

Pflanzliches Kombinationspräparat gegen psychische Beschwerden

Verschiedene Studien belegen die Wirksamkeit

Das Verschreiben von Benzodiazepinen, Antidepressiva und anderen Psychopharmaka bei psychischen Beschwerden wie somatoformen Störungen gehört zum Therapiealltag, auch in der Allgemeinpraxis. Es ist aber zu wenig bekannt, dass es auch pflanzliche Präparate gibt, deren Wirksamkeit bei verschiedenen psychischen Beschwerden gut dokumentiert ist. In der Folge wird das pflanzliche Kombinationspräparat Ze 185 vorgestellt.

Christoph Bachmann

Das Präparat

Der Pflanzenextrakt Ze 185 ist ein Kombinationspräparat aus Pestwurz, Passionsblume, Baldrian und Melisse (vgl. *Kasten*). Sowohl die Wirksamkeit als Sedativum als auch die Wirksamkeit von Baldrianextrakt bei psychosomatischen Störungen, ebenso in Kombination mit Melisse oder Passionsblume, ist dokumentiert (1).

Die Wirksamkeit des Pflanzenextrakts Ze 185 bei psychischen Störungen wurde mit mehreren klinischen Studien überprüft. In der Folge werden diese Studien zusammengefasst.

Situative Zustandsangst

Im Jahr 2000 erschien eine Doppelblindstudie, die die Wirksamkeit von Ze 185 in Bezug auf Angst und kognitiver Leistungsfähigkeit in einer Prüfungssituation (2) untersuchte. Dabei wurden bei 36 Probanden in einer Phase situativer Angst die kognitive Leistung und die subjektive Befindlichkeit vor und nach einer sieben- bis zehntägigen Behandlung mit Ze 185 oder mit Placebo ermittelt. Je 18 Probanden wurden entweder in die Verum- oder in die Placebogruppe randomisiert und nahmen entweder dreimal täglich 1 Dragee Ze 185 oder ein identisch aussehendes Placebo ein. Zur Überprüfung grundlegender kognitiver Leistungen unter Prüfungssituation sowie der subjektiven Wahrnehmung der eigenen Befindlichkeit wurden verschiedene computergestützte Tests durchgeführt, die von den Probanden hohe Konzentration und Aufmerksamkeit verlangten. Diese wurden von den Teilnehmenden als anstrengend empfunden. Folgende Tests zur Erfassung kognitiver Leistungen kamen zum Einsatz:

- ◆ Backward Digit Span (BDS)
- ◆ Verbal Span (VS)
- ◆ Star Counting Test (SCT)
- ◆ Spatial Working Memory (SWM).

Weiter wurden Angaben über die emotionale Befindlichkeit der Probanden, vor allem Angst, und die Selbstbeurteilung in Bezug auf das persönliche Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit gewonnen. Dafür wurden folgende Verfahren eingesetzt:

- ◆ NEO-FFI (NEO-Fünf-Faktoren-Inventar nach Costa & McCrae in der deutschen Fassung von Borkenau und Ostendorf, 1993)
- ◆ BFW/E (Berner Fragebogen zum Wohlbefinden für Erwachsene nach Grob et al., 1991 bzw. Grob 1995).

Bei dieser Befindlichkeitsabklärung wurde der Fokus auf die Angst gesetzt: Es ging um die Zustandsangst (state anxiety) und um die Trait Anxiety, um Angst als Wesensmerkmal einer Person. Dafür wurde das STAI, das State-Trait-Angst-Inventar, verwendet.

Resultate

Beim Vergleich zwischen der Placebogruppe und der Ze-185-Gruppe wurden folgende Resultate ermittelt:

- ◆ Bei keiner der erhobenen kognitiven Leistungen liessen sich signifikante Unterschiede feststellen.
- ◆ Bei beiden Gruppen wurde ein hochsignifikanter Zeiteffekt beobachtet, der sich durch eine Verbesserung der Leistung bei Wiederholung des Tests zeigte. Es zeigte sich auch kein signifikanter Wechselwirkungseffekt bei Gruppe x Zeit, das heisst, dass die Gruppenzugehörigkeit keinen unterschiedlichen Ein-

Kasten:

Zusammensetzung von Ze 185

90 mg Petasitidis rhizomatis extractum ethanolicum siccum DER: 7–14:1
 90 mg Passiflorae extractum ethanolicum siccum DER: 3–6:1
 90 mg Valerianae extractum methanolicum siccum DER: 4–6:1
 60 mg Melissa extractum ethanolicum siccum DER: 2,5–3,9 60

fluss auf die kognitiven Leistungen hatte.

