

Johanniskraut bei depressiven Störungen

Eine Alternative bei leichter bis mittelschwerer Erkrankung*

CHRISTIAN VANONI

Viele Patienten sind gegenüber einer Behandlung mit Psychopharmaka skeptisch eingestellt und bevorzugen pflanzliche Therapien. Im Folgenden wird der Stellenwert von Johanniskraut-Extrakten bei depressiven Störungen diskutiert.

Einleitung

Viele Patienten bevorzugen pflanzliche Therapien, häufig in der Vorstellung, dass so genannt «natürliche, biologische» Produkte unbedenklicher in der Anwendung sind als synthetisch hergestellte Präparate. Pflanzliche Antidepressiva gehören heute zu den am häufigsten verwendeten und verschriebenen Heilpflanzenprodukten. Vor allem die Johanniskraut-Präparate sind die wissenschaftlich am besten erforschten pflanzlichen Präparate, die auf dem Markt erhältlich sind. Dennoch ist in der Schulmedizin ihr Stellenwert noch immer kontroversen Meinungen ausgesetzt. Nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass viele

Studien mit diesem Präparat in der Vergangenheit methodologisch mangelhaft waren und die Resultate eine evidenzbasierte Medizin nicht überzeugen konnten. Mehrere veröffentlichte Mitteilungen über unerwünschte Folgen der Behandlung mit Johanniskraut-Extrakten in Kombination mit anderen Medikamenten haben die Ärzteschaft noch zusätzlich verunsichert und die Unbedenklichkeit pflanzlicher Produkte in Frage gestellt (1).

Johanniskraut – geschichtlicher Überblick

Bereits Dioskurides hat Johanniskraut und seine heilenden Eigenschaften beschrieben. In der Folge wird es vor allem als Heilmittel «gegen Hexen und Geister» angepriesen. 1525 berichtet Paracelsus über die Behandlung von «Melancholie und Übererregbarkeit» mit Johanniskraut. Noch 1988 werden in «Heilpflanzen» dem Johanniskraut «wundheilende, energispendende, schmerzstillende, blutreinigende, bluterfrischende, zusammenziehende, nervenstärkende, beruhigende und krampflösende Eigenschaften» attestiert. Seit 1980 wird Johanniskraut in klinischen Studien wissenschaftlich auf antidepressive Eigenschaften hin untersucht. Unter den entsprechenden Phytopharmaka ist der Johanniskraut-Spezialextrakt LI 160 zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Depression wissenschaftlich und klinisch am umfangreichsten dokumentiert. Es ist aber zu erwähnen, dass auch für andere Johanniskraut-Extrakte, deren Zusammensetzung im Vergleich zum geprüften Extakt einen unterschiedlichen Gehalt an Hyperforin, Hypericinen, Flavonoiden et cetera aufweisen, ebenfalls kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen (Tabelle, s. Seite 436). Ob eines der Präparate hinsichtlich der kli-

Merk-sätze (1)

- Klinische Studien zeigen insgesamt eine konsistente Überlegenheit von Johanniskraut-Extrakten gegenüber Placebo und eine mit den Erfolgsraten der übrigen Antidepressiva vergleichbare Wirksamkeit bei leichten bis mittelschweren Depressionen.
- Johanniskraut-Präparate zeichnen sich im Vergleich zu anderen Antidepressiva durch eine geringe Anzahl von Therapieabbrüchen und eine niedrige Rate unerwünschter Effekte aus.

nischen Wirksamkeit überlegen ist, lässt sich mangels direkter Vergleichsstudien nicht sagen. Allgemein darf gesagt werden, dass nur hoch dosierte Johanniskraut-Präparate mit genügend Wirkstoffgehalt angewendet werden sollten. So ist eine Tagesdosis von 900 mg Johanniskraut-Spezialextrakt mit einem Gehalt von 2000 bis 3000 µg Gesamt-Hypericin zu empfehlen, um eine deutliche antidepressive Wirkung zu erzielen.

