

**Johanniskraut bei Depression –
eine Übersicht der randomisierten Studien
bezogen auf einzelne Extrakte**

erstellt im Auftrag der
Kommission Qualität und Transparenz von Phytopharmaka
des Komitees Forschung Naturmedizin

Version 12.03.2007

PD Dr. med Klaus Linde
Wendelsteinstr. 12
82054 Sauerlach

Inhalt

Vorbemerkung	3
1. Ziel	4
2. Methodisches Vorgehen	4
3. Verfügbare Studien, verfügbare Johanniskrautpräparate und Zuordnung	8
4. Extrakt LI 160 (80% Methanol, DEV 3-6:1) – Jarsin 300/Jarsin	16
5. Extrakt WS 5570 (80% Methanol, DEV 3-7:1) – Neuroplant AKTIV	22
6. Extrakt Ze 117 (50% Ethanol, DEV 4-7:1) – Remotiv/Esbericum forte	26
7. Hyperforat Tropfen (Ethanol 50%, DEV 5-7:1)	29
8. STW3 (Ethanol 50%, DEV 5-8:1) – Laif 600	31
9. Esbericum Kapseln (60% Ethanol, DEV 2-5,5:1)	33
10. STEI 300 (60% Ethanol, DEV 5-7:1) – Aristo	37
11. LoHyp 57 (60% Ethanol, DEV 5-7:1) – Dysto-lux	39
12. STW3-VI (80% Ethanol, DEV 3-6:1) – Laif 900	41
13. Zum 31.12.2006 nicht auf dem deutschen Markt verfügbare Präparate/ Extrakte, zu denen Studien vorliegen	43
14. Zusammenfassung	48
Literatur	49
Anhangstabelle	53

Vorbemerkung

Die vorliegende Übersicht wurde im Auftrag der „Kommission Qualität und Transparenz von Phytopharmaka“ des „Komitees Forschung Naturmedizin e.V.“ (KFN) erstellt. Ziel war eine Zusammenstellung der vorhandenen Evidenz aus randomisierten Studien zur Wirksamkeit *einzelner* Johanniskraut-Extrakte bei Depressionen im Vergleich zu Placebo und synthetischen Antidepressiva.

Basis der Übersicht war der Cochranereview „St John's wort for depression“ in der Version von 2005 (Linde et al. 2005) ergänzt durch die über eine Literatursuche identifizierten neuen Studien. Im Gegensatz zum Cochranereview, in dem die Analysen extraktübergreifend erfolgten, fokussiert die vorliegende Übersicht auf den Vergleich einzelner Extrakte bzw. Präparate im Vergleich zu Placebo und synthetischen Antidepressiva.

Obwohl für die Erstellung soweit wie möglich systematische Methoden verwendet wurden, können an die vorliegende Übersicht nicht die gleichen Maßstäbe wie an einen Cochranereview angelegt werden. Die Extraktion von Merkmalen und Ergebnissen sowie die Bewertung und Zusammenfassung der Studienergebnisse aus den neuen Studien wurde durch nur einen Reviewer durchgeführt. Die Ausführlichkeit der Darstellung von Methoden und eingeschlossenen Studien sowie der Umfang der statistischen Analysen wurden bewusst begrenzt.

Die Erstellung der Übersicht erfolgte mit finanzieller Unterstützung des KFN. Der KFN wird durch 11 Hersteller pflanzlicher Arzneimittel gefördert. Der Gutachter hat in der Vergangenheit einmal eine Reisekostenerstattung (jedoch kein Honorar) für eine aktive Teilnahme an einer Veranstaltung der Firma Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co, KG, Karlsruhe erhalten. Darüber hinaus hat er weder von einem Hersteller von Hypericumextrakten noch von synthetischen Antidepressiva jemals in irgendwelcher Form finanzielle Zuwendungen erhalten. Die Hersteller hatten keinerlei Einfluss auf die Zusammenstellung und Bewertung der Studien; die Hersteller von Präparaten, zu denen klinische Studien in die vorliegende Übersicht aufgenommen wurden, erhielten jedoch eine Vorversion der Übersicht zur Stellungnahme.

1. Ziel

Ziel der hier vorgelegten Übersicht war eine Zusammenstellung der vorhandenen Evidenz aus randomisierten Studien zur Wirksamkeit *einzelner* Johanniskraut-Extrakte (*Hypericum perforatum* L.) bei Depressionen im Vergleich zu Placebo und synthetischen Antidepressiva. Von primärem Interesse waren dabei Präparate, die zum Zeitpunkt der Erstellung der Übersicht (Februar bis Oktober 2006) auf dem deutschen Markt verfügbar waren.

2. Methodisches Vorgehen

2.1. Studiensuche und Selektion

Basis der Studienzusammenstellung war der Cochranereview „St. John’s wort for depression“ in der Version von 2005 (Linde et al.). Zur Aktualisierung erfolgte ein regelmäßiges (in ca. 3-monatlichen Abständen) Screening aller seit Anfang 2005 neu in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) gelisteten Einträge zu Hypericum (Textwortsuche nach „hypericum“ OR „st john’s wort“ or „st johns wort“). Darüber hinaus wurde im April 2006 das Register der Cochrane Collaboration Collaborative Review Group for Depression, Anxiety and Neuroses (CCDAN) abgefragt (Details zum Register siehe Cochrane Library). Außerdem wurden Experten und Hersteller wegen weiterer aktueller Studien angefragt. Der Abschluss der Suche erfolgte im Juli 2006. In einem ersten Schritt wurden die Suchergebnisse (in aller Regel Abstracts) nach kontrollierten klinischen Studien bei erkrankten Personen (keine gesunden Freiwilligen) durchgesehen. Alle entsprechenden Quellen wurden im Volltext besorgt und auf die Erfüllung der Einschlusskriterien durch den Gutachter durchgesehen.

2.2. Selektionskriterien

In der vorliegenden Analyse wurden ausschließlich die Studien berücksichtigt, die alle folgenden Kriterien erfüllten:

- Randomisiertes, doppelblindes Studiendesign,
- Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen; Studien, in denen eine depressive Komorbidität bei einer anderen Grunderkrankung (z.B. reaktive Depression bei Krebserkrankung, Alkoholentzug oder Amputation) behandelt wurde

oder einer depressiven Symptomatik vorgebeugt werden sollte, wurden nicht berücksichtigt,

- Studienintervention Johanniskraut-Monopräparate (keine Kombinationen mit anderen pflanzlichen Extrakten),
- Kontrollintervention entweder Placebo oder Therapie mit Standardantidepressiva (insbesondere trizyklischen Antidepressiva und selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern); Studien, in denen eine aus heutiger Sicht obsoleete Medikation erfolgte (z.B. mit Benzodiazepinen), wurden nicht berücksichtigt,
- Beobachtungsdauer mindestens 4 Wochen und Bewertung der depressiven Symptomatik mit angemessenen Fremd- oder Selbstbeurteilungsinstrumenten (z.B. Hamilton Rating Scale for Depression = HAMD, Montgomery-Asberg-Depressions-skala etc.),
- Vorliegen mindestens eines Abstracts in englischer, französischer oder deutscher Sprache.

2.3. Extraktion von Informationen und Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Extraktion von Informationen zu Patienten, Intervention, Zielkriterien und Methodik aus den vorliegenden Publikationen erfolgte mit dem für den Cochranereview verwendeten Formular. Insbesondere wurden, so weit angegeben, die geprüfte Extraktbezeichnung und der Präparatename registriert. Weiterhin wurde dokumentiert, ob alle in eine Studie eingeschlossenen Patienten an einer „major depression“ (nach DSM-IV-Kriterien Diagnosecodes 296.2x und 296.3x bzw. nach ICD-10 Kriterien Diagnosecodes F32 und F33) litten oder nicht. Für die bis 2002 publizierten Studien lagen Extraktionsformulare von mindestens zwei unabhängigen Reviewern vor; die neueren Studien wurden von nur einem Reviewer bearbeitet. Es wurde versucht, zusätzliche Informationen von den Herstellern einzuholen.

Um einen möglichst einfachen und standardisierten Überblick zu den Hauptergebnissen der einzelnen Studien zu ermöglichen, wurden Responder-Ratios berechnet ($(\text{Anzahl der Responder Hypericumgruppe} / \text{Gesamtzahl Patienten in der Hypericumgruppe}) / (\text{Anzahl Responder Kontrollgruppe} / \text{Gesamtzahl Patienten in der Kontrollgruppe})$). Wenn berichtet, wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die nach der in der jeweiligen Studie verwendeten Definition als Responder entsprechend der Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) klassifiziert waren. Wurden keine Responder entsprechend der HAMD erfasst bzw. berichtet, wurde der Anteil der Patienten erfasst, die im Clinical Global Impression Index (CGI) als

mindestens „deutlich gebessert“ klassifiziert wurden bzw. andere Respondermaße. Responder-Ratios > 1 entsprechen einem höheren Responderanteil unter Hypericumbehandlung, Werte < 1 einem höheren Responderanteil unter der Kontrollbehandlung. Mit Hilfe des Programms Revman 4.2 der Cochrane Collaboration wurden 95%-Vertrauensintervalle für die Responder-Ratios berechnet. Schließt das 95%-Vertrauensintervall den Wert 1 (= gleiche Responderanteile in beiden Gruppen) nicht ein, unterscheiden sich die Responderanteile in den verglichenen Gruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Die Studien wurden je nach Hypericumpräparat, Vergleichsgruppe (Placebo, ältere oder neuere Antidepressiva) und Patientenselektion (nicht beschränkt oder beschränkt auf Patienten mit „major depression“) getrennt gruppiert. Für diese Gruppen wurde mit RevMan 4.2 eine gepoolte (d.h. die Einzelstudien zusammenfassende) Responder-Ratio berechnet (unter Verwendung eines fixed effects Modells). Revman 4.2 führt außerdem standardmäßig einen Chi-quadrat-Test auf Heterogenität der Studienergebnisse durch und berechnet den Heterogenitätsindikator I^2 . Dies erfolgt, um zu testen, ob die Studienergebnisse über das zufällig zu erwartende Maß hinaus differieren (d.h. man versucht zu überprüfen, ob die Studien das gleiche messen oder ob anzunehmen ist, dass neben dem Zufall andere Unterschiede zwischen den Studien vorhanden sein müssen). Ein I^2 -Wert von 0% bedeutet, dass die beobachteten Unterschiede in den Studienergebnissen durch den Zufall erklärt werden können, Werte bis 25% sprechen für eine geringe Heterogenität über den Zufall hinaus, Werte von 26 bis 50% für eine mäßige und Werte über 50% für eine starke Heterogenität.

2.4. Erfassung wichtiger Johanniskrautpräparate auf dem deutschen Arzneimittelmarkt

Die Zusammenstellung der wichtigsten Johanniskrautpräparate auf dem deutschen Arzneimittelmarkt erfolgte primär auf der Basis der Roten Liste 2006. Für alle hier gelisteten Präparate wurden Handelsname, Hersteller, empfohlene Tagesdosis und soweit möglich Extraktionsmittel und Droge-Extrakt-Verhältnis extrahiert. Zusätzlich wurden die Rote Liste 2005, die Liste Pharmindex 1992 und die Gelbe Liste Pharmindex 2002 verwendet, um Informationen zu älteren Zubereitungen zu sammeln. Außerdem stellte die Firma Schwabe eine umfassende Liste der auf dem deutschen Markt insgesamt befindlichen Johanniskraut-Monopräparate (erstellt auf Basis der Lauer Taxe, der Roten Liste online und des Internets) zur Verfügung.

2.5. Zuordnung von Studien und Präparaten

War in den Studienpublikationen der Markenname des Präparates genannt, so wurde dieser entsprechend übernommen. Wurde kein Markenname genannt, so erfolgte die Zuordnung auf der Basis der verfügbaren Informationen (Hersteller, Extraktionsmittel, DEV, Dosierung). Zusätzlich wurde bei Herstellerfirmen (Firmen Schwabe, Steigerwald und Schaper & Brümmer) und einem Experten (Prof. V. Schulz, Berlin) nachgefragt.

2.6. Zusammenfassende Bewertung

Zu jedem Präparat erfolgte eine zusammenfassende, deskriptive Bewertung der Evidenzlage. Dabei wird die Zahl der vorliegenden Studien getrennt für Studien mit Placebokontrolle und Studien, in denen ein Hypericumextrakt mit einem synthetischen Antidepressivum verglichen wurde, genannt, ob die Methodik der Studien als angemessen oder nicht angemessen eingeschätzt wurde und ob eine Überlegenheit im Vergleich zu Placebo bzw. eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu einem definierten Antidepressivum in einer definierten Dosierung formal (d.h. in der statistischen Prüfung des Hauptzielparameters) gezeigt wurde oder nicht.

