

Dem Johanniskraut auf der Spur

Neue Studienergebnisse schliessen Datenlücken zu Hypericum-Extrakt

Norbert Mittermaier



Johanniskraut (Hypericum perforatum) wurde bereits im Altertum gegen viele Krankheiten eingesetzt

Experten aus der Schweiz, Österreich und Deutschland stellten auf einer Konferenz in München Ende September 2005, zu der das Komitee Forschung Naturmedizin geladen hatte, die neuesten Forschungsergebnisse zu pflanzlichen Antidepressiva auf Johanniskrautbasis vor. In den Studien wurden vor allem der genaue Wirkmechanismus sowie die Wirksamkeit von hoch dosierten Hypericum-Extrakten¹ bei schweren Depressionen wie auch in der Langzeittherapie hinterfragt. Die Ergebnisse sind durchwegs viel versprechend.

Das wirksame Prinzip ist der Extrakt

Auf der Suche nach dem antidepressiven Wirkungsmechanismus des Johanniskraut-Extraktes folgte Prof. Dr. Ulrich Honegger von der Universität in Bern der Spur der klassischen, synthetischen Antidepressiva. An In-vitro-Modellen wurden die biochemischen Effekte von trizyklischen Antidepressiva (TCA) und spezifischen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) mit denjenigen von Johanniskraut-Extrakten verglichen.

Methodik: Rattenhirnschnitte dienten zur Untersuchung der Neurotransmitter-Aufnahme, während Rattenastrytomazellen zur Messung von Neurotransmitterrezeptoren und der zellulären Signalwege herangezogen wurden. Der wässrig-alkoholische Hypericum-Gesamtextrakt Ze117, lipo- und hydrophile Pflanzenextrakte sowie isoliertes Hyperforin und Hypericin wurden mit den TCA Imipramin und Desipramin sowie den SSRI Fluoxetin und Fluvoxamin verglichen.

Die Wirkungen der Extrakte und synthetischen Arzneistoffe auf den Neurotransmittertransport wurden durch Messung der Aufnahme von radioaktiv-markierten biogenen Aminen in die Hirnschnitte untersucht. Die Effekte auf die Neurotransmitterrezeptordichte wurden durch Rezeptorenbindungsstudien und durch die zeitliche Abfolge des Recyclings von grünfluoreszierenden Betaadrenozeptoren an kultivierten Astrozytomazellen mit konfokaler Fluoreszenz-Mikroskopie erfasst.

Resultate: Sämtliche Johanniskraut-Extrakte führten – ähnlich wie die synthetischen Antidepressiva – zu einer

dosisabhängigen Verminderung der zellulären Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin. Die Aufnahme von Noradrenalin wurde mit geringeren Dosen von Hypericum-Extrakten gehemmt als diejenige von Serotonin. Das Ausmass der Hemmung der Serotoninaufnahme war vergleichbar mit derjenigen durch TCA und SSRI, während die Noradrenalin-Aufnahmegemmung bei den Pflanzenextrakten geringer war als bei den synthetischen Arzneistoffen. Hyperforin und Hypericin als Einzelsubstanzen hatten keinen hemmenden Effekt auf die Neurotransmitteraufnahme.

Bekannt ist, dass die chronische Einwirkung von antidepressiv wirksamen Substanzen eine Abnahme der Rezeptordichte in vivo und an der Plasmamembran von kultivierten Zellen verursacht. Das Ausmass dieser «Down-Regulation» war sowohl für die synthetischen Wirkstoffe als auch für die pflanzlichen Extrakte dosisabhängig und erfolgte in den Zellkulturmodellen erst nach einer Expositionszeit von mindestens 6 Tagen. In vivo benötigt die Dichtereduktion eine Behandlungszeit mit TCA von 10 bis 20 Tagen, analog zum klinischen Wirkungseintritt. Die Rezeptorenreduktionen waren für alle Behandlungen – auch für Extrakte ohne Hyperforin oder ohne Hypericin – statistisch signifikant. Dagegen waren auch in diesen Tests die isolierten Reinstoffe Hyperforin und Hypericin ohne Effekt.

Schlussfolgerungen: Johanniskraut-Extrakte wirken biochemisch ähnlich wie klassische synthetische Antidepressiva (TCA, SSRI):

- Die Transportmechanismen für die Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin in Nervenzellen werden akut gehemmt
- Die von der überwiegenden Zahl synthetischer Antidepressiva bekannte Reduktion der Dichte der Betaadrenozeptoren tritt auch nach chronischer Einwirkung der Johanniskraut-Extrakte ein
- Isolierte, reine Pflanzeninhaltsstoffe (Hyperforin und Hypericin) zeigten in den In-vitro-Modellen

«Wir müssen derzeit davon ausgehen, dass die Extrakte als Ganzes das wirksame antidepressive Prinzip darstellen, und dass die Wirkung nicht auf einzelne Inhaltsstoffe reduziert werden kann.»

