

# Ebenbürtigkeit des Johanniskraut-Extraktes Ze 117 mit Fluoxetin

## Resultate einer klinischen Vergleichsstudie bei milder bis moderater Depression

**Der vorliegende Artikel stellt eine Zusammenfassung einer publizierten Studie dar, die dokumentiert, dass der Johanniskraut-Extrakt Ze 117 bei der Behandlung von leichten bis moderaten Depressionen gleich gut wirkt wie der synthetische SSRI-Wirkstoff Fluoxetin, der jahrelang als das Antidepressivum schlechthin gegolten hatte. In Bezug auf die Nebenwirkungen schneidet das Johanniskraut erwartungsgemäss wesentlich besser ab als Fluoxetin.**

Christoph Bachmann

### Einleitung

Ziel der hier zusammengefassten Studie (1) war es, die Wirksamkeit und die Sicherheit des standardisierten Johanniskraut-Extrakts Ze 117 (vgl. *Kasten*) mit dem etablierten Antidepressivum Fluoxetin bei der Behandlung von leichten bis moderaten Depressionen zu vergleichen.

Die Studie wurde als multizentrische, prospektive, randomisierte doppelblinde

Parallelgruppenstudie von 6 Wochen Dauer angelegt und in 7 internistischen Praxen durchgeführt.

### Methode

Für die mit genau definierten Ein- und Ausschlusskriterien angelegte Studie wurden 252 ambulante Patienten oder Patientinnen mit depressiven Störungen gemäss ICD-10 ([wiederkehrende] depressive Episode: F 32 0 mild; F32 1 moderat) und mit einer Depression gemäss HAM-D (21 Einheiten) von 16 bis 24 aufgenommen. 240 konnten randomisiert werden, 12 verweigerten die Einwilligung zur Studie.

114 (48%) wurden in die Fluoxetin-Gruppe, 126 (52%) in die Hypericum-Gruppe randomisiert. Das Durchschnittsalter betrug 47 Jahre in der Fluoxetin-Gruppe und 46 Jahre in der Hypericum-Gruppe, in der Fluoxetin-Gruppe waren 59% und in der Hypericum-Gruppe 71% Frauen.

### Medikation und Auswertung

Die Probanden erhielten während 6 Wochen entweder zweimal täglich 250 mg Ze 117 oder einmal täglich 20 mg Fluoxetin und einmal täglich ein Placebo. Die Verblindung wurde auf die «Double-dummy-Art» garantiert.

Die Prüfparameter der Studienärzte waren der HAM-D (21 Punkte), die CGI, die Ängstlichkeits-Unterskala (Punkte 9, 10, 11 der HAM-D), der Depressions-Subscore (Punkte

1, 2, 3, 7 und 8 von HAM-D). Die Patienten konnten ihren Zustand mit einer Visual Analogue Scale (VAS) selber beurteilen.

Primäre Zielvariable war die Veränderung von HAM-D zwischen Baseline und dem Endpunkt der Studie, das heisst nach 6 Wochen. Die Gleichwertigkeit von Johanniskraut gegenüber Fluoxetin wurde angenommen, im Fall dass am Ende der Studie der mittlere HAM-D-Wert der Johanniskraut-Gruppe nicht schlechter als 3,0 Punkte sei als der HAM-D-Wert der Fluoxetin-Gruppe.

Folgende sekundäre Zielvariablen wurden definiert:

- ◆ Veränderung in der Depressions- und Ängstlichkeits-Unterskala von HAM-D
- ◆ CGI (I–III Einheiten)
- ◆ Responderraten ( $\geq 50\%$  Verringerung des HAM-D gegenüber Baseline oder  $\leq 10$  Punkte im HAM-D am Endpunkt)
- ◆ Selbstbeurteilung der Probanden
- ◆ Rate der Studienabbrüche
- ◆ Rate der UAW.

Die Auswertungen wurden auf einer ITT- und einer Protokoll-Compliance-Basis gemacht. Die Sicherheitsparameter wurden basierend auf der ITT-Population ausgewertet.

### Resultate

#### Wirksamkeit

Alle ermittelten Werte wurden statistisch ausgewertet. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen bestanden keine demografi-

Kasten:

#### Der Johanniskraut-Extrakt Ze 117

##### Zusammensetzung:

Hyperici herbae extractum ethanolicum (50% m/m)	250 mg
DEV	4 – 7: 1
Entsprechend Gesamthypericin	0,25–0,75 mg

schen oder auf die Krankheitsgeschichte bezogenen statistischen Unterschiede. Alle Protokollverstösse wurden dokumentiert, die zum Ausscheiden von je einem ursprünglich randomisierten Probanden in beiden Behandlungsgruppen führten.