3. Verfügbare Studien, verfügbare Johanniskrautpräparate und deren Zuordnung

3.1. Verfügbare Studien

Insgesamt entsprachen 42 randomisierte Doppelblindstudien den Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1); 35 Studien waren zweiarmig, 7 Studien dreiarmig. 44 Gruppen von Patienten erhielten Hypericumextrakte (in einer Studie kamen zwei Hypericumextrakte zum Einsatz (Laakmann et al. 1998), in einer weiteren zwei Dosierungen (Kasper et al. 2006)), 29 Placebo, und 18 Standardantidepressiva. Für 20 Hypericuminterventionen ist in den vorliegenden Veröffentlichungen ausschließlich eine Extraktbezeichnung (z.B. LI 160 oder WS 5570) angegeben, für 10 ausschließlich ein Markenname (z.B. Psychotonin M oder Calmigen), für 12 sowohl Extraktbezeichnung wie Markenname und für 2 keines von beiden. Insgesamt nahmen 6274 depressive Patienten an den Studien teil; die kleinste Studie schloss 30, die größte 388 Patienten ein.

3.2. Verfügbare Johanniskrautpräparate

In der Roten Liste 2006 werden unter der Rubrik 71.A1.1. (71 = Psychopharmaka, A = Pflanzliche Psychopharmaka, A.1. = Antidepressiva, A.1.1. = Einzelstoffe) unter 33 Registernummern insgesamt 40 Zubereitungen von 28 pharmazeutischen Unternehmen gelistet (siehe Tabelle 2). Bei 36 handelt es sich um Kapseln, Dragees oder Tabletten, bei zwei um Tropfen (Hewepsychon uno Tropfen, Hyperforat Tropfen), bei einer um einen Presssaft (Florabio naturreiner Heilpflanzensaft Johanniskraut) und bei einer um eine Injektionslösung (Hyperforat Injektionslösung). Für 28 der 36 festen Zubereitungen werden fixe Dosierungen angegeben; diese ergeben Extrakttagesdosen zwischen 240 und 900 mg. Für 8 feste Zubereitungen werden variable Dosierungen angegeben; die minimale Extrakttagesdosis beträgt 80 mg, die maximale 1700 mg. Die Preisspanne pro Tagesdosis liegt zwischen 21 und 108 Cent. Bei drei Viertel aller Zubereitungen wird Ethanol als Extraktionsmittel verwendet (49%ig bei einer Zubereitung, 50%ig bei 4, 60%ig bei 23 und 80%ig bei zwei), bei 7 Methanol (80%ig ausgenommen einer Zubereitung mit 76%ig) und für die Injektionslösung Aceton (siehe Tabelle 3). Für zwei Zubereitungen ist das Extraktionsmittel nicht angegeben. Zieht man das Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) hinzu, werden Gruppen von Zubereitungen deutlich erkennbar (siehe gestrichelte Einrahmungen in Tabelle 3). Insbesondere fällt auf, dass bei nicht weniger als 14 Zubereitungen Tagesdosis (850 mg), Extraktionsmittel (Ethanol 60%ig) und DEV (3,5-6:1) identisch sind. Es liegt nahe anzunehmen, dass ein Großteil dieser Präparatgruppe den gleichen Extrakt verwendet.

Tabelle 1

Randomisierte Doppelblindstudien mit mindestens 4-wöchiger Dauer zu Hypericumextrakten (keine Kombinationen) zur Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen. Die Angaben zu Extrakt- und Präparatebezeichnungen beruhen ausschließlich auf den Angaben in den Publikationen

Erstautor (Jahr)	Extrakt	Präparat	Plac	Stand	Art Standard	N
1. Behnke 2002	-	Calmigen		X	Fluoxetin	70
2. Bergmann 1993	-	Esbericum		X	Amitriptylin	80
3. Bjerkenstedt 2005	LI 160	-	X	X	Fluoxetin	163
4. Brenner 2000	LI 160	-		X	Sertralin	30
5. Fava 2005	LI 160	-	X	X	Fluoxetin	135
6. Gastpar 2005	STW3	Laif 600		X	Sertralin	241
7. Gastpar 2006	STW3-VI	-	X	X	Citalopram	388
8. Halama 1991	LI 160	Jarsin	X			50
9. Hänsgen 1996	LI 160	Jarsin 300	X			102
10. Harrer 1991	-	Psychotonin M	X			120
11. Harrer 1993	LI 160			X	Maprotilin	102
12. Harrer 1999	LoHyp-57	Dysto-lux		X	Fluoxetin	161
13. HDTSG	LI 160	-	X	X	Sertralin	340
14. Hoffmann 1979	-	Hyperforat	X			60
15. Hübner 1993	LI 160	Jarsin 300	X			39
16. Kalb 2001	WS 5572	Neuropl 300	X			72
17. Kasper 2006*	WS 5570	-	X			324
18. König 1993	Z 90017	-	X			112
19. Laakmann 1998	WS 5572	-	X			147
	WS 5573	-				
20. Lecrubier 2002	WS 5570	-	X			375
21. Lehl 1993	LI 160	Jarsin	X			50
22. Montgomery 2000	LI 160	-	X			248
23. Osterheider 1992	-	Psychotonin M	X			47
24. Philipp 1999	STEI 300	-	X	X	Imipramin	263
25. Quandt 1993	-	Psychotonin M	X			88
26. Reh 1992	-	Neuroplant	X			50
27. Schlich 1987	-	Psychotonin M	X			49
28. Schmidt 1989	-	Psychotonin M	X			40
29. Schmidt 1993	LI 160	Jarsin	X			65
30. Schrader 1998	Ze 117	-	X			162
31. Schrader 2000	Ze 117	-		X	Fluoxetin	240
32. Shelton 2001	LI 160		X			200
33. Sommer 1994	LI 160	Jarsin 300	X			105
34. Szegedi 2005	WS 5570	-		X	Paroxetin	251
35. Uebelhack 2004	STW 3-VI	Laif	X			140
36. Van Gorp 2002	-	-		X	Sertralin	87
37. Volz 2000	D-0496	-	X			140
38. Vorbach 1993	LI 160	Jarsin 300		X	Imipramin	135
39. Vorbach 1997	LI 160	-		X	Imipramin	209
40. Wheatley 1997	LI 160	-		X	Amitriptylin	165
41. Witte 1995	-	Psychotonin f.	X			97
42. Woelk 2000	Ze 117	Remotiv		X	Imipramin	324

*Prüfung zweier unterschiedlicher Dosen (600 und 1200 mg)

Tabelle 2

In der Roten Liste 2006 genannte Johanniskraut-Präparate unter der Rubrik Pflanzliche Psychopharmaka/Antidepressiva/Einzelstoffe (71 001 – 71 033) alphabetisch geordnet

Präparat (Hersteller)	Tagesd. mg	Preis	Extrakt.	DEV
Aristo (Steiner)	700-1050	55-83*	E 60%	5-7:1
Aristoforat (Steiner)	360	37*	E 60%	5-7:1
Cesradyston (Gesra)	850	53	E 60%	3,5-6:1
Dysto-lux (Loges)	800	60	E 60%	5-7:1
Esbericum forte (Schaper & Brümmer)	500	57	E 49%	4-7:1
Esbericum Kapseln (Schaper & Brümmer)	80-480	21-85	E 60%	2-5,5:1
Felis 425 (Hexal)	850	52	E 60%	3,6-6:1
Felis 650 (Hexal)	650	50	E 60%	3,5-6:1
Florabio Saft (Schoenenberger)		65-100	n.a.	n.a.
Helarium 425 (Bionorica)	850	57	E 60%	3,5-6:1
Hewepsychon uno 425 (Hevert)	850	56	E 60%	3,6-6:1
Hewepsychon uno Tropfen (Hevert)		-	E 60%	0,7-1,3:1
Hyperforat (Klein)	240	93	E 80%	4-5:1
Hyperforat 250 mg (Klein)	500-750	36-55	E 60%	3,5-6:1
Hyperforat Injektionslösung (Klein)		-	Aceton	10-12:1
Hyperforat Tropfen (Klein)		-	E 50%	5-7:1
Hyperimerck 425 mg (Merck dura)	850	59	E 60%	3,5-6:1
Hyperpur (Alphapharma-Isis)	850	51	E 60%	3,5-6:1
Jarsin 300 mg (Lichtwer)	900	78	M 80%	3-6:1
Jarsin 450 mg (Lichtwer)	900	72	M 80%	3-6:1
Jarsin 750 mg (Lichtwer)	750	58	M 80%	3-6:1
Johanniskraut AL (Aliud Pharma)	850	51	E 60%	3,5-6:1
Johanniskraut-CT (CT-Arzneimittel)	850	52	E 60%	3,5-6:1
Johanniskraut Dragees H (Kneipp)	900	16	k.A.	k.A.
Johanniskraut ratiop. 425 (Ratiopharm)	850	52	E 60%	3,5-6:1
Johanniskraut Sandoz 425 (Sandoz)	850	48	E 60%	3,5-6:1
Kira 300 mg (Riemser)	600	63	M 80%	3-6:1
Laif 600 (Steigerwald)	612	62	E 50%	5-8:1
Laif 900 (Steigerwald)	900	69	E 80%	3-6:1
Nervei (Rodisma-Med)	850	55	E 60%	3,5-6:1
Neuroplant 1x1** (Schwabe)	600-1200	54-108	E 60%	2,5-5:1
Neuroplant AKTIV (Schwabe)#	600	59	M 80%	3-7:1
Neuroplant 300 mg N (Schwabe)	900	82	M 80%	4-7:1
Neurosporal (Müller Göppingen)	500-750	51-76	E 60%	3,5-6:1
Neurovegetalin 425 mg (Verla)	850	53	E 60%	3,5-6:1
Psychotonin 300§ (Steigerwald)	306-712	39-78	E 50%	5-8:1
Remotiv (Madaus)	500	66	E 50%	4-7:1
SE Hypericum (Spitzner)	900	58	M 76%	2,5-5:1
Texx (Krewel Meuselbach)	300-900	23-68	M 80%	4-7:1
Tonizin 425 (Betapharm)	850	45	E 60%	3,5-6:1
Turineurin 425 (mibe Jena/Jenapharm)	850-1700	58	E 60%	3,5-6:1

Tagesd. mg = Tagesdosis Hypericum-Gesamtextrakt; Extrakt = Extraktionsmittel (E = Ethanol, M = Methanol); DEV = Droge-Extrakt-Verhältnis; Preis = Preis einer Tagesdosis in der kleinsten verfügbaren Packungsgröße (i.d.R. N1) in Cent; *Preis aus der Roten Liste 2005, da in 2006 nicht angegeben; **im Laufe des Jahres 2006 außer Vertrieb gemeldet; #Neupräparat - Information vom Hersteller (Präparat noch nicht in der Druckversion der Roten Liste 2006 enthalten); § = seit 1.1.2006 unter dem Handelsnamen Psychotonin auf dem Markt

Tabelle 3

Weitere, nicht in der Roten Liste 2006 unter der Rubrik Pflanzliche Psychopharmaka/Antidepressiva/Einzelstoffe genannte Johanniskraut-Produkte alphabetisch geordnet (Informationen auf Basis der von der Firma Dr. Wilmar Schwabe zur Verfügung gestellten Liste von Mitteln in der Lauer Taxe, in der Roten Liste online und im Internet)