Prof. Dr. Ulrich E. Honegger, Institut für Pharmakologie, Universität Bern

keine Wirkung. Extrakte ohne Hyperforin oder ohne Hypericin waren weiterhin aktiv. Festzuhalten ist dabei, dass die Extrakte sich umso wirkungsvoller zeigten, je lipophiler die Inhaltsstoffe waren.

Johanniskraut bei schweren Depressionen

Vorgelegt von *Prof. Dr. Siegfried Kasper von der Medizinischen Universität Wien* wurden zwei aktuelle Studien, welche die Frage beantworten sollten, inwieweit hoch dosierter Johanniskraut-Extrakt auch bei mittelschweren bis schweren Depressionen wirksam ist und ob sich dieser auch zur Langzeittherapie und -prophylaxe eignet.

In einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie mit 251 Patienten, die an einer mittelschweren bis schweren depressiven Episode litten, wurde deshalb die Wirksamkeit des Extrakts WS[®] 5570 (Dosierung 900 mg/Tag) mit der des synthetischen Antidepressivums Paroxetin (Dosierung 20 mg/Tag) verglichen (1). Bei Non-Respondern (also einer Abnahme des HAMD-Scores von weniger als 20%) erfolgte nach zwei Wochen eine Verdoppelung der jeweiligen Dosis. Die akute Behandlungsphase erstreckte sich über sechs Wochen, der sich eine ebenfalls doppelblinde viermonatige Erhaltungsphase für die Responder anschloss.

Resultate: In der WS[®]-5570-Gruppe nahm der HAMD-Gesamtscore um durchschnittlich 14,4 Punkte ab, in der Paroxetin-Gruppe um durchschnittlich 11,4 Punkte. Der Johanniskraut-Extrakt erwies sich zudem im Vergleich zu Paroxetin als besser verträglich. Nach Abschluss der Akutthe-

rapie waren die Patienten im Mittel deutlich gebessert (HAMD-Gesamtscores von 11,1 für WS[®] 5570 und 14,1 für Paroxetin).

In der Erhaltungsphase erhielten die Responder, also 71 Patienten aus der WS[®]-5570-Gruppe (900 mg oder 1800 mg/Tag) und 62 Patienten aus der Paroxetin-Gruppe (20 bzw. 40 mg/Tag), ihre Therapie in der gleichen Dosis weiter. Bei der Kontrolle am Ende der Erhaltungsphase (Tag 154) hatte sich der Zustand der Patienten in beiden Gruppen nochmals geringfügig verbessert (HAMD-Gesamtscore-Abnahme um mehr als 2 Punkte). Damit konnte für WS[®] 5570 eine mit Paroxetin vergleichbare Rückfallprophylaxe dokumentiert werden (2).

In einer zweiten Langzeitstudie mit 705 Patienten, bei denen akut eine depressive Episode neu aufgetreten ist, wurde die Wirksamkeit von WS[®] 5570 in der Rückfallprophylaxe untersucht. Zunächst wurden die Patienten über einen Zeitraum von sechs Wochen in einer einfachblinden Anordnung mit täglich 900 mg des Hypericum-Extrakts behandelt. 81 Prozent der Patienten sprachen auf diese Akuttherapie an. Diese Responder wurden dann über 26 Wochen doppelblind gegen Placebo zur Rückfallprophylaxe weiterbehandelt (n = 570). Die Responder der zweiten Phase (n = 426) wurden anschliessend in einer Erhaltungsphase über 52 Wochen ebenfalls doppelblind weitertherapiert.

Ergebnisse der Zwischenauswertung nach 26 Wochen: In der WS[®]-5570-Gruppe waren nur 18,1 Prozent der Patienten von einem Rückfall betroffen, in der Placebogruppe waren es 25,7 Prozent. Das Zeitintervall bis zum Eintritt einer neuen depressiven

Episode war ausserdem bei der Johanniskraut-Gruppe deutlich verlängert. Zusätzlich zeigte sich in der Langzeitbehandlung (26 Wochen) eine weitere leichte Verbesserung des HAMD-Scores und BDI (Beck-Depressions-Inventar) bei den Therapierespondern, während es in der Placebogruppe zu keiner weiteren Verbesserung kam. Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war auch während der Langzeitbehandlung sehr gering. Somit konnte für den Hypericum-Extrakt eine wirksame Rezidivprophylaxe eindeutig demonstriert werden (3).

Johanniskraut in der Langzeittherapie

Zur Behandlung der Depression wird ein langfristiges Therapiekonzept vorgeschlagen, das sich aus Akut- und Langzeittherapie zusammensetzt. Kontrollierte Studien zur Langzeitanwendung von Johanniskraut-Extrakt fehlen jedoch, und nur etwa 10 Prozent der Studien wurden bei ausschliesslich mittelschwer depressiven Patienten durchgeführt. Vor diesem Hintergrund stellte Prof. Dr. Markus Gastpar von der Universität Essen zwei aktuelle Studien vor, welche in der Indikation der mittelschweren Depression das Ziel hatten, diese Datenlücken für Johanniskraut zu schliessen.