Die erhobene subjektive Befindlichkeit brachte folgende Resultate:

- ◆ beim NEO-FFI zeigte sich ein signifikanter Gruppeneffekt
- ◆ ein signifikanter Zeiteffekt trat beim BEO-FFI sowie beim BFW/E auf
- ◆ ein signifikanter Wechselwirkungseffekt zeigte sich bei Gruppe x Zeit.

Zusammenfassung

Die Resultate zeigen, dass die Einnahme des pflanzlichen Kombinationspräparats keine, insbesondere auch keine negativen, Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden ausübt. Hingegen führt das Präparat zu einer Angstreduktion und einer höheren emotionalen Stabilität.

Psychovegetative Beschwerden

Die klinische und neurophysiologische Wirksamkeit des pflanzlichen Extrakts Ze 185 wurde an Patienten mit psychovegetativen Beschwerden im Vergleich zu Oxazepam untersucht (3).

Studiendesign

Dabei handelt es sich um eine offene, kontrollierte, randomisierte Pilotstudie mit 24 Probanden (15 Frauen, 9 Männer) im Alter von 18 bis 65 Jahren mit psychosomatischen oder psychovegetativen Beschwerden. Zu den Einschlusskriterien gehörten neben dem klinischen Beschwerdebild und den anamnestischen Angaben ein Scorewert von > 40 auf der Self-Rating-Depression-Skala (SDS) beziehungsweise von > 45 auf der Self-Rating-Anxiety-Skala (SAS) be-

ziehungsweise einen entsprechenden Wert auf der Clinical-Global-Impression-Skala (CGI 1). Weiter wurden genau dokumentierte Ausschlusskriterien definiert (vgl. *Tabelle 1*).

Nach der Randomisierung erhielten die Probanden während 20 Tagen entweder dreimal täglich ein Dragee Ze 185 oder zweimal täglich 10 mg Oxazepam.

Vegetative Parameter

Verschiedene vegetative Parameter (EMG, Pulsfrequenz, Pulsamplitude, Atemfrequenz und Atemamplitude) wurden polygrafisch im Ruhezustand, während einer Stressankündigung, während des Reizstresses und während einer Erholungsphase sowie nach dem Stressreiz gemessen. Ebenso wurde vor dem Reizstress ein quantitatives EEG aufgezeichnet.

Resultate

Von den je 12 Probanden pro Gruppe konnten nach der 20-tägigen Behandlung die Werte aller 12 Ze-185-Probanden ausgewertet werden. In der Oxazepamgruppe gab es zwei nebenwirkungsbedingte Drop-outs. Bei der vegetativen Polygrafie gab es ein technisch bedingtes Drop-out. So konnten in der Oxazepamgruppe die Werte von 9 Probanden ausgewertet werden.

SDS: Die Verbesserung in Prozent betrug in der Ze-185-Gruppe 13,67 (p = 0,06) und in der Oxazepamgruppe 8,36 (p = 0,10). Für Ze 185 bedeutet das eine knapp nicht signifikante Verbesserung, während für die Oxazepamgruppe keine eigentliche Verbesserung festgestellt werden konnte.

SAS: Für Ze 185 wurde eine Verbesserung von 14,52 (p = 0,04), für Oxazepam von 6,55 (p = 0,51) ermittelt. Die Verbesserung für Ze 185 war signifikant, diejenige von Oxazepam knapp nicht signifikant.

CGI 1: Aus der Sicht der Prüfarzte veränderte sich der CGI 1 in der Ze-185-Gruppe hochsignifikant von 5,8 auf 3,5 (p = 0,002). In der Oxazepamgruppe hingegen konnten sie keine signifikante Verbesserung feststellen. Der Wert veränderte sich von 6,2 auf 4,6 (p = 0,07).

Vegetative Parameter: Die gemessenen vegetativen Parameter veränderten sich vor und nach der 20-tägigen Therapie nicht signifikant.