Präparat (Hersteller)	Tagesd. mg	Extrakt.	DEV
Abtei Johanniskraut Nerven Dragees (GlaxoSmithKline)	95-190	M 80%	4-7:1
Abtei Johanniskraut Rotöl Kapseln (GlaxoSmithKline)	600-1200		
Bad Heilbrunner Tee Johanniskraut (Bad Heilbrunner)			
Bergmännli Johanniskraut Rotöl Kapseln (ABO Pharma)	600		1:5
Chruetermaennli Johanniskraut Tee (Pharma Brutscher Naturpr.)			
Das gesunde Plus Johanniskraut Entspannungsdragees (Swiss)	170	M 80%	4-7:1
Florabio Johanniskraut Saft (Duopharm)			
Franziskus Johanniskraut Dragees SN (Bio Garten Bad Heilbr.)	180	E 60%	4-6:1
Gehe Balance Johanniskrauttee (Gehe Pharma Handel)			
Gesundform Johanniskraut Dragees SN (proVita)	-	E 60%	4-6:1
Gesundform Johanniskraut Tee (proVita)			
H&S Johanniskrauttee (H&S)			
Hypericaps Kapseln (Duopharm)	540-1080	E 60%	6-7:1
Hypericum ex herba 5% Oleum (Wala)			1:4
Hypericum Flos 25% Öl (Weleda)			1:2
Hypericum Stada 250 mg (Stada)	500-750	E 60%	3,5-6:1
Hypericum Stada 425 mg (Stada)	850	E 60%	3,5-6:1
Johanniskraut Dragees SN (Alphapharm)	-	E 60%	6-7:1
Johanniskraut Dragees SN (Bio Diät)	540-1080	E 60%	4-6:1
Johanniskraut Dragees SN (Hähnel)	-	E 60%	4-6:1
Johanniskraut Dragees SN (Kneipp)	180	E 60%	4-6:1
Johanniskraut Öl (Alcura)			
Johanniskraut Öl Bergland (Bergland)			
Johanniskraut Öl Bio Diät (Bio Diät)			
Johanniskraut Öl Kapseln (Alphapharm)			1:5
Johanniskraut Öl Kapseln (Silkana)			1:5
Johanniskraut Pflanzensaft (Alphapharm)			
Johanniskraut Pflanzensaft (Alpenländisches Kräuterhaus)			
Johanniskraut Rotöl Kapseln (Alsitan)	600		1:5
Johanniskraut Tee (Aurica)			
Johanniskraut Tee (Bombastus)			
Johanniskraut Tee (Alexander Wellecke)			
Johannisöl Salbe (Bombastus)			
Jo Sabona forte 425 (MIT)		E 60%	3,5-6:1
Klosterfrau Johanniskraut Dragees (MCM Klosterfrau)		E 70%	2,5-5:1
Kneipp Tee Johanniskraut (Kneipp)			
Medicom Johanniskraut Entspannungsdragees (Medicom)	170	M 80%	4-7:1
Nervenruh Johanniskraut Dragees (MCM Klosterfrau)	200	E 70%	2,5-5:1
Optisana Johanniskraut Dragees SN (Allmedica)	180	E 60%	4-6:1
Pflanzenextrakt Johanniskraut Saft (Bombastus)			1:9
Prohymental Hypericin Kapseln (Ysatfabrik)		M	4-8:1
Rotöl (Jukunda)			
Rotöl Kapseln (Jukunda)	1620		
Sidroga Johanniskraut Tee (Sidroga)			
Solarguttae Johanniskraut Kapseln (Dr. Pöhlmann)			
Spilan 425 mg (Sandoz)		E 60%	3,5-6:1
St. Benedikt Johanniskraut Dragees SN (Pharma Aldenhoven)	180	E 60%	4-6:1
Tetesept Johanniskraut Kapseln (Merz)	1000		
Topfit Johanniskraut Kapseln (Painex)			0,075:1
Vitalikum (Bio Garten Bad Heilbrunn)	180	E 60%	4-6:1
Wurzelsepp Johanniskraut Tee (Alpenländisches Kräuterhaus)			
Zirkulin Johanniskraut Dragees H (Roha)	900		

Tagesd. mg = Tagesdosis Hypericum-Gesamtextrakt; Extrakt = Extraktionsmittel (E = Ethanol, M = Methanol);
DEV = Droge-Extrakt-Verhältnis

In Tabelle 2 wurde außerdem das Neupräparat Neuroplant AKTIV mit aufgenommen. In Tabelle 3 sind nicht in der Roten Liste unter der Rubrik Pflanzliche Antidepressiva aufgeführte, weitere Johanniskrautpräparate zusammengestellt. In einer weiteren Tabelle im Anhang finden sich in der Lauer-Taxe enthaltene Artikel mit der Bezeichnung „Johannis*“ ohne Inhaltsangabe.

3.3. Zuordnung der in den Studien verwendeten Extrakte zu den Präparaten

In Tabelle 4 sind die in der Roten Liste 2006 aufgeführten Präparate und die verfügbaren Studien soweit möglich einander zugeordnet. Die Präparate wurden entsprechend Extraktionsmittel (Methanol oder Ethanol und jeweiliger Volumenprozentanteil) und DEV geordnet. Die Zuordnung ist nur zum Teil eindeutig. Dies liegt daran, dass Präparate bzw. Extrakte verändert oder umbenannt wurden und andere nicht mehr auf dem Markt sind.

Für einen Teil der 16 Studien, in denen ein Extrakt mit der Bezeichnung LI 160 untersucht wurde, wird als Markenname Jarsin, für einen anderen Teil Jarsin 300 (Lichtwer, Berlin) angegeben. Für das Präparat Jarsin wird in der „Liste Pharmindex“ 1992 angegeben, dass ein Dragee 300 mg Johanniskraut-Extrakt mit einem standardisierten Gesamthypericingehalt von 360 µg enthält; DEV und Auszugsmittel werden nicht genannt. In den folgenden Jahren wird Jarsin durch Jarsin 300 ersetzt; auf die Standardisierung auf den Gesamthypericingehalt wird entsprechend dem neuen Wissensstand verzichtet, als DEV wird zunächst „4-7 : 1“ (Rote Liste 1999 – 2001), später dann „3-6 : 1“ genannt. Für den Gutachter ist nicht sicher beurteilbar, ob alle unter der Bezeichnung LI 160 eingesetzten Zubereitungen phytochemisch tatsächlich äquivalent waren. In Tabelle 3 wurden jedoch alle Studien zu LI 160 Jarsin 300 zugeordnet. Die Präparate Jarsin 450 mg und Jarsin 750 mg dürften den gleichen Extrakt enthalten und sich lediglich im Extraktgehalt je Tablette unterscheiden.

Für Neuroplant 300 mg N (Dr. Willmar Schwabe, Karlsruhe) ist ein Extrakt mit dem DEV „4-7 : 1“ angegeben, für Neuroplant AKTIV hingegen der in drei Studien untersuchte Extrakt WS 5570 mit DEV „3-7 : 1“. Das unterschiedliche DEV beider Präparate lässt offen, ob es sich tatsächlich um denselben Extrakt WS 5570 handelt. Eine Präparatezuordnung ist in den Publikationen zu WS 5570 nicht erfolgt. Nach Aussage der Firma Schwabe sind beide Zubereitungen nicht als identisch anerkannt, insbesondere verdeutlicht durch das DEV. WS 5570 wird daher nur für Neuroplant AKTIV geführt.

Tabelle 4: In der Roten Liste 2006 genannte Präparate unter der Rubrik Pflanzliche Psychopharmaka/Antidepressiva/Einzelstoffe (71 001 – 71 033) geordnet nach Extraktionsmittel und DEV. Mit gestrichelten Linien umrahmt sind Präparate, für die Extraktionsmedium und DEV identisch sind. Präparate, zu denen Studien vorliegen, sind grau unterlegt. Die Linien am linken Tabellenrand verbinden Präparate, die nach Aussagen der befragten Firmen bzw. des befragten Experten äquivalent sind. Studiennummern entsprechend Tabelle 1

Präparat - Extrakt	Tagesd. mg	Extrakt.	DEV	Studien vs.	
				Placebo	Standard
SE Hypericum (Spitzner)	900	M 76%	2,5-5:1		
Jarsin 300 mg (Lichtwer) – LI 160	900	M 80%	3-6:1	3,5,8,9,13, 15,21,22, 29,32,33	3-5,11,13, 38,39,40
Jarsin 450 mg (Lichtwer)	900	M 80%	3-6:1		
Jarsin 750 mg (Lichtwer)	750	M 80%	3-6:1		
Kira 300 mg (Riemser)	600	M 80%	3-6:1		
Neuroplant AKTIV (Schwabe) – WS 5570	600	M 80%	3-7:1	17,20	34
Neuroplant 300 mg N (Schwabe)	900	M 80%	4-7:1		
Texx (Krewel Meuselbach)	300-900	M 80%	4-7:1		
Esbericum forte (Schaper & Br.) – Ze 117	500	E 49%	4-7:1	30	31,42
Remotiv (Madaus) – Ze 117	500	E 50%	4-7:1	30	31,42
Hyperforat Tropfen		E 50%	5-7:1	14	
Laif 600 (Steigerwald) – STW3	612	E 50%	5-8:1		6
Psychotonin 300 (Steigerwald)	306-712	E 50%	5-8:1		
Hewepsychon uno Tropfen (Hevert)		E 60%	0,7-1,3:1		
Esbericum Kapseln (Schaper & Brümmer)	80-480	E 60%	2-5,5:1		2
Neuroplant 1x1 (Schwabe) – WS 5572*	600-1200	E 60%	2,5-5:1	16,19*	
Felis 650 (Hexal)	650	E 60%	3,5-6:1		
Hyperforat 250 mg (Klein)	500-750	E 60%	3,5-6:1		
Neurosporal (Müller Göppingen)	500-750	E 60%	3,5-6:1		
Cesradyston (Cesra)	850	E 60%	3,5-6:1		
Felis 425 (Hexal)	850	E 60%	3,5-6:1		
Helarium 425 (Bionorica)	850	E 60%	3,5-6:1		
Hewepsychon uno 425 (Hevert)	850	E 60%	3,5-6:1		
Hypermerck 425 mg (Merck dura)	850	E 60%	3,5-6:1		
Hyperpur (Alphapharma-Isis)	850	E 60%	3,5-6:1		
Johanniskraut AL (Aliud Pharma)	850	E 60%	3,5-6:1		
Johanniskraut-CT (CT-Arzneimittel)	850	E 60%	3,5-6:1		
Johanniskraut ratiop. 425 (Ratiopharm)	850	E 60%	3,5-6:1		
Johanniskraut Sandoz 425 (Sandoz)	850	E 60%	3,5-6:1		
Nervei (Rodisma-Med)	850	E 60%	3,5-6:1		
Neurovegetalin 425 mg (Verla)	850	E 60%	3,5-6:1		
Tonizin 425 (Betapharm)	850	E 60%	3,5-6:1		
Turineurin 425 (mibe Jena/Jenapharm)	850-1700	E 60%	3,5-6:1		
Aristoforat (Steiner)	360	E 60%	5-7:1		
Aristo (Steiner) – STEI 300	700-1050	E 60%	5-7:1	24	24
Dysto-lux (Loges) – LoHyp 57	800	E 60%	5-7:1		12
Laif 900 (Steigerwald) – STW3-VI	900	E 80%	3-6:1	7,35	7
Hyperforat (Klein)	240	E 80%	4-5:1		
Florabio Saft (Schoenenberger)		n.a.	n.a.		
Hyperforat Injektionslösung (Klein)		Aceton	10-12:1		
Johanniskraut Dragees H (Kneipp)	900	k.A.	k.A.		

*Neuroplant 1x1 am 1.11. 06 außer Vertrieb gemeldet/WS 5572 in Studien (16,19) nicht in 1x-Dosierung geprüft.

Das in der Roten Liste 2006 noch geführte, am 1.11.2006 jedoch außer Vertrieb gemeldete Präparat Neuroplant 1x1 enthielt den Extrakt WS 5572. Dieser wurde aber in den zwei vorliegenden Studien nicht in einer Einmaldosierung von Neuroplant 1x1 geprüft. Der in einer Studie zusätzlich geprüfte Extrakt WS 5573 ist nicht auf dem Markt. Das in einer Studie geprüfte Vorläuferpräparat Neuroplant (Spitzner, Ettlingen) ist nicht mehr auf dem Markt; eine Vergleichbarkeit mit den neuen Präparaten ist nach Aussage der Firma Schwabe nicht gegeben. Dagegen seien WS 5570 und WS 5572 trotz unterschiedlicher Auszugsmittel und DEV pharmazeutisch vergleichbar. Prof. Schulz (Berlin) teilte schriftlich mit, dass LI 160 und WS 5570 der gleiche Extrakt sei. Nach Aussage der Firma Schwabe gelten beide Extrakte grundsätzlich aber nicht als phytochemisch äquivalent. Da der Gutachter sich nicht in der Lage fühlt, die Äquivalenz der Präparate auf der Basis dieser Angaben eindeutig zu bewerten, werden LI 160 und WS 5570 im folgenden getrennt dargestellt. Die Studien zu WS 5572 werden im Kapitel zu den nicht mehr verfügbaren Extrakten/Präparaten zusammengefasst.