Popularität von Phytopharmaka

Eine Umfrage aus dem Allensbacher Archiv zeigt anhand einer Umfrage in der Bevölkerung 1997, dass 80 Prozent der Befragten die Nebenwirkungsrate von Phytopharmaka als gering erachten, was im Vergleich zu chemisch definierten Präparaten mit 13 Prozent auf eine erhebliche

* Nach einem Vortrag gehalten anlässlich der 4. Davoser Tage, 18.–20. März 2004.

Johanniskraut bei depressiven Störungen

Popularität und Bereitschaft zur Einnahme von Phytopharmaka hinweist. Die gleiche Arbeit zeigt, dass rund 60 bis 80 Prozent der Befragten Anwender von Phytopharmaka sind, unabhängig von Geschlecht, Schulbildung und Alter. Phytotherapie ist eine beliebte und vom Arzt in allen Belangen ernst zu nehmende medikamentöse Therapie.

Vermuteter antidepressiver Wirkmechanismus von Johanniskraut

Hypericum-Extrakte sind Wirkstoffgemische, welche sich je nach Extraktions-

verfahren anders zusammensetzen, weswegen sich die verschiedenen Johanniskraut-Präparate in der Wirkung unterscheiden können. Man nimmt an, dass Hypericum-Extrakte eine Monoamin-Wiederaufnahmehemmung (NA, 5HT, DA) bewirken. Sie verändern offensichtlich den Na⁺- und Ca⁺⁺-Austausch durch neuronale Membranen. Die Änderung des Na⁺- und Ca⁺⁺-Gradienten der Membran bewirkt einerseits die Blockade des Rücktransportprozesses und andererseits die vermehrte Freisetzung von Transmittern (Exozytose) aus den Nervenendigungen in den synaptischen Spalt. Man nimmt an, dass andere Transmitter wie GABA, L-Aspartat, L-Glutamat, welche

die neuronale Exzitabilität und intersynaptische Signalübertragung regulieren, ebenfalls am Wirkmechanismus beteiligt sind. Einige weitere, experimentell nachgewiesene Wirkungen von Hypericum-Extrakten auf neuronale Strukturen und Prozesse, die klinisch relevant sein können, sind die Modulation von Ligand (NMDA, AMPA)-gebundenen Ionenkanälen, die Mobilisierung von intrazellulärem Ca⁺⁺ und die Blockade von exzessivem Ca⁺⁺-Influx sowie eine Aktivierung von signalregulierender Proteinkinase – der Schlüsselkomponente in der Regulation der Genexpression. Auch eine Modulation der Zytokin(Interleukin-6)-Expression wird diskutiert. Es kann somit gesagt werden, dass sich der antidepressive Effekt von Hypericum-Extrakten von konventionellen Antidepressiva durch teilweise andere, allerdings noch nicht völlig verstandene Wirkmechanismen differenziert. Die Erforschung der Wirkmechanismen von Hypericum-Extrakten und die Identifizierung von Hyperforin als eines der aktiven Wirkprinzipien hat eine rationale Grundlage für ihre therapeutische Anwendung in der Depression ergeben. Aufgrund der vielfältigen Wirkungen von Hypericum-Extrakten auf neuro-

Merk-sätze (2)

- Das Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich von den Nebenwirkungsprofilen chemisch definierter Antidepressiva. So fehlen jegliche kardiotoxischen und kardiovaskulären Effekte. Anticholinerge Effekte, Sexualstörungen und Gewichtszunahme treten kaum auf. Johanniskraut-Extrakte zeigen auch bei Überdosierung keine systemische Toxizität. Das Risiko der Fototoxizität in den üblichen therapeutischen Dosen ist gering.
- Arzneimittelinteraktionen können in Kombination mit anderen Medikamenten auftreten, welche vom Leberenzym CYP-3A4 abgebaut werden. Der therapeutische Effekt der Komedikation kann vermindert werden, wodurch ernst zu nehmende Probleme auftreten können.
- Das Interaktionspotenzial ist aber nicht spezifisch oder typisch für Johanniskraut-Extrakte, sondern charakteristisch unter anderem für viele Psychopharmaka.