Stressreaktionstest: Die vegetativen Parameter zeigten beim Stressreaktionstest während der Entspannungs- und der Reizankündigungsphase nur geringfügige Veränderungen. Jedoch konnten deutliche Zeichen einer gesteigerten sympathischen Aktivierung während des Stressreizes gemessen werden. In der Erholungsphase fielen die Veränderungen wieder geringer aus, ohne jedoch wieder die Ausgangswerte zu erreichen. In der Ze-185-Gruppe konnte gegenüber der Oxazepamgruppe eine stärkere Reduktion des Sympathikotonus festgestellt werden.

Atemfrequenz: Die Behandlung mit Ze 185 führte im Gegensatz zu Oxazepam in allen Phasen des Stressreaktionstests zu einer geringeren Atemfrequenz als ohne Behandlung.

EDA: In beiden Behandlungsgruppen kam es nach der Behandlung zu einer Abnahme der elektrodermalen Aktivität, in der Ze-185-Gruppe ausgeprägter als in der Oxazepamgruppe. Auch bei den Parametern Pulsamplitude, Pulsfrequenz, Hauttemperatur, EMG und quantitatives EEG konnten für die Ze-185-Gruppe Oxazepamwerte gemessen werden, die für eine bessere Wirksamkeit des pflanzlichen Präparats sprechen.

Unerwünschte Ereignisse

Während der Behandlung mit Ze 185 traten keine unerwünschten Ereignisse auf. In der Oxazepamgruppe gab es zwei behandlungsbedingte Drop-outs. Weiter wurden verschiedene Nebenwirkungen dokumentiert.

Zusammenfassung

Das pflanzliche Kombinationspräparat Ze 185 bewirkt bei Patienten mit psychosomatischen und/oder psychovegetativen Störungen eine therapeutische Wirkung, die

Tabelle 1:

Summenscore der SDS, SAS und CGI vor und nach der Behandlung

Parameter	Ze 185	Oxazepam
SDS		
Baseline	41,7 ± 5,2	47,3 ± 4,5
nach Behandlung	35,8 ± 6,2	43,6 ± 5,3
p	0,06	0,10
SAS		
Baseline	44,3 ± 6,5	44,7 ± 6,4
nach Behandlung	36,9 ± 6,9	41,9 ± 6,1
p	0,04	0,51
CGI 1		
Baseline	5,8 ± 0,4	6,2 ± 0,5
nach Behandlung	3,5 ± 1,2	4,6 ± 1,8
p	0,002	0,07

mit Oxazepam zumindest vergleichbar ist. Um eine sich abzeichnende Überlegenheit von Ze 185 zu belegen, war die Anzahl der Probanden zu gering. Im Gegensatz zu Benzodiazepinen gibt es für Ze 185 jedoch keine zeitliche Begrenzung der Behandlung. Das Nebenwirkungsprofil spricht eindeutig für Ze 185.

Somatoforme Störungen

Die Wirksamkeit von Ze 185 bei somatoformen Störungen wurde in einer 2005 publizierten dreiarmligen Studie untersucht (4). Eine ausführliche Version der Studie wurde 2009 veröffentlicht (5). Dabei stand die Frage im Mittelpunkt, ob auch schon die Dreierkombination aus Baldrian, Melisse und Passionsblume die angstlösende und beruhigende Wirkung ausübt, und ob die zusätzlich verabreichte Pestwurz allenfalls zu einer Wirkungssteigerung führt.

Studiendesign

Diese klinische, prospektive, randomisierte, doppelblinde Plausibilitätsprüfungsstudie wurde im Parallelgruppenvergleich mit 182 Patienten durchgeführt. Diese litten den Einschlusskriterien entsprechend seit mindestens sechs Monaten an somatoformen Störungen gemäss ICD 10 F45.0 oder F45.1. Die Ausschlusskriterien wurden genau festgehalten. Depression und generalisierte Angst gehören zu den Leitsymptomen von somatoformen Störungen, deshalb dienten diese beiden Parameter zur Wirksamkeitsprüfung. Die Ängstlichkeit wurde mit der Visual-Analogue-Skala (VAS) erhoben, die Depression anhand des Beck-Depression-Inventars (BDI).

Die Probanden erhielten während 20 Tagen dreimal täglich 1 Tablette, entweder Ze 185 oder die Dreierkombination aus Ze 185 ohne Pestwurz oder Plazebo.