Für den in drei Studien geprüften Extrakt Ze 117 wurde in einer Studie auch der Präparatename Remotiv (aktuell vertrieben von der Firma Madaus, Köln) genannt. Nach Aussagen der Firma Schaper und Brümmer (Salzgitter) ist dieser Extrakt jedoch auch die Basis von Esbericum forte, obwohl die Angabe des Extraktionsmittels in der Roten Liste nicht völlig übereinstimmt (49%iges bzw. 50%iges Ethanol). Bei dem Extrakt STW3 handelt es sich um das Präparat Laif 600 der Firma Steigerwald (Darmstadt). Auch hier liegt eine Aussage des Herstellers vor, dass das zweite Hypericumpräparat Laif 900 (STW3-VI) trotz der Unterschiede bezüglich Auszugsmittel und DEV pharmazeutisch vergleichbar sei. Die von derselben Firma stammenden Präparate Psychotonin M und Psychotonin forte, die in insgesamt 6 älteren Studien untersucht worden waren, befinden sich nicht mehr auf dem Markt. Das in der Roten Liste 2006 geführte Präparat Psychotonin 300 (seit 1.1.2006 Handelsname Psychotonin) ist mit den älteren Präparaten nicht vergleichbar. Bei LoHyp-57 handelt es sich um Dysto-lux (Loges, Winsen), bei STEI 300 dürfte es sich um Aristo (Steiner, Berlin) handeln. Das Prüfpräparat Esbericum aus dem Jahre 1993 ist nach Angaben des Herstellers identisch mit den heute verfügbaren Esbericum Kapseln. Es wird hier angenommen, dass das 1979 geprüfte Hyperforat mit dem heute verfügbaren Präparat vergleichbar ist. Für 6 Studien war eine Zuordnung nicht möglich, da entweder die entsprechenden Informationen fehlten oder kein auf dem deutschen Markt verfügbares Präparat identifiziert werden konnte.

Im Folgenden werden auf dem deutschen Arzneimittelmarkt im Jahre 2006 verfügbare Extrakte bzw. Präparate, für die mindestens eine randomisierte Doppelblindstudie vorliegt,

ausführlich einzeln diskutiert (Abschnitte 4. bis 13.). Insgesamt 13 Studien liegen zu Präparaten bzw. Extrakten vor, die zum 31.12.2006 nicht bzw. nicht mehr auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar waren, oder bei denen die Zuordnung zu einem verfügbaren Extrakt nicht möglich war. Diese werden der Vollständigkeit halber in Kapitel 13 zusammengefasst.

4. Extrakt LI 160 (80%iges Methanol, DEV 3-6:1) – Jarsin 300/Jarsin

4.1. Angaben zum Extrakt

Insgesamt 16 Studien liegen zu LI 160 (Lichtwer Healthcare, Berlin) vor. Dabei handelt es sich um einen Extrakt, bei dem als Auszugsmittel 80%iges Methanol verwendet wurde; als DEV wird für die aktuellen Präparate 3-6:1 angegeben. Allerdings ist nicht klar, ob alle unter der Bezeichnung LI 160 getesteten Extrakte phytochemisch vergleichbar waren. In einigen der bis 1993 veröffentlichten Studien wurde ein Extrakt geprüft, der auf seinen Gehalt an Gesamthypericin standardisiert war und unter dem Markennamen Jarsin vertrieben wurde. Dagegen wird bei dem auch heute noch vertriebenen Jarsin 300 auf die Standardisierung auf den Gesamthypericingehalt verzichtet und stattdessen auf einen Extraktgehalt von 300 mg eingestellt.

4.2. Charakteristika der vorliegenden Studien

In den 16 vorliegenden Studien wurde LI 160 insgesamt elfmal mit Placebo verglichen, viermal mit einem älteren Antidepressivum und viermal mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (d.h. 3 Studien waren dreiarmlig; siehe Tabelle 5). Die Studien sind bezüglich Patientenpopulation, Studiendauer und (vermutlich) Studienqualität in hohem Maße heterogen. Vier ältere placebokontrollierte Studien wurden bei Patienten mit leichten bzw. leichten bis mittelschweren Depressionen durchgeführt. Bei den Studien kann davon ausgegangen werden, dass ein Teil bzw. alle (Studie von Hübner et al. 1993) Patienten nicht die Kriterien einer „major depression“ nach DSM-IV-Kriterien (Diagnosecodes 296.2x und 296.3x) bzw. einer depressiven Episode (F32) oder einer rezidivierenden depressiven Störung (F33) nach ICD-10-Kriterien erfüllten. Die Behandlungsdauer betrug jeweils 4 Wochen. In sieben, meist neueren placebokontrollierten Studien wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die die Kriterien einer - meist leichten bis mittelschweren – „major depression“ erfüllten. Die Studiendauer variierte hier zwischen 4 und 12 Wochen. In der Studie von Vorbach et al. 1993 zu LI 160 und Imipramin litt ca. ein Drittel der Patienten nicht an einer „major depression“. Bei den übrigen sieben Studien mit aktiver Vergleichsgruppe (in drei Fällen mit älteren Antidepressiva, in vier mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern) wurden ausschließlich Patienten mit „major depression“ eingeschlossen. Die Studiendauer variierte zwischen 6 und 12 Wochen. Die Dosierung der jeweiligen Vergleichspräparate bewegte sich in der Regel am unteren Rand der Empfehlungen.

Eine Besonderheit der Studiengruppe zu LI 160 ist die Tatsache, dass zwei Studien nicht vom Hersteller finanziert wurden: die Studie HDTSG wurde von den National Institutes of Health in den USA finanziert, die Studie von Shelton et al. von der Firma Pfizer, die einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer herstellt.

Tabelle 5
Studien zu LI 160

Quellenmerkmale	Patienten	Intervention	Zielkriterien/ Ergebnisse	Bemerkungen
A: Autor J: Publikationsjahr H: Herkunft Z: Zeitschrift N: Fallzahl	MD: major depr. S: Schweregrad D: % weibl., Alter Z: Zentrenzahl A: Zentrenart	H: Extraktbezeichn. T: Tagesdosis P: Placebokontrolle S: Standardbeh. D: Therapiedauer	R: Responder S: Skalen P: vs. Placebo S: vs. Standard	
A: Bjerkenstedt J: 2005 H: Schweden Z: Eur Arch Psych N: 163	MD: ja S: leicht/mittel D: 79%, 50 Jahre Z: 15 A: Allg.med. Praxen	H: LI 160 T: 900 mg P: ja S: Fluoxetin 20 mg D: 4 bzw. 6 Wo	R: HAMD \leq 50% S: HAMD, MADRS, CGI P: 0 S: 0	Kurze Behandlungsdauer
A: Brenner J: 2000 H: USA J: Clin Ther N: 30	MD: ja S: leicht/mittel D: 63%, 45 Jahre Z: 1 A: Community Hosp	H: LI 160 T: 900 mg P: nein S: Sertralin 75 mg D: 7 Wo	R: HAMD \leq 50% S: HAMD, CGI, D-S P: n.v. S: 0	Kleine Fallzahl, hohe Abbruchquote, mehr Abbrecher unter Hypericum
A: Fava J: 2005 H: USA Z: J Clin Psychoph N: 135	MD: ja S: HAMD > 19 D: 57%, 37 Jahre Z: 2 A: Psy. Res. Units	H: LI 160 T: 900 mg P: ja S: Fluoxetin 20 mg D: 12 Wo	R: HAMD < 8 S: HAMD, CGI, BDI P: (+) S: +	Hohe Behandlungsabbruchraten
A: Hänsgen J: 1996 H: D Z: MMW N: 108	MD: ja S: leicht/mittel D: 61%, 52 Jahre Z: 17 A: vers. Fachärzte	H: LI 160 T: 900 mg P: ja S: nein D: 4 Wochen	R: HAMD \leq 50% / < 10 S: HAMD, D-S, BEB, CGI P: + S: n.v.	Kurze Dauer, niedrige Response unter Placebo, publ. Zwischenausw. nach 72 Patienten
A: Halama J: 1991 H: D Z: Nervenheilkd N: 50	MD: nein S: HAMD 16-20 D: 64%, 47 Jahre Z: 1 A: Psy. Praxis.	H: LI 160 T: 900-1500 mg P: ja S: nein D: 4 Wo	R: HAMD \leq 50% S: HAMD, CGI, B-L P: + S: n.v.	Keinerlei Besserung unter Placebo, kurze Dauer
A: Harrer J: 1993 H: A Z: Nervenheilkd N: 102	MD: ja S: mittel D: 73%, 44 Jahre Z: 6 A: Psy/Neurol. Prax.	H: LI 160 T: 900 mg P: nein S: Maprotilin 75 mg D: 4 Wo	R: HAMD \leq 50% / < 10 S: HAMD, DS, CGI P: n.v. S: 0	Kurze Behandlungsdauer
A: HDTSG J: 2002 H: USA Z: JAMA N: 340	MD: ja S: meist mittel D: 66%, 43 Jahre Z: 12 A: Psy. Forschseinr.	H: LI 160 T: 900 mg P: ja S: Sertralin 50-100 mg D: 8 Wo	R: HAMD \leq 50% S: HAMD, CGI, BDI, SDS P: 0 S: (-)	Sorgfältige Studie, kein Unterschied zw. Sertralin und Placebo, Hinweise auf Entblindung unter Sertralin
A: Hübner J: 1993 H: D Z: Nervenheilkd N: 39	MD: nein S: larvierte Depr. D: 55%, 51 Jahre Z: 1 A: Intern. Praxis	H: LI 160 T: 900 mg P: ja S: nein D: 4 Wo	R: HAMD \leq 50% / < 10 S: HAMD, B-L, CGI P: + S: n.v.	Kleine Fallzahl, kaum Besserung unter Placebo, larvierte Depression

Tabelle 5 (Fortsetzung)
Studien zu LI 160

Quellenmerkmale	Patienten	Intervention	Zielkriterien/ Ergebnisse	Bemerkungen
A: Erstautor	MD: major depr.	H: Extraktbezeichn.	R: Responder	
J: Publikationsjahr	S: Schweregrad	T: Tagesdosis	S: Skalen	
H: Herkunft	D: % weibl., Alter*	P: Placebokontrolle	P: vs. Placebo	
Z: Zeitschrift	Z: Zentrenzahl	S: Standardbeh.	S: vs. Standard	
N: Fallzahl	A: Zentrenart	D: Therapiedauer		
A: Lehrl	MD: ja	H: LI 160	R: HAMD ≤ 50%/<10	Geringe
J: 1993	S: HAMD 16-26	T: 900 mg	S: HAMD, HAMA,	Ansprechraten in
H: D	D: 82%, 49 Jahre	P: ja	SBS, KAI, CGI	beiden Gruppen
Z: Nervenheilkd	Z: 4	S: nein	P: 0	
N: 50	A: Praxen	D: 4 Wo	S: n.v.	
A: Montgomery	MD: ja	H: LI 160	R: HAMD ≤ 50%/<10	Nur als Abstract
J: 2000	S: leicht/mittel	T: 900 mg	S: HAMD, MADRS,	und Poster
H: GBR	D: 74%, 43 Jahre	P: ja	CGI	verfügbar
Z: Phytomed	Z: 18	S: nein	P: 0	
N: 247	A: Praxen und psy. Ambulanzen	D: 12 Wo	S: n.v.	
A: Schmidt	MD: nein	H: LI 160	R: HAMD ≤ 50%/<10	Responderanalyse
J: 1993	S: HAMD 16-20	T: 900 mg	S: HAMD, Aufmerk- samkeit	mit signifikantem
H: D	D: 77%, 44 Jahre	P: ja	P: + (?)	Unterschied,
Z: Fortschr. Med.	Z: 3	S: nein	S: n.v.	HAMD-Werte
N: 65	A: versch. Praxen	D: 6 Wo		jedoch ähnlich
A: Shelton	MD: ja	H: LI 160	R: HAMD ≤ 50%	Hoher Anteil an
J: 2001	S: HAMD > 19	D: 900-1200 mg	S: HAMD, HAMA,	chron. depr.
H: USA	D: 64%, 42 Jahre	P: ja	BDI, CGI	Patienten;
Z: JAMA	Z: 11	S: nein	P: 0 bis (+)	Sponsoring durch
N: 200	A: academic centers	D: 8 Wo	S: n.v.	Pfizer
A: Sommer	MD: nein	H: LI 160	R: HAMD ≤ 50%/<10	Studie 4x publiziert
J: 1993	S: HAMD <21	D: 900 mg	S: HAMD,	
H: D	D: 72%, 48 Jahre	P: ja	Symptome	
Z: Nervenheilkd	Z: 3	S: nein	P: +	
N: 105	A: versch. Praxen	D: 4 Wo	S: n.v.	
A: Vorbach	MD: nein	H: LI 160	R: HAMD unklar	33% der Patienten
J: 1993	S: HAMD Mw 19,6	D: 900 mg	S: HAMD, D-S, CGI	hatten keine „major
H: D	D: 47%, 53 Jahre	P: nein	P: n.v.	depression“
Z: Nervenheilkd	Z: 20	S: Imipramin 75 mg	S: 0 bis (+)	
N: 135	A: versch. Praxen	D: 6 Wo		
A: Vorbach	MD: ja	H: LI 160	R: HAMD ≤ 50%	Sorgfältige Studie
J: 1997	S: schwer	D: 1800 mg	S: HAMD, CGI, D-S	bei schweren
H: D	D: 74%, 49 Jahre	P: nein	P: n.v.	Depressionen mit
Z: Pharmacopsych	Z: 20	S: Imipramin 150mg	S: 0	hohen Dosierungen
N: 209	A: Psych. Praxen	D: 6 Wo		
A: Wheatley	MD: ja	H: LI 160	R: HAMD ≤ 50%/<10	Von Lichtwer
J: 1997	S: leicht/mittel	D: 900 mg	S: HAMD, MADRS,	mitgeteilte
H: GBR	D: 76%	P: nein	CGI	Responderzahlen
Z: Pharmacopsych	Z: 19	S: Amitriptylin 75mg	P: n.v.	stimmen nicht mit
N: 165	A: 18 Praxen, 1 Ambulanz	D: 6 Wo	S: (-) bis -	Publikation überein