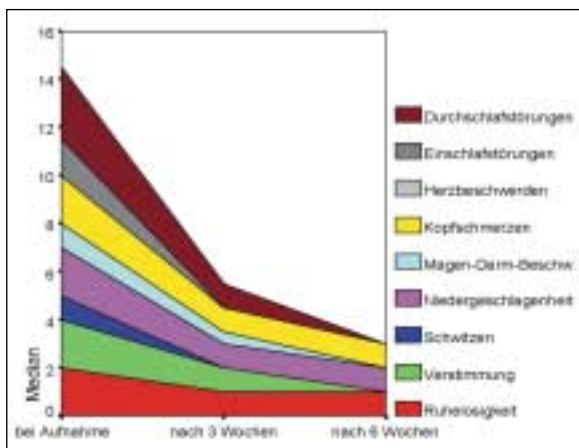


Abbildung 1: Kumulative Darstellung der Mediane des Schweregrades (Skala 0–3) der einzelnen Symptome nach drei und sechs Wochen Therapie (Herzbeschwerden erscheinen nicht in der Abbildung, da der Median zu allen Zeitpunkten 0 betrug).

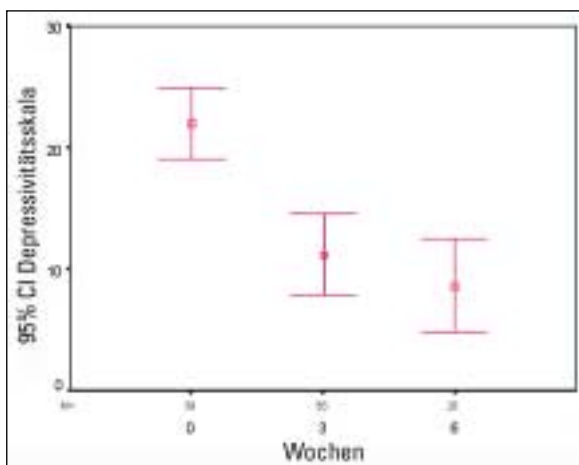


Abbildung 2: Mittelwert und 95%-Vertrauensintervalle des Gesamtscores der Depressivitätsskala (von Zerssen) nach drei und sechs Wochen Therapie.

nale Prozesse und Hirnstrukturen haben diese möglicherweise andere, nicht nur antidepressive, therapeutische Eigenschaften.

Therapeutische Effizienz

Die Ergebnisse einer eigenen Anwendungsbeobachtung* aus einer Allgemeinpraxis (2) werden durch zahlreiche kontrollierte Studien bestätigt, welche eine gute Wirksamkeit des Johanniskraut-Extraktes LI 160 bei leichten und mittelschweren Depressionen belegen. Es traten wenig Nebenwirkungen auf und die

Johanniskraut bei depressiven Störungen

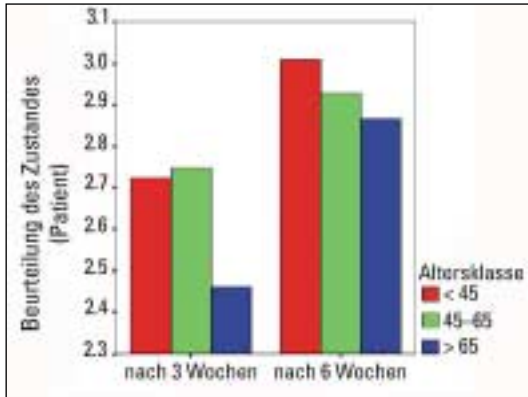


Abbildung 3: Einfluss des Alters auf den Zustand der depressiven Verstimmung der Patienten im Verlauf der Therapie.