Die Baseline-Daten wurden zwei Tage vor Therapiebeginn erhoben. Die Probanden notierten in einem Patiententagebuch jeden Abend die primären Zielvariablen, die Intensität der generalisierten Angst und der Depression. Sekundärer Parameter war das Urteil der Patienten über die Wirksamkeit der Therapie. Dies beurteilten sie mit einer 5-Punkte-Skala, wobei 0 = vollständige Besserung und 4 = keine Verbesserung/Verschlechterung bedeuteten.

Resultate

Von den 182 in die Studie aufgenommenen Patienten konnten die Daten von 162 Pa-

Tabelle 2:
Veränderung der Ängstlichkeit und Depression gegenüber Baseline sowie Therapieerfolg

	Baseline		Nach 20 Tagen Therapie			
	n	Wert	Wert	Differenz	p	
Ängstlichkeit						
Ze 185	59	34,2	13,5	20,7	Ze 185 vs. Plazebo: 0,001	
Dreierkombination	49	35,9	19,7	16,2	Komb. vs. Plazebo: 0,007	
Plazebo	54	29,5	28,6	0,9	Ze 185 vs. Komb.: 0,024	
Depression						
Ze 185	59	12,6	5,6	7	Ze 185 vs. Plazebo: 0,0001	
Dreierkombination	49	15,1	10,5	4,6	Komb. vs. Plazebo: 0,019	
Plazebo	54	11,9	11,3	0,6	Ze 185 vs. Komb.: 0,012	
Therapieerfolg						
		0	1	2	3	4
Ze 185	59	5	24	7	13	10
Dreierkombination	49	3	4	10	17	15
Plazebo	53	0	1	4	10	38

p-Wert: Ze 185 vs. Plazebo: 0,001; Kombination vs. Plazebo: 0,001; Ze 185 vs. Kombination: 0,002.

Tabelle 3:

	Ze 185 (%)	Dreierkombination (%)	Plazebo (%)	Total (%)
Ängstlichkeit	42 (71,2)	18 (36,7)	9 (16,7)	69 (42,6)
Depression	33 (55,9)	17 (28,8)	7 (13,0)	57 (35,2)

tienten ausgewertet werden. Alle Drop-outs wurden genau dokumentiert. Bei beiden Zielparametern waren sowohl Ze 185 als auch die Dreierkombination aus Ze 185 ohne Pestwurzextrakt Plazebo gegenüber überlegen. Aber auch Ze 185 zeigte sich der Dreierkombination gegenüber überlegen (vgl. *Tabelle 2*).

Responder

Als Responder wurden die Probanden definiert, bei denen sich die Werte gegenüber Baseline um mindestens 25 Prozent verbessert hatten. Die Responderraten sind in *Tabelle 3* ersichtlich.

Die hohe Responderrate bei Plazebo ist für diese Indikation üblich.

Zusammenfassung

Sowohl bei den primären Zielparametern als auch beim sekundären Parameter war Ze 185 gegenüber Plazebo und auch gegenüber der Dreierkombination Ze 185 ohne Pestwurzextrakt überlegen. Das bedeutet, dass der Zusatz von Pestwurzextrakt zur

Dreierkombination einen zusätzlichen, klinisch relevanten Nutzen bewirkt. Auch bei den Responderraten zeigte sich die oben beschriebene Überlegenheit.

Zusammenfassung der Studien

Die drei besprochenen klinischen Studien dokumentieren die Wirksamkeit des pflanzlichen Kombinationspräparats Ze 185 bei situativer Zustandsangst, bei psychovegetativen Beschwerden sowie bei somatoformen Störungen. Bei den psychovegetativen Störungen zeigte sich Ze 185 gleichwertig mit Oxazepam und in Bezug auf die Nebenwirkungen als überlegen. Weiter ist Ze 185 bei der Behandlung von somatoformen Störungen der Dreierkombination Ze 185 ohne Pestwurzextrakt überlegen. Ze 185 zeichnet sich durch eine ausgezeichnete Verträglichkeit aus. ♦

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

Literaturreferenzen:

