366.
4. Kasper S., Anghelescu I., 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, multicenter trial, *BMC Med* 4: 14.
5. Kasper S., Volz H.P., Möller H.J., Dienel A., Kieser M.: Continuation and long-term maintenance treatment with Hypericum extract WS 5570 after recovery from an acute episode of moderate depression – a double-blind, randomized, placebo controlled longterm trial, *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 83–813.
6. Schulz V.: Safety of St. John's wort extract compared to synthetic antidepressants, *Phytomedicine* 2006; 13: 199–204.
7. Grimsley S.R., Jann M.W.: Paroxetine, sertraline, and fluoxetine; new selective serotonin reuptake inhibitors, *Clin Pharm* 1992; 11: 930–957.