MD = major depression; Wo = Wochen; *Mittelwert; n.v. = nicht vorhanden; HAMD ≤ 50% = HAMD-Score nach Therapie ≤ 50% des Ausgangswertes; Klassifizierung der Ergebnisse im Vergleich zu Placebo bzw. Standard: + = Hypericumgruppe signifikant besser, (+) = Trend zugunsten der Hypericumgruppe, 0 = kein Unterschied, (-) = Trend zugunsten der Kontrollgruppe, - = Kontrollgruppe signifikant besser
BDI = Beck Depression Index, BEB = Beschwerdeerfassungsbogen, B-L = Beschwerdeliste nach von Zerssen, CGI = Clinical Global Impression Index, D-S = von Zerssen Depressions-Skala, HAMA = Hamilton Angst Skala, HAMD = Hamilton Depressions-Skala, KAI = Kurztest für Allgemeine Basisgrößen und Informationsverarbeitung, MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, SBS = Subjektive Beschwerdenskala, SDS = Sheehan Disability Scale

4.3. Studienergebnisse

Die Ergebnisse der Vergleiche zwischen LI 160 und Placebo sind zwar überwiegend positiv, sie sind jedoch in hohem Maße heterogen, auch wenn man Studien mit und ohne Beschränkung auf Patienten mit „major depression“ getrennt betrachtet (siehe Abbildung 1). Zwar zeigt sich in allen vier placebokontrollierten Studien ohne Beschränkung auf „major depression“ eine Überlegenheit von LI 160, die Responder-Ratios variieren jedoch zwischen 1,56 und 21,00. Der Heterogenitätsindikator I^2 beträgt 52%. Bei den sieben Studien zur „major depression“ schwanken die Responder-Ratios zwischen 0,97 und 2,97 mit einem I^2 von 71%. Die größeren bzw. präziseren Studien zeigen dabei deutlich geringere bzw. keine Effekte, während die weniger präzisen Studien eher größere Effekte zeigen. Aufgrund der Heterogenität sind die statistisch signifikanten gepoolten Effektmaße mit großer Zurückhaltung zu interpretieren.

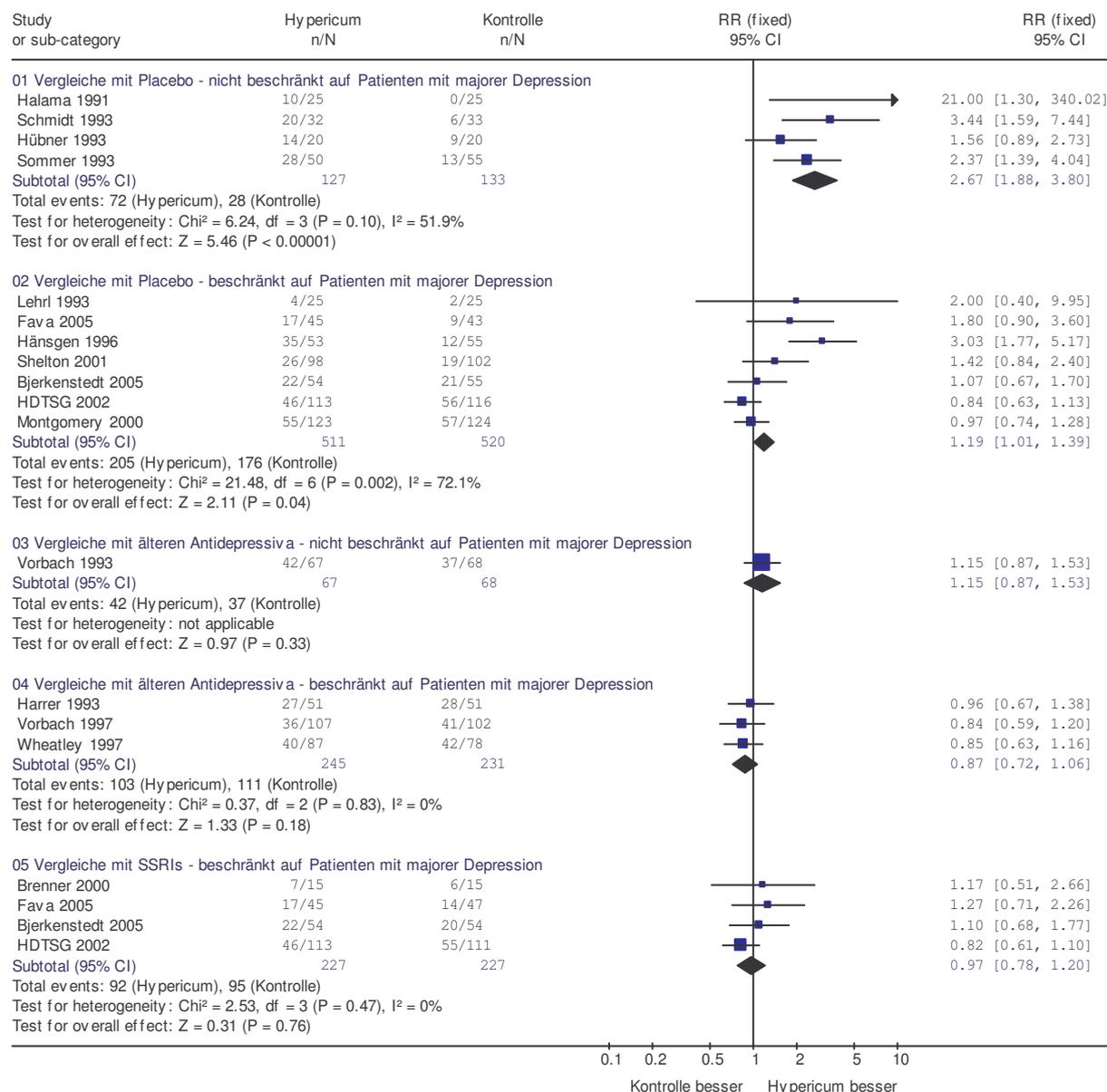
Im Gegensatz zu den Ergebnissen der placebokontrollierten Studien sind diejenigen der Vergleiche mit synthetischen Antidepressiva für die Responder-Ratios aus statistischer Sicht homogen. Dennoch fanden zwei Studien signifikante Unterschiede bei der Auswertung der Hauptzielkriterien (Abnahme der HAMD-Scores). Wheatley et al. berichten eine signifikante Überlegenheit von 75 mg Amitriptylin gegenüber LI 160 nach 6 Wochen. Die Prozentangaben zu den Respondern in der Publikation erscheinen nicht plausibel (59,7% Responderrate bei 87 mit LI 160 behandelten Patienten ergibt 49,5 Patienten und 77,8% von 78 mit Amitriptylin behandelten Patienten ergibt 56,8 Patienten). Die Berechnung der Responderraten für die in Abbildung 1 gezeigte Analyse erfolgte daher auf der Basis der auf Nachfrage von der Firma Lichtwer gelieferten Zahlen, die jedoch deutlich von den Angaben in der Publikation abweichen. Verwendet man für die Analyse Rundungen der in der Publikation genannten Zahlen, ergibt sich bei der gepoolten Analyse der drei Vergleiche von LI 160 und älteren Antidepressiva ein Trend zugunsten der letzteren (Responder-Ratio 0,84, 95%-Vertrauensintervall 0,71 bis 1,00). Fava et al. fanden bei der Analyse der HAMD-Abnahme eine signifikante Überlegenheit von LI 160 gegenüber Fluoxetin. Problematisch bei dieser ansonsten sorgfältigen Studie ist der beträchtliche Anteil von Abbrechern.

Die gepoolte Responder-Ratio beträgt im Vergleich zu älteren Antidepressiva 0,87 (95%-Vertrauensintervall 0,72 bis 1,06; 3 Studien) und im Vergleich zu selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern 0,97 (95%-Vertrauensintervall 0,78 bis 1,20; 3 Studien).

Abbildung 1

Forest-Plot zu den Studien zu LI 160

Review: St John's Wort for depression ((Kf n version))
 Comparison: 11 LI 160
 Outcome: 02 Response nach Therapie (unterteilt nach diagnostischer Klassifikation)



n = Anzahl Responder, N = Gruppengröße, RR = Responder-Ratio, 95% CI = 95% Konfidenzintervall (95%-KI)
 Hinweise zum Lesen der Abbildungen zu Effektgrößenberechnungen (Forest Plots): Für jede Studie wurde eine Responder-Ratio (RR) berechnet, indem der Anteil Responder in der Hypericumgruppe (n/N Hypericum) durch den Anteil Responder in der Kontrollgruppe (n/N Kontrolle) geteilt wurde. Die RR ist graphisch durch das Quadrat dargestellt. Die Größe der Quadrate ist von der Präzision abhängig und zeigt an, mit welchem Gewicht die Studie in die Metaanalyse eingeht. Die Striche um das Quadrat stellen die 95%-Konfidenzintervalle dar. Berührt dieses Intervall nicht die Äquivalenzlinie (Hypericum = Kontrolle), ist der Unterschied zwischen den Gruppen in dieser Studie statistisch signifikant.

4.4. Zusammenfassende Bewertung

Vergleich mit Placebo: Die Mehrheit der vorliegenden elf Studien zeigt eine Überlegenheit von LI 160 im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Depressionen. Allerdings sind unter den neueren, größeren Studien negative Ergebnisse (d.h. keine signifikante Überlegenheit im Vergleich zu Placebo) deutlich häufiger als bei älteren, kleineren Studien.

Vergleich mit synthetischen Antidepressiva: Nur eine der sieben Studien, in denen ein Vergleich mit synthetischen Antidepressiva erfolgte, war explizit als Äquivalenzstudie angelegt (Vorbach et al. 1997). In dieser Studie konnte ein Äquivalenznachweis (einer Tagesdosis von 1800 mg LI 160 im Vergleich zu 150 mg Imipramin) bei Patienten, deren Depression als schwer klassifiziert war, formal nicht erbracht werden. Insgesamt legen die Studien jedoch nahe, dass LI 160 ähnlich wirksam wie synthetische Antidepressiva in den jeweils geprüften Dosierungen ist. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die Dosierung der Antidepressiva zum Teil (Vorbach et al., 1993 und Wheatley 1997) unterhalb empfohlener Standarddosierungen lag (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2006).

5. Extrakt WS 5570 (80%iges Methanol, DEV 3-7:1) – Neuroplant AKTIV

5.1. Angaben zum Extrakt

WS 5570 ist ein methanolischer (80%ig) Extrakt mit einem DEV von 3-7:1 der Firma Dr. Willmar Schwabe, Karlsruhe, der in dem Präparat Neuroplant AKTIV (als 1x600 mg Dosierung) enthalten ist. Nach Aussage der Firma Schwabe ist in einer (Lecrubier et al. 2002) der drei für WS 5570 vorliegenden Studien das DEV versehentlich mit 4-7:1 beschrieben. Der Extrakt in dem Präparat Neuroplant 300 mg N (Auszugsmittel 80%iges Methanol, DEV 4-7:1) ist nicht als WS 5570 bezeichnet, da nach Aussage der Firma Schwabe nicht als identisch anerkannt. In zwei der für WS 5570 vorliegenden Studien wird berichtet, dass der in den Untersuchungen verwendete Extrakt auf einen Gehalt von 3-6% Hyperforin und 0,12-0,28% Hypericin standardisiert ist.