Patientencompliance war gut. So nahmen nach sechs Wochen noch zwei Drittel der Patienten ihre Medikamente ein. Dies ist im Vergleich mit epidemiologischen Studien, die zeigen, dass nach vier Wochen bereits zwei Drittel der Patienten ihre Psychopharmaka nicht mehr einnehmen, ein sehr gutes Resultat. Der Schweregrad (Skala 0–3) nahm bei allen Symptomen im Verlauf der Therapie ab. Eine kumulative Darstellung der Mediane der einzelnen Symptome zeigt, dass die Besserung in den ersten drei Wochen am stärksten ausfiel. Während nach sechs Wochen bei den Symptomen Kopfschmerzen, Niedergeschlagenheit und Ruhelosigkeit keine zusätzliche Verbesserung mehr erfolgte, konnte eine weitere Verminderung der Symptome Verstimmung, Schwitzen, Magen-Darm-Beschwerden, Herzbeschwerden Ein- und Durchschlafstörungen beobachtet werden (Abbildung 1). Der Mittelwert des Gesamtscores der Depressivitätsskala (von Zerssen) war nach drei Wochen von 22,0 auf 11,1 gesunken, und nach sechs Wochen auf 8,6 (Abbildung 2). Die 95-Prozent-Vertrauensintervalle zu Beginn der Therapie und nach drei Wochen sind nicht überlappend und deuten darauf hin, dass die Änderung in den ersten drei Wochen bereits statistisch signifikant ist ($p < 0,05$). Die Altersklasse der über 60-Jährigen zeigte erst nach sechs Wochen Behandlung ein deutliches Ansprechen (Abbildung 3). Dieses Phänomen eines späten Wirkungseintrittes ist bei älteren Leuten

auch unter anderer Medikation zu beobachten.

So dürfen Hypericum-Extrakte, welche die wissenschaftlichen Kriterien der Wirksamkeit erfüllen, unter Berücksichtigung allgemeiner pharmakologischer Grundsätze bei leichten und mittelschweren Depressionen aufgrund der wissenschaftlichen Dokumentation und der klinischen Erfahrung als wirksam erachtet werden.

Nebenwirkungsprofil

Das Nebenwirkungsprofil von Hypericum-Extrakten unterscheidet sich von den Nebenwirkungsprofilen sowohl der klassischen Trizyklika als auch der neueren Antidepressiva. So fehlen jegliche kardiotoxischen und kardiovaskulären Effekte. Anticholinerge Effekte (Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Sedation), Sexualstörungen und Gewichtszunahme

treten kaum auf. Johanniskraut-Extrakte zeigen auch bei Überdosierung keine systemische Toxizität. Das Risiko der Fototoxizität in den üblichen therapeutischen Dosen ist gering.

Interaktionen

Relative Risiken hat eine Therapie mit Johanniskraut-Extrakten vor allem in der Selbstmedikation und in einer unbeaufsichtigten Kombination mit anderen Medikamenten, welche von CYP-3A4 – einem Enzym aus der oxidativen P-450-Leberenzym-Familie – abgebaut werden. Die Metabolisierung von rund 50 Prozent aller Medikamente läuft über dieses Enzymsystem ab. Es besteht ein potenzielles Problem, das besonders bei Langzeiteinnahme relevant werden kann und bei jeder Verordnung beachtet werden sollte. Deswegen muss vor der Verordnung eines Hypericum-Extraktes durch den Arzt eine saubere Medikamentenanamnese erhoben werden. Eine eventuelle Verschrei-

Tabelle: **Auswahl an handelsüblichen Johanniskraut-Präparaten in der Schweiz**

Handelsname	Handelsform	Firma/Vertrieb	Tägliche Dosierung	Kassenzulässig
Hyperforce®	Tabl. 40–74 mg	Bioforce AG	3 x 1 Tabl.	Nein
HyperMed®	Tabl. 40–74 mg	Bioforce AG	3 x 1 Tabl.	Ja
Hyperiplant®	Filmtabl. 300 mg	Schwabe Pharma AG	2–3 x 1 Tabl.	Ja
Hyperval®	Drag. 250 mg	Novartis Consumer Health	2 x 1 Drag.	Ja
Jarsin® 300	Drag. 300 mg	Medichemie Bioline AG	3 x 1 Drag.	Ja
Lucilium® 425 eco natura	Kaps. 425 mg	Ecosol AG	1–2 x 1 Kaps.	Ja
ReBalance®	Drag. 250 mg	Zeller Medical AG	2 x 1 Drag.	Ja
Remotiv®	Drag. 250 mg	Max Zeller Söhne AG	2 x 1 Drag.	Nein
Solevita® 425	Kaps. 425 mg	Permamed AG	1–2 x 1 Kaps.	Ja