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde sowie placebo- und verumkontrollierte Kurzzeitstudie über sechs Wochen an 388 Patienten mit mittelschwerer Depression (ICD-10: F32.1, F33.1) sollte die Überlegenheit der täglichen Einmalgabe von Johanniskrautextrakt (STW 3-VI, 900 mg/Tag) über Placebo prüfen und zugleich zeigen, inwieweit dieser Extrakt mit einem chemisch definierten Standard-Antidepressivum (Citalopram 20 mg/Tag) in seiner Wirkung vergleichbar ist (4). Die jeweiligen Wirksamkeiten wurden mit Hilfe der Hamilton-Depressionsskala gemessen. **Ergebnisse:** Ausgehend von fast identischen Ausgangswerten in den drei Patientengruppen (ca. 22 Punkte) ver-

besserte sich der HAMD innerhalb von sechs Wochen auf durchschnittlich 10,3 Punkte in beiden Verumgruppen und auf 13,0 Punkte bei den mit Placebo behandelten Patienten. Der Anteil der Therapie-responder lag bei 55,0 Prozent unter STW 3-VI beziehungsweise bei 56,7 Prozent unter Citalopram auf dem gleichen Niveau und deutlich über dem Wert von 39,2 Prozent in der Placebogruppe. Deutlich überlegen zeigte sich STW 3-VI gegenüber Citalopram in der Verträglichkeit. Während in der Hypericum-Gruppe lediglich bei 17,2 Prozent der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet wurden, waren es in der Citalopram-Gruppe 53,2 Prozent.

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten *Langzeitstudie* über ein halbes Jahr wurden 241 Patienten mit mittelschwerer Depression (ICD-10: F32.1, F33.1) mit einer täglichen Einmalgabe von 612 mg des Hypericum-Extrakts STW 3 oder 50 mg Sertralin behandelt (5). Die Studie war in zwei Behandlungsphasen unterteilt. Während der ersten zwölf Wochen erhielten alle Patienten die Prüfmedikation. Anschliessend konnten die Ärzte entscheiden, ob die Patienten für weitere drei Monate behandelt werden sollten. Das war bei 78,5 Prozent der Patienten der Fall. Die übrigen Patienten nahmen im zweiten Studienabschnitt an den Visiten teil, blieben aber ohne medikamentöse Behandlung. Die Wirksamkeit der Medikation wurde wiederum mit Hilfe der Hamilton-Depressionsskala gemessen.

Ergebnisse: Ausgehend von gleichen Ausgangswerten in beiden Patientengruppen (22 Punkte) verbesserte sich der HAMD innerhalb von zwölf Wochen auf durchschnittlich 8,3 Punkte bei Patienten mit Hypericum-Behandlung und auf 8,1 Punkte bei Patienten unter Sertralin. Eine weitere Verbesserung wurde bei den weiter behandelten Patienten bis zum Ende der Studie nach 24 Wochen gesehen: auf 5,7 (STW 3) und 7,1 Punkte (Sertralin). Die Testung des STW 3 auf

therapeutische Gleichwertigkeit mit Sertralin erwies sich schon nach zwölf Wochen als hochsignifikant ($p < 0,0004$). Der Anteil der Therapie-responder lag bei 69 Prozent in der Hypericum-Extrakt-Gruppe und 70 Prozent in der Sertralin-Gruppe. Nach 24 Wochen erhöhten sich die Zahlen auf 84 Prozent (STW 3) und 81 Prozent (Sertralin). In der überwiegenden Zahl der Fälle wurde die Verträglichkeit beider Medikamente als «sehr gut» und «gut» bewertet.

Fazit: Beide Studien zeigen, dass Johanniskraut-Extrakt (STW) in der Einmaldosierung bei mittelschwerer Depression

- Placebo signifikant überlegen ist
- ebenso wirksam wie die chemischen Standards Citalopram und Sertralin (SSRI) ist
- nach zwölf Wochen Therapie eine noch weitere Verbesserung des HAMD-Scores zeigt und
- eine sehr gut Verträglichkeit aufweist. ■

Norbert Mittermaier

¹ Von den drei in den Studien genannten Extrakten ist in der Schweiz nur der Extrakt STW 3 unter dem Namen Solevita forte im Handel.

Literatur:

1. Szegedi A et al.: (2005) 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* 330: 503-506.
2. Angheliescu IG et al.: (2005) in Publikationsvorbereitung.
3. Kasper S et al.: Poster presented on 8th World Congress of Biological Psychiatry, 28.6.-2.7.2005 in Wien.
4. Gastpar M, Bässler D, Zeller K: (2005) Vergleichende, placebokontrollierte Studie von Hypericum-Extrakt STW3-VI mit Citalopram bei Patienten mit mittelschwerer Depression, *Med. Klin.* 100: 117.
5. Gastpar M, Singer A, Zeller K: (2005) Efficacy and Tolerability of Hypericum Extract STW3 in Long-Term Treatment with a once Daily Dosage in Comparison with Sertraline, *Pharmacopsychiatry* 38: 78-86.