Laut einem Schreiben der Firma Schwabe ist WS 5570 mit dem weiter unten beschriebenen Extrakt WS 5572 trotz unterschiedlicher Auszugsmittel (80%iges Methanol vs. 60%iges Ethanol) „pharmazeutisch vergleichbar“. Aus Sicht eines befragten externen Hypericumexperten (Prof. Schulz, Berlin; damals leitender Mitarbeiter bei Lichtwer Pharma, Berlin) entspricht WS 5570 dem Extrakt LI 160, nach Aussage der Firma Schwabe jedoch sind beide Extrakte grundsätzlich nicht als äquivalent anerkannt.

5.2. Charakteristika der vorliegenden Studien

Zu WS 5570 liegen zwei placebokontrollierte Studien (Kasper et al. 2006, Lecrubier et al. 2002) und eine Studie mit Vergleich mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer vor (Szegeedi et al. 2005; Tabelle 6). In allen Fällen erscheint die Studienqualität hoch. Allerdings waren in der Studie von Kasper et al. trotz Randomisierung leichte Baselineunterschiede (tendenziell ungünstigere Werte in der Placebogruppe) vorhanden. Während die beiden placebokontrollierten Studien Patienten mit leichter bis mittelschwerer „major depression“ einschlossen, wurden in die Studie mit Standardtherapiekontrolle nur Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Depression aufgenommen. In allen Studien erfolgte die Behandlung primär über 6 Wochen. In der Studie von Lecrubier wurde eine 3x300 mg Dosierung verwendet, in der Studie von Kasper et al. erhielt eine Gruppe 1x600 mg und eine weitere Gruppe 2x600 mg. In der Studie von Szegeedi et al. konnte die ursprüngliche Dosierung von 3x300 mg nach 2 Wochen bei ungenügendem Ansprechen auf die Therapie auf 3x600 mg erhöht werden. Sowohl in der Studie von Kasper et al. wie auch

in der von Szegedi et al. waren die entsprechenden Vorkehrungen getroffen, um die Doppelblindbedingungen aufrecht zu erhalten. In der Studie von Szegedi et al. konnten die Patienten, die nach 6 Wochen auf die Therapie angesprochen hatten, über 4 Monate weiter beobachtet werden (Ergebnisse noch nicht publiziert).

Tabelle 6

Studien zu WS 5570

Quellenmerkmale	Patienten	Intervention	Zielkriterien/ Ergebnisse	Bemerkungen
A: Erstautor	MD: major depr.	H: Extraktbezeichn.	R: Responder	
J: Publikationsjahr	S: Schweregrad	T: Tagesdosis	S: Skalen	
H: Herkunft	D: % weibl., Alter	P: Placebokontrolle	P: vs. Placebo	
Z: Zeitschrift	Z: Zentrenzahl	S: Standardbeh.	S: vs. Standard	
N: Fallzahl	A: Zentrenart	D: Therapiedauer		
A: Kasper	MD: ja	H: WS 5570	R: HAMD ≤ 50%	Sorgfältige, große
J: 2006	S: mild/mittel	T1: 600 mg	S: HAMD, MADRS,	Studie, jedoch
H: Aut/D	D: 63%, 46 Jahre	T2: 1200 mg	CGI, SF-36, BDI	leichte Baseline-
Z: BMC Med	Z: 16	P: ja	P: + (beide Dosen)	unterschiede
N: 324	A: 11 psychiatr. und 5 allmed. Praxen	S: nein	S: n.v.	
A: Lecrubier	MD: ja	H: WS 5570	R: HAMD ≤ 50%	Sorgfältige, große
J: 2002	S: mild/mittel	T: 900 mg	S: HAMD, MADRS,	Studie
H: F	D: 79%, 41 Jahre	P: ja	CGI, SCL-58	
Z: Am J Psychiatry	Z: 26	S: nein	P: +	
N: 375	A: Ambulanzen, Praxen	D: 6 Wo	S: n.v.	
A: Szegedi	MD: Ja	H: WS 5570	R: HAMD ≤ 50%	Sorgfältige Studie
J: 2005	S: mittel/schwer	T: 900-1800 mg	S: HAMD, MADRS,	bei mittelschwerer
H: D	D: 69%, 47 Jahre	P: nein	CGI, BDI	bis schwerer
Z: BMJ	Z: 21	S: Paroxetin 20-40	P: n.v.	Depression
N: 251	A: Psych. Praxen	mg	S: (+) bis +	
		D: 6 Wo		

SCL-58 = Symptom Check List

Übrige Abkürzungen siehe Tabelle 4

5.3. Studienergebnisse

In der Studie von Lecrubier et al. ergab sich bezüglich des Hauptzielparameters (Abnahme des HAMD-Scores) eine statistisch signifikante Überlegenheit von WS 5570 (in der Dosierung 3x300 mg) gegenüber Placebo. Die Größe des Effektes (Differenz zwischen den beiden Gruppe 1,8 Scorepunkte) ist jedoch bescheiden. Bei der für das vorliegende Gutachten vorgenommenen Responderanalyse ergibt sich eine Responder-Ratio von 1,24 mit einem Konfidenzintervall von 1,00 bis 1,54 und einem $p = 0,05$ (Abbildung 2a). In der Originalpublikation wird der Chi-quadrat-Test noch als knapp signifikant ($p < 0,05$) berichtet. Dagegen sind die Responder-Ratios in der Studie von Kasper et al. für beide Gruppen mit 2,17 (Einmalgabe von 600 mg) und 1,91 (1200 mg in zwei Gaben) deutlich größer. Dies trifft auch für die Unterschiede bei der Abnahme des HAMD-Scores zu (5,6 und 4,8). Um zu vermeiden, dass die Placebogruppe in der Studie von Kasper et al. zweimal in die Meta-

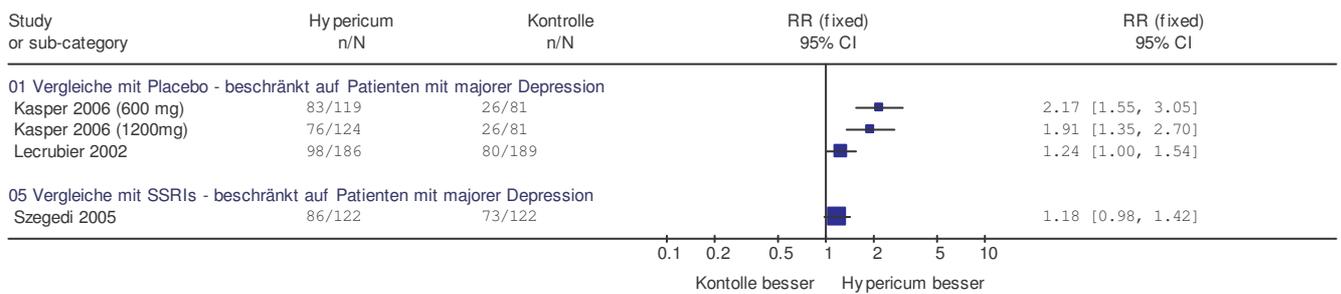
Analyse eingeteilt, wurden für die Berechnung des gepoolten Effektmaßes die Daten der beiden Dosisgruppen gepoolt (siehe Abbildung 2b). Der Heterogenitätsindex I^2 ist mit 84% für die beiden Studien (Kasper et al. und Lecrubier et al.) sehr hoch.

In der Studie von Szegedi et al. wurde primär geprüft, ob WS 5570 in der untersuchten Dosierung Paroxetin 20-40 mg nicht unterlegen ist. Dies konnte bestätigt werden. Bei explorativen Tests ergab sich sogar eine signifikante Überlegenheit von WS 5570 gegenüber Paroxetin bzgl. der HAMD-Abnahme. Auch die Responder-Ratio zeigt einen Trend ($p = 0,08$) zugunsten von WS 5570.

Abbildung 2a

Forest-Plot zu den Studien mit WS 5570

Review: St John's Wort for depression ((kfn version))
 Comparison: 14 WS 5570
 Outcome: 01 Response nach Therapie

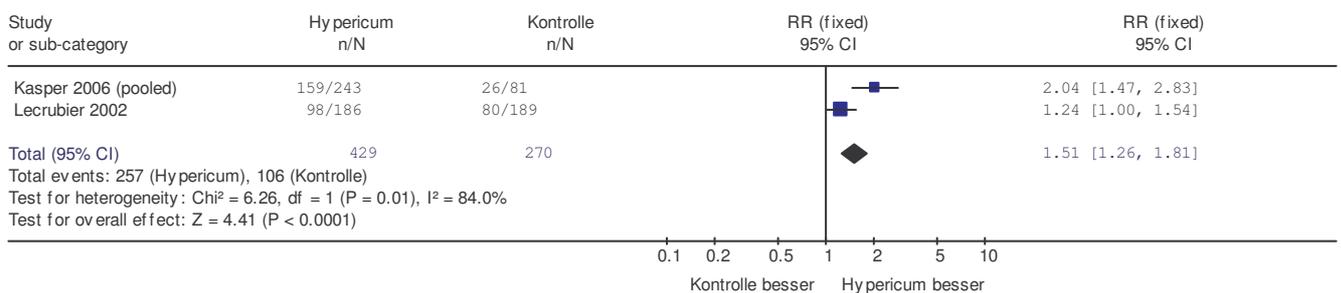


Legende siehe Abbildung 1

Abbildung 2b

Forest-Plot zu den placebokontrollierten Studien mit WS 5570 mit Pooling

Review: St John's Wort for depression ((kfn version))
 Comparison: 14 WS 5570
 Outcome: 02 Response nach Therapie (mit Pooling)



5.4. Zusammenfassende Bewertung

Vergleich zu Placebo: Es liegen zwei methodisch angemessene Studien vor, die eine Überlegenheit von WS 5570 im Vergleich zu Placebo bei leichten bis mittelschweren Depressionen zeigen.

Vergleich zu synthetischen Antidepressiva: Es liegt eine methodisch angemessene Studie vor, die die Nichtunterlegenheit von WS 5570 im Vergleich zu Paroxetin (20-40 mg) bei mittelschwerer bis schwerer „major depression“ zeigt.

Anmerkung: Das derzeit auf dem Markt verfügbare Präparat Neuroplant AKTIV ist eine Einmaldosierung (600 mg) von WS 5570. Diese Dosierung wurde in einer placebokontrollierten Studie (Kasper et al. 2006) getestet, während die Gabe von WS 5570 in den anderen Studien bzw. Vergleichen dreimal bzw. zweimal täglich erfolgte.

6. Extrakt Ze 117 (50%iges Ethanol, DEV 4-7:1) – Remotiv/Esbericum forte

6.1. Angaben zum Extrakt

Ze 117 ist ein ethanolischer (50%ig) Extrakt mit einem DEV von 4-7:1 und wird in dem Präparat Remotiv (Firma Madaus, Köln) verwendet. Laut Aussagen der Firma Schaper & Brümmer (Salzgitter) wird derselbe Extrakt auch für das Präparat Esbericum forte verwendet, obwohl hier als Extraktionsmittel in der Roten Liste 49%iges Ethanol genannt wird. Die empfohlene Tagesdosis liegt mit 500 mg niedriger als in der Mehrzahl der sonst in neueren klinischen Studien geprüften Extrakte. Eine Besonderheit von Ze 117 ist außerdem, dass es sich um einen weitgehend Hyperforin-freien Extrakt handelt.

6.2. Charakteristika der vorliegenden Studien

Es liege drei große Studien bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer „major depression“ vor, jeweils eine im Vergleich zu Placebo, zu Imipramin (150 mg), und zu Fluoxetin (20 mg; siehe Tabelle 7). Die methodische Qualität aller drei Studien erscheint hochwertig. Eine Besonderheit der Studien von Schrader et al. (vs. Placebo und Fluoxetin) ist jedoch, dass lediglich vor Behandlungsbeginn und nach 6 Wochen eine intensive Bewertung der Patienten mit der HAMD und anderen Instrumenten erfolgte, um eventuelle Placeboeffekte zu minimieren. In der Studie von Woelk et al. wurde mit 150 mg eine relativ hohe Dosis für das Vergleichspräparat Imipramin herangezogen. Dies ist angesichts der Kritik an der häufig niedrigen Dosierung in den Hypericum-Antidepressiva-Vergleichsstudien sinnvoll. Es ist aber wahrscheinlich auch ein Grund dafür, dass in der Imipramin-Gruppe deutlich mehr Patienten die Behandlung vorzeitig abbrachen. Inwieweit die Verblindung aufrechterhalten werden konnte, ist nicht sicher zu beurteilen.