Die *Tabelle* zeigt die durchschnittlichen Messparameter am Endpunkt der Studie (ITT).

Die Zahlen der *Tabelle* dokumentieren die Gleichwertigkeit von Johanniskraut und Fluoxetin in Bezug auf die Veränderung von HAM-D bei der Behandlung von leichten und mittleren Depressionen. In Bezug auf die sekundären Zielvariablen besteht ein Trend zur Überlegenheit von Johanniskraut bei der absoluten Veränderung von HAM-D und beim CGI-Item 1 (Schweregrad). Bei den meisten andern sekundären Zielvariablen zeigte sich eben nur bei den meisten, nicht allen Gleichwertigkeit der beiden Arzneimittel. Die Responderrate in der Johanniskraut-Gruppe war signifikant grösser als diejenige in der Fluoxetin-Gruppe. Die Compliance war in beiden Gruppen sehr hoch, ohne Bevorzugung einer der beiden Behandlungsgruppen.

**Sicherheit**

Bei der Sicherheit zeigte sich ein beträchtlicher Vorteil für Johanniskraut gegenüber Fluoxetin:

25 Prozent der Probanden der Fluoxetin-Gruppe berichteten von unerwünschten Ereignissen (adverse events: AE). In der Hypericum-Gruppe waren es 14 Prozent. Wenn die Möglichkeit oder Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges mit dem Studienmedikament nicht berücksichtigt wurde, dann bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p < 0,07$ ). Wenn dieser Zusammenhang aber berücksichtigt wurde, dann wurden 72 Prozent der gemeldeten AE der Fluoxetin-Gruppe und 28 Prozent der Hypericum-Gruppe zugeordnet. Das ergab eine signifikante Überlegenheit der Johanniskraut-Gruppe ( $p < 0,00$ ).

Tabelle:

**Durchschnittliche Werte der primären und sekundären Zielvariablen nach 6 Behandlungswochen**

Zielvariable	Fluoxetin-Gruppe	Hypericum-Gruppe	p-Wert
<b>Primäre</b>			
HAM-D-Verbesserung	7,25	8,11	gleichwertig
<b>Sekundäre</b>			
HAM-D-Wert absolut			
Baseline	19,50	19,65	
Endpunkt	12,20	11,54	0,09
Depressions-Subscore			
Baseline	6,4	6,6	
Endpunkt	4,0	3,7	0,10
Ängstlichkeits-Subscore			
Baseline	4,4	4,6	
Endpunkt	2,7	2,5	0,28
CGI-Verbesserung (absolut)			
◆ Schweregrad	1,3	1,6	0,03
◆ Zustandsänderung	3,4	3,2	0,12
◆ Therapeutischer Effekt/	2,6	2,8	0,06
<b>Nebenwirkungen</b>			
Selbstbeurteilung der	28	33	0,12
Probanden (Verbesserung			
seit Baseline)			
Responderrate (%)	40	60	0,05
Compliance (%) <sup>1</sup>	87	94	nicht signifikant

<sup>1</sup> Definiert als die Patienten, die mindestens 75 Prozent der verschriebenen Medikamentendosen eingenommen hatten.

**Diskussion und Schlussfolgerung**

Wegen der unangenehmen Nebenwirkungen ist eine Therapie milderer Formen der Depression mit herkömmlichen Medikamenten problematisch. Diese sind mit einer für leichte Beschwerden unvereinbaren Art von Nebenwirkungen behaftet, weil diese ebenso unangenehm sind wie die primären Beschwerden. Auch eine Dosisreduktion führte nicht zu einer erheblichen Verminderung dieser Nebenwirkungen. Bei älteren Patienten treten solche Nebenwirkungen auf unübliche Weise häufiger auf als bei jüngeren Patienten (2, 3). Die vorliegende Studie belegt, dass der Hypericum-Extrakt Ze 117 bei der Behandlung von leichten bis moderaten Depressionen ebenso wirksam ist wie das synthetische SSRI Fluoxetin und in Bezug auf

Sicherheit dem synthetischen Wirkstoff überlegen ist. Daher bietet sich Ze 117 bei der Behandlung von leichten bis moderaten Depressionen als eine wirksame und nebenwirkungsarme Therapieoption an. ◆

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

Literaturreferenzen:

- Schrader E. et al.: Equivalence of St. John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression, International Clinical Psychopharmacology 2000 (2); 15: 61-68.
- Wheatley D.: Hypericum extract, CNS Drugs 1998; 9: 431-440.
- Wheatley D., Smith D.: Psychopharmacology of Cognitive and Psychiatric Disorders in the Elderly, London 1997, Chapman and Hall.