Johanniskraut bei depressiven Störungen

bung soll pharmakologischen Grundsätzen, welche auch für chemisch definierte Präparate gelten, entsprechen. Dosisanpassungen einer Komedikation können zu Beginn und bei Beendigung der Hypericum-Therapie erforderlich werden. Generell wird der therapeutische Effekt der Komedikation, aufgrund einer Induktion des CYP-3A4, durch Hypericum-Extrakte vermindert. Dies betrifft unter anderem Ciclosporin, Antikoagulanzen, Indinavir, Irinotecan, Östrogene und Psychopharmaka. Als absolut kontraindiziert gilt zurzeit die Kombination von Johanniskraut-Präparaten mit Ciclosporin (Immunsuppressivum) und Indinavir (HIV-Proteasehemmer). Die Kombination mit niedrig dosierten Östrogenpräparaten (Mikropille: Ethinylestradiol $\leq 30 \mu\text{g}$) kann zu Zwischenblutungen führen. Der antikonzeptionelle Effekt der Anti-Baby-Pille dürfte aber nicht betroffen sein, womit sich ein Absetzen des Präparates nach Absprache mit der Patientin nicht unbedingt aufdrängt. Bei der Komedikation mit Digoxin, Antikonvulsiva, Theophyllin, Chemotherapeutika, Methadon et cetera empfehlen sich Plasmaspiegel-Kontrollen. Bei antikoagulierten Patienten muss die Prothrombin-Zeit entsprechend engmaschig kontrolliert werden. Bei der Anwendung von Johanniskraut-Präparaten in Kombination mit anderen Psychopharmaka sollen

auch vermehrt auftretende Nebenwirkungen beobachtet werden. Durch ein gezieltes Patientenmanagement sowie entsprechende Information und Beratung bei Risikopatienten können Interaktionsprobleme grundsätzlich vermieden werden. Hypericum-Extrakte dürfen unter Beachtung der Regeln der Schulmedizin als unkritisch in der Anwendung, wirksam und bei den Patienten als beliebt angesehen werden.

Fazit

Pflanzliche Antidepressiva auf der Basis von standardisierten Johanniskraut-Extrakten gehören zu den wissenschaftlich am besten erforschten pflanzlichen Präparaten und zu den am häufigsten verwendeten und verschriebenen Heilpflanzenprodukten.

Nach dem heutigen Stand des Wissens und der Evidenz für klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit können die standardisierten Johanniskraut-Extrakte insgesamt als kostengünstige Antidepressiva für leichte bis mittelschwere Depressionen mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis bezeichnet werden. Sie haben in der Behandlung von leichten bis mittelschweren Depressionen in der Praxis ihren Stellenwert als Alternative zu synthetischen Antidepressiva (3, 4). ●

1. Delini-Stula A., Lorenz J., Holsboer-Trachsler E.: *Pflanzliche Antidepressiva – Der aktuelle Stand des Wissens*. Schweiz Med Forum 2, 48: 1146–54, 2002.

2. Vanoni Ch. und Holsboer-Trachsler E.: *Die antidepressive Wirksamkeit des Johanniskrautextraktes LI 160. Eine Anwendungsbeobachtung in einer Allgemeinpraxis*. Ars Medici, Heft 5, 277–281, 2000.

3. Holsboer-Trachsler E. und Vanoni Ch.: *Depression & Schlafstörung in der Allgemeinpraxis*, 2. Auflage 1999, Verlag MCG, Medical Congress GmbH.

4. Holsboer-Trachsler E. und Vanoni Ch.: *Depression in der Praxis*, 1. Auflage 2003, Socio-medico Verlag GmbH.

Weiterführende Literatur auf Anfrage beim Verfasser.

Dr. med. Christian Vanoni
Allgemeine Medizin FMH
Postfach
4013 Basel

E-Mail: christian.vanoni@unibas.ch

Interessenkonflikte: * Die Studie wurde von der Firma Medichemie finanziell unterstützt.