6.3. Studienergebnisse

Die Responder-Ratio in der einzigen vorliegenden, placebokontrollierten Studie ist mit 3,70 sehr groß. Dies erklärt sich durch die auffallend niedrige Ansprechrate unter Placebo. Bei der Abnahme des HAMD-Scores ist der geringe Rückgang unter Placebo noch auffälliger. Im Vergleich zu 150 mg Imipramin ging der HAMD-Score unter Behandlung mit Ze 117 in sehr ähnlicher Weise zurück. Im Vergleich zu 20 mg Fluoxetin war Ze 117 in der vorliegenden Vergleichsstudie mindestens ähnlich effektiv.

Tabelle 7

Studien zu Ze 117

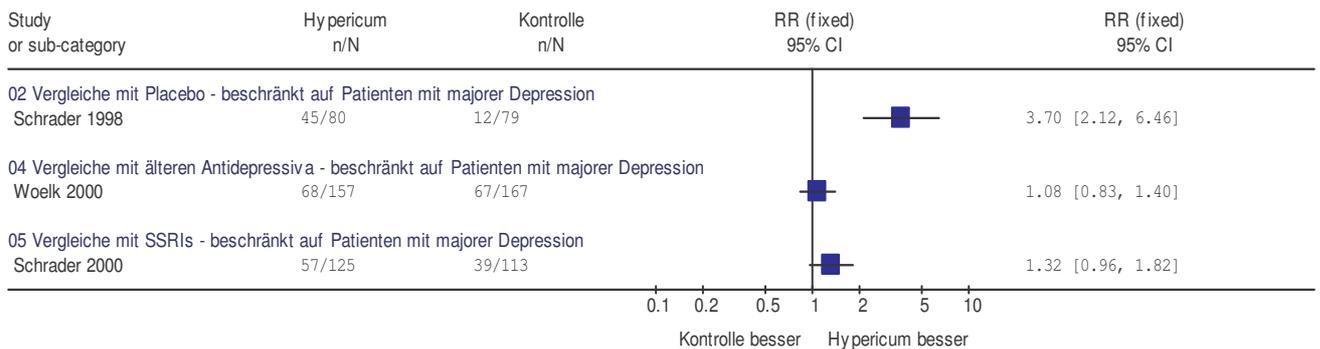
Quellenmerkmale	Patienten	Intervention	Zielkriterien/ Ergebnisse	Bemerkungen
A: Erstautor	MD: major depr.	H: Extraktbezeichn.	R: Responder	
J: Publikationsjahr	S: Schweregrad	T: Tagesdosis	S: Skalen	
H: Herkunft	D: % weibl., Alter	P: Placebokontrolle	P: vs. Placebo	
Z: Zeitschrift	Z: Zentrenzahl	S: Standardbeh.	S: vs. Standard	
N: Fallzahl	A: Zentrenart	D: Therapiedauer		
A: Schrader	MD: ja	H: Ze 117	R: HAMD ≤ 50%/<10	Nur sehr geringe
J: 1998	S: leicht/mittel	T: 500 mg	S: HAMD, CGI, VAS	Ansprechrate unter
H: D	D: 67%, 43 Jahre	P: ja	P: +	Placebo; minimaler
Z: Hum Psychophar	Z: 16	S: nein	S: n.v.	Arzt-Patienten-
N: 162	A: nicht genannt	D: 6 Wo		kontakt; Alter in
				Gruppen ungleich
A: Woelk	MD: ja	H: Ze 117	R: HAMD ≤ 50%	Deutlich mehr
J: 2000	S: leicht/mittel	T: 500 mg	S: HAMD, CGI, Patientenscore	Abbrecher unter
H: D	D: 71%, 46 Jahre	P: nein	P: n.v.	Imipramin
Z: BMJ	Z: 40	S: Imipramin 150mg	S: 0	
N: 324	A: versch. Praxen	D: 6 Wo		
A: Schrader	MD: ja	H: Ze 117	R: HAMD ≤ 50%/<10	minimaler Arzt-
J: 2000	S: leicht/mittel	T: 500 mg	S: HAMD, CGI, VAS	Patientenkontakt;
H: D	D: 65%, 46 Jahre	P: nein	P: n.v.	
Z: Int Clin Psychph	Z: 7	S: Fluoxetin 20 mg	S: 0 bis (+)	
N: 240	A: Innere Medizin	D: 6 Wo		

VAS = visuelle Analogskala; sonstige Abkürzungen siehe Tabelle 4

Abbildung 3

Forest-Plot zu den Studien mit Ze 117

Review: St John's wort for depression ((kfn version))
 Comparison: 16 ZE 117
 Outcome: 01 Response nach Therapie (unterteilt nach diagnostischer Klassifikation)



Legende siehe Abbildung 1

6.4. Zusammenfassende Bewertung

Vergleich zu Placebo: Es liegt eine methodisch angemessene Studie vor, die eine Überlegenheit von Ze 117 im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer „major depression“ zeigt.

Vergleich zu synthetischen Antidepressiva: Es liegt jeweils eine methodisch angemessene Studie vor, die eine Nichtunterlegenheit von Ze 117 im Vergleich zu Imipramin (150 mg) bzw. Fluoxetin (20 mg) bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer „major depression“ zeigt.

7. Hyperforat Tropfen (50%iges Ethanol, DEV 5-7:1)

7.1. Angaben zum Extrakt

Bei Hyperforat Tropfen (Dr. Gustav Klein Arzneipflanzen-Forschung, Zell-Harmersbach) handelt es sich laut der Roten Liste 2005 um einen Flüssigextrakt mit einer DEV von 5-7:1 und 50%igem Ethanol als Extraktionsmittel. Ob das in der einzigen vorliegenden Studie von 1979 verwendete Präparat gleichen Namens mit dem jetzt auf dem Markt verfügbaren tatsächlich identisch ist, ist für den Gutachter nicht sicher beurteilbar, wird hier jedoch angenommen.

7.2. Charakteristika der vorliegenden Studie

Die Studie von Hoffmann und Kühl ist die erste dem Gutachter bekannte Doppelblindstudie zu einem Johanniskrautpräparat (Tabelle 8). Aus heutiger Sicht können Berichterstattung, Diagnostik und Bewertung der Depressionssymptomatik nicht mehr als angemessen bewertet werden; eindeutige Fehler sind jedoch nicht erkennbar. Neben der Bewertung von Einzelsymptomen liegt lediglich eine Globalbewertung der Wirksamkeit vor.

Tabelle 8

Studie zu Hyperforat Tropfen

Quellenmerkmale	Patienten	Intervention	Zielkriterien/ Ergebnisse	Bemerkungen
A: Erstautor	MD: major depr.	H: Extraktbezeichn.	R: Responder	
J: Publikationsjahr	S: Schweregrad	T: Tagesdosis	S: Skalen	
H: Herkunft	D: % weibl., Alter	P: Placebokontrolle	P: vs. Placebo	
Z: Zeitschrift	Z: Zentrenzahl	S: Standardbeh.	S: vs. Standard	
N: Fallzahl	A: Zentrenart	D: Therapiedauer		
A: Hoffmann	MD: nein	H: Hyperforat Tr.	R: Globalbew.,	
J: 1979	S: meist mittel	T: 90 Tropfen	S: keine (Einzel-	
H: D	D: 52%, 49 Jahre	P: ja	symptombewert.)	
Z: Z Allgmed	Z: unklar	S: nein	P: +	
N: 60	A: unklar	D: 6 Wo	S: n.v.	

Abkürzungen siehe Tabelle 4

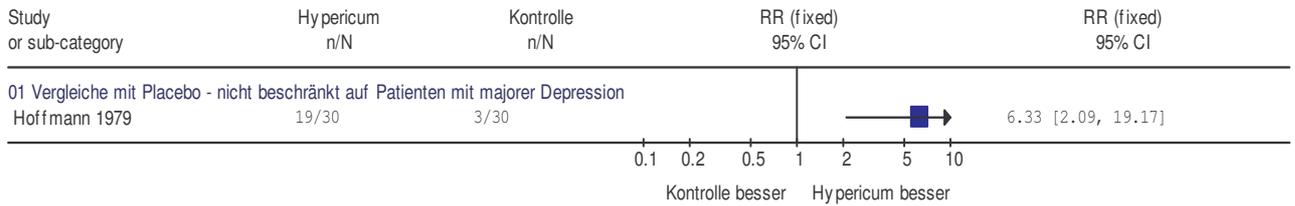
7.3. Ergebnis der vorliegenden Studie

In der Studie zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Hyperforat Tropfen im Vergleich zu Placebo bzgl. Symptom- und Globalbewertung.

Abbildung 3

Forest-Plot zur Studie zu Hyperforat Tropfen

Review: St John's wort for depression ((kfn version))
 Comparison: 18 Hyperforat
 Outcome: 01 Response nach Therapie (unterteilt nach diagnostischer Klassifikation)



Legende siehe Abbildung 1

7.4. Zusammenfassende Bewertung

Vergleich zu Placebo: Es liegt eine ältere, heutigen methodischen Ansprüchen nicht genügende, Studie vor, die eine Überlegenheit von Hyperforat im Vergleich zu Placebo zeigt.
 Vergleich zu synthetischen Antidepressiva: Es liegen keine Studien vor.

8. STW3 (50%iges Ethanol, DEV 5-8:1) – Laif 600

8.1. Angaben zum Extrakt

Der Extrakt STW3 wird unter dem Markennamen Laif 600 (Steigerwald, Darmstadt) in der Roten Liste 2006 geführt. Auszugsmittel ist 50%iges Ethanol, das DEV beträgt 5-8:1. Das Präparat ist zur Einmaldosierung vorgesehen; die Tagesdosis Extrakt beträgt 612 mg. Laut Aussage der Firma Steigerwald ist der in Laif 600 verwendete Extrakt STW3 trotz Unterschieden bezüglich Extraktionsmittel (80%iges Ethanol) und DEV (3-6:1) aufgrund seiner Zusammensetzung mit dem Extrakt STW3-VI (Laif 900) pharmazeutisch vergleichbar.

8.2. Charakteristika der vorliegenden Studie

Es liegt eine hochwertige und große Studie bei Patienten mit mittelschwerer „major depression“ vor, in der untersucht wurde, ob eine Einmalgabe von STW3 einer Sertralinbehandlung (50 mg) nicht unterlegen war (non-inferiority; siehe Tabelle 9). Nach der 12-wöchigen Hauptstudienphase konnte eine Weiterbehandlungsphase für weitere 12 Wochen angeschlossen werden.

Tabelle 9
Studie zu STW3

Quellenmerkmale	Patienten	Intervention	Zielkriterien/ Ergebnisse	Bemerkungen
A: Erstautor	MD: major depr.	H: Extraktbezeichn.	R: Responder	
J: Publikationsjahr	S: Schweregrad	T: Tagesdosis	S: Skalen	
H: Herkunft	D: % weibl., Alter	P: Placebokontrolle	P: vs. Placebo	
Z: Zeitschrift	Z: Zentrenzahl	S: Standardbeh.	S: vs. Standard	
N: Fallzahl	A: Zentrenart	D: Therapiedauer		
A: Gastpar	MD: ja	H: STW3	R: HAMD \leq 50%	Sorgfältige Studie;
J: 2005	S: mittel	T: 612 mg	S: HAMD, BfS, CGI	optionale
H: D	D: 74%, 49 Jahre	P: nein	P: n.v.	Weiterführungs-
Z: Pharmacopsych	Z: 18	S: Sertralin 50 mg	S: 0	phase
N: 241	A: Niedergelassene	D: 12 Wo (+12 Wo)		

BfS = von Zerssen Befindlichkeitsskala; übrige Abkürzungen siehe Tabelle 4

8.3. Ergebnis der vorliegenden Studie

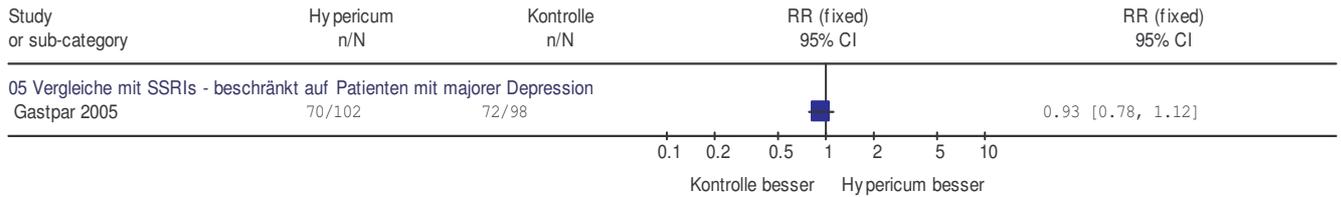
In der vorliegenden Studie war STW3 über den gesamten Beobachtungszeitraum ähnlich effektiv wie Sertralin. Die Responder-Rate nach 12 Wochen betrug 0,93 (95%-Vertrauensintervall 0,72 bis 1,12; siehe Abbildung 4). Der (Baseline-adjustierte) Unterschied im HAMD-

Score nach 12 Wochen zwischen Hypericum und Sertralingruppe betrug -0,2 (unterer Rand des einseitigen 97,5%-Vertauensintervall bei -1,4).

Abbildung 4

Forest-Plot zur Studie zu STW3

Review: St John's wort for depression ((kfn version))
 Comparison: 19 STW3
 Outcome: 01 Response nach Therapie (unterteilt nach diagnostischer Klassifikation)



Legende siehe Abbildung 1

Die verwendeten Daten beziehen sich im Gegensatz zu den meisten anderen Studien auf die per Protokoll Analyse (in der Publikation keine Responderdaten zur intent to treat Analyse)

8.4. Zusammenfassende Bewertung

Vergleich zu Placebo: Es liegen keine Studien vor.

Vergleich zu synthetischen Antidepressiva: Es liegt eine methodisch angemessene Studie vor, die eine Nichtinferiorität von STW3 im Vergleich zu Sertralin (50 mg) bei Patienten mit mittelschwerer „major depression“ zeigt.

9. Esbericum Kapseln (60%iges Ethanol, DEV 2-5,5:1)

9.1. Angaben zum Extrakt

Esbericum Kapseln enthalten jeweils 71 bis 84 mg eines Trockenextraktes mit einer DEV von 2-5,5:1. Als Auszugsmittel wird 60%iges Ethanol verwendet. Laut Aussagen der Firma Schaper und Brümmer (Salzgitter) entspricht das in der einzigen vorliegenden Studie von 1993 geprüfte Präparat Esbericum exakt dem heute verfügbaren.

9.2. Charakteristika der vorliegenden Studie

In der einzigen vorhandenen Studie von 1993 wurde Esbericum mit einer deutlich unter üblichen Leitlinienempfehlungen liegend dosierten Amitriptylinbehandlung (25 mg) verglichen (Tabelle 10). Der niedrige HAMD-Score bei Behandlungsbeginn legt nahe, dass überwiegend Patienten mit leichter Depression behandelt wurden. Die Studie erfüllt nicht die Ansprüche an eine moderne Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsstudie.

Tabelle 10

Studie zu Esbericum Kapseln

Quellenmerkmale	Patienten	Intervention	Zielkriterien/ Ergebnisse	Bemerkungen
A: Erstautor	MD: major depr.	H: Extraktbezeichn.	R: Responder	
J: Publikationsjahr	S: Schweregrad	T: Tagesdosis	S: Skalen	
H: Herkunft	D: % weibl., Alter	P: Placebokontrolle	P: vs. Placebo	
Z: Zeitschrift	Z: Zentrenzahl	S: Standardbeh.	S: vs. Standard	
N: Fallzahl	A: Zentrenart	D: Therapiedauer		
A: Bergmann	MD: ja	H: Esbericum	R: HAMD ≤ 10	Amitriptylindosis
J: 1993	S: leicht/mittel	T: 3x1 Kapsel	S: HAMD, BfS	sehr niedrig;
H: D	D: 70%, 55 Jahre	P: nein	P: n.v.	mittlere HAMD-
Z: TW Neurol Psy	Z: 1	S: Amitriptylin	S: 0	Score bei Baseline
N: 80	A: Psychiatr. Praxis	D: 6 Wochen		< 16

BfS = von Zerssen Befindlichkeitsskala; übrige Abkürzungen siehe Tabelle 4

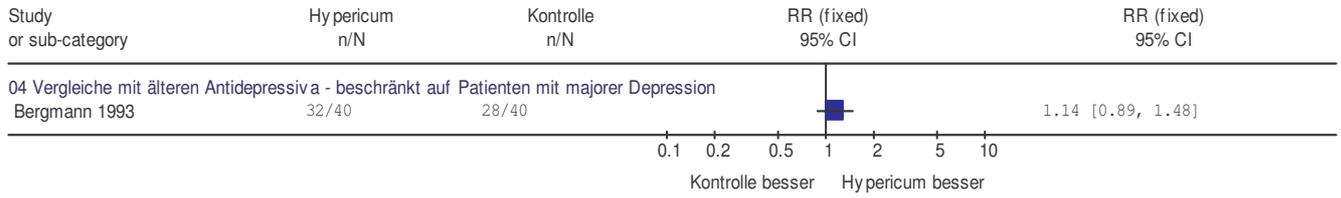
9.3. Ergebnis der vorliegenden Studie

Der Behandlungsverlauf war in beiden Gruppen sehr ähnlich. Die Responder-Ratio betrug 1,14 (95%-Vertrauensintervall 0,89-1,48; siehe Abbildung 5).

Abbildung 5

Forest-Plot zur Studie zu Esbericum

Review: St John's wort for depression ((kfn version))
 Comparison: 20 Esbericum
 Outcome: 01 Response nach Therapie (unterteilt nach diagnostischer Klassifikation)



Legende siehe Abbildung 1

9.4. Zusammenfassende Bewertung

Vergleich zu Placebo: Es liegen keine Studien vor.

Vergleich zu synthetischen Antidepressiva: Es liegt eine methodisch unzureichende Studie vor, in der Esbericum Kapseln mit einer niedrigdosierten Amitritpylinbehandlung (25 mg) verglichen wurden, aus der sich keine klare Aussage ableiten lässt.

10. STEI 300 (60%iges Ethanol, DEV 5-7:1) - Aristo

10.1. Angaben zum Extrakt

In der einzigen Studie, die zum Extrakt STEI 300 vorliegt, werden neben dem Hersteller (Steiner Arzneimittel, Berlin) das Auszugsmittel (60iges Ethanol), Hypericin- (0,2-0,3%) und Hyperforingehalt (2-3%) und der Extraktgehalt pro Kapsel (350 mg), nicht jedoch das DEV genannt. Aus den vorhandenen Angaben lässt sich jedoch ableiten, dass es sich um das Präparat Aristo handelt. Für dieses ist in der Roten Liste ein DEV von 5-7:1 angegeben.

Der für das Präparat Dysto-lux der Firma Dr. Loges & Co (Winsen) verwendete Extrakt LoHyp-57 stimmt bezüglich Extraktionmittel und DEV mit STEI 300 überein. Darreichungsform (Kapseln für STEI 300 und Dragees für LoHyp-57) und Tagesdosis (700-1050 mg vs. 800 mg) variieren jedoch. Daher wird LoHyp-57 separat behandelt.

10.2. Charakteristika der vorliegenden Studien

Es liegt nur eine, jedoch qualitativ hochwertige, ausreichend große Studie bei Patienten mit mittelschwerer „major depression“ vor, in der STEI 300 gleichzeitig mit Placebo und Imipramin (100 mg) verglichen wird (Tabelle 11).

Tabelle 11
Studie zu STEI 300

Quellenmerkmale	Patienten	Intervention	Zielkriterien/ Ergebnisse	Bemerkungen
A: Erstautor	MD: ja	H: Extraktbezeichn.	R: Responder	
J: Publikationsjahr	S: Schweregrad	T: Tagesdosis	S: Skalen	
H: Herkunft	D: % weibl., Alter	P: Placebokontrolle	P: vs. Placebo	
Z: Zeitschrift	Z: Zentrenzahl	S: Standardbeh.	S: vs. Standard	
N: Fallzahl	A: Zentrenart	D: Therapiedauer		
A: Philipp	MD: ja	H: STEI 300	R: HAMD ≤ 50%	
J: 1999	S: mittel	T: 1050 mg	S: HAMD, HAMA,	
H: D	D: 75%, 47 Jahre	P: ja	GCI, DS, SF-36	
Z: BMJ	Z: 18	S: Imipramin 100mg	P: +	
N: 263	A: Praxen	D: 8 Wo	S: (+)	

Abkürzungen siehe Tabelle 4

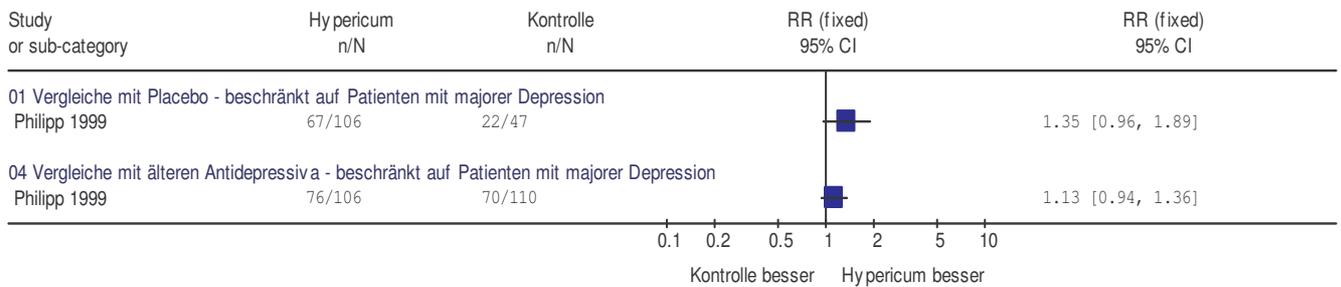
10.3. Studienergebnisse

Unter STEI 300 ergab sich im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikant stärkerer Rückgang des HAMD-Scores (primäres Zielkriterium), im Vergleich zu Imipramin ein tendenziell besserer Effekt (zwischen Imipramin und Placebo zeigte sich lediglich ein statistischer Trend). Formal konnte die Nichtunterlegenheit gegenüber Imipramin gezeigt werden. In der Responderanalyse ist der Unterschied zwischen STEI 300 und Placebo nicht mehr signifikant (Responder-Ratio 1,35, 95%-Vertrauenintervall 0,96 bis 1,89).

Abbildung 6

Forest-Plot zur Studie mit STEI 300

Review: St John's wort for depression ((kfn version))
 Comparison: 21 STEI 300
 Outcome: 01 Response nach Therapie (unterteilt nach diagnostischer Klassifikation)



Legende siehe Abbildung 1

10.4. Zusammenfassende Bewertung

Vergleich zu Placebo: Es liegt eine methodisch angemessene Studie vor, die eine Überlegenheit von STEI 300 im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit mittelschwerer „major depression“ zeigt.

Vergleich zu synthetischen Antidepressiva: Es liegt eine methodisch angemessene Studie vor, die eine Nichtunterlegenheit von STEI 300 im Vergleich zu einer Behandlung mit 100 mg Imipramin bei Patienten mit mittelschwerer „major depression“ zeigt.

11. LoHyp-57 (60%iges Ethanol, DEV 5-7:1) – Dysto-lux

11.1. Angaben zum Extrakt

Der für das Präparat Dysto-lux der Firma Dr. Loges & Co (Winsen) verwendete Extrakt LoHyp-57 stimmt bezüglich Extraktionsmittel (60%iges Ethanol) und DEV (5-7:1) mit STEI 300 überein. Darreichungsform (Kapseln für STEI 300 und Dragees für LoHyp-57) und Tagesdosis (700-1050 mg vs. 800 mg) variieren jedoch. Daher wird STEI 300 separat behandelt.

11.2. Charakteristika der vorliegenden Studien

Es liegt lediglich eine Studie mittlerer Größe mit weitgehend angemessener Methodik vor, in der LoHyp-57 mit Fluoxetin (20 mg) verglichen wird (Tabelle 12). Die Beschreibung der Ergebnisse ist zum Teil unbefriedigend (keine Standardabweichungen und Konfidenzintervalle). Eine Besonderheit der Studie ist, dass ausschließlich ältere Patienten (60 bis 80 Jahre) eingeschlossen wurden.

Tabelle 12

Studie zu LoHyp-57

Quellenmerkmale	Patienten	Intervention	Zielkriterien/ Ergebnisse	Bemerkungen
A: Erstautor	MD: ja	H: Extraktbezeichn.	R: Responder	
J: Publikationsjahr	S: Schweregrad	T: Tagesdosis	S