1. Maisenbacher J., Podzuweit H.: Baldrian und Melisse – milde Psychopharmaka, Therapiewoche 1992; 42: 2140–2144.
2. Steiner G., Opwis K.: Wirkung von Relax® auf Angst und kognitive Leistungsfähigkeit, ARS MEDICI 2000(25/26): 1562–1567.
3. Schellenberg R., Sauer S, Brattström A.: Pflanzlicher Tagerstranquillizer Ze 185 und Oxazepam im klinischen und neurophysiologischen Vergleich bei Patienten mit psychovegetativen Beschwerden, Zeitschrift für Phytotherapie 2004; 25: 289–295.
4. Saller R., Koetter U., Brattström A.: Eine fixe Kombination von Pflanzenextrakten (Ze 185) bei somatoformen Störungen, ARS MEDICI 2005(21): 985–988.
5. Melzer J., Schrader E., Brattström A., Schellenberg R., Saller R.: Fixed Herbal Drug Combination With and Without Butterbur (Ze 185) for the Treatment of Patients with Somatoform Disorders: Randomized, Placebo-controlled Pharmacological Trial, DOI: 10.1002/ptr.2771.

Redaktioneller Kommentar

Hand aufs Herz: Wie schnell verschreibt man heute einem Patienten mit vegetativen Beschwerden, somatoformen Störungen oder mit einem generell ängstlichen Auftreten Benzodiazepine, synthetische Antidepressiva oder ähnliche Psychopharmaka? Oft, vielleicht zu oft! Nun ja, die Patienten erwarten ja sehr häufig eine medikamentöse Hilfe. Aber müssen es wirklich immer Benzodiazepine mit ihrem bekannten Abhängigkeitspotenzial oder synthetische Antidepressiva mit ihren zum Teil sehr lästigen Nebenwirkungen sein? Die besprochenen Studien belegen, dass man einen Patienten mit entsprechenden Beschwerden durchaus auch mit einem pflanzlichen Präparat behandeln kann, und dass dieses, meistens ohne nennenswerte Nebenwirkungen, in vielen Fällen zum Erfolg führt. Die Studie von Schellenberg et al. zeigt klar, dass das pflanzliche Kombinationspräparat Ze 185 gleich gut wirkt wie Oxazepam. Warum also nicht einmal dieses Präparat einsetzen? Es geht also nicht einfach nur darum, dem häufig geäußerten Wunsch vieler Patienten nach einem «sanfteren» oder «natürlichen» Präparat zu entsprechen, sondern ein Präparat einzusetzen, dessen Wirksamkeit klinisch bewiesen ist. Der Wunsch, natürlichen Medikamenten zu entsprechen, kommt dann noch dazu. Und das kann für die Praxis nur förderlich sein!

Angaben zum im Artikel besprochenen Präparat

Markenname in der Schweiz: Relaxane® Filmtabletten

Tagestherapiekosten: Fr. 1.44
(wirtschaftlichste Packung, mittlere Dosierung)

Krankenkassenkategorie: SL

- SL:** Grundversicherung
- C:** Komplementärversicherung
- H:** ohne Einteilung
- N:** Negativliste

Vertrieb in der Schweiz: Zeller Medical AG, Romanshorn

ABSTRACT

Konkurrenz für Johanniskraut?

Erhält *Hypericum perforatum*, das Johanniskraut, bald pflanzliche Konkurrenz in der Behandlung von leichten bis mittelschweren Major Depressions? Dies könnte der Fall sein, wie eine im letzten Jahr erschienene pharmakologische Studie berichtet (1). Dabei wurde ein Extrakt aus *Bupleurum falcatum*, dem sichelblättrigen Hasenohr, das in der orientalischen Medizin seit Langem gegen depressionsähnliche Beschwerden verwendet wird, an Mäusen

untersucht. Mit standardisierten Testmethoden (Tail Suspension Test, Open Field Test) wurden die antidepressiven und psychoaktiven Eigenschaften des Pflanzenextrakts untersucht. Die Resultate weisen darauf hin, dass Extrakte aus *Bupleurum falcatum* eine dosisabhängige, antidepressiv-ähnliche Wirkung aufweisen. Diese scheint in das serotonerge und noradrenerge System einzugreifen.

Ob aber daraus in Zukunft neben Johanniskraut eine zweite Möglichkeit zur pflanzlichen Behandlung von leichten bis mittelschweren Depressionen entsteht, muss zuerst noch mit weiteren Studien abgeklärt werden. (CB)

1. Kwon S. et al.: Antidepressant-like effect of the methanolic extract from *Bupleurum falcatum* in the tail suspension test, *Prägn Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010(2); 34: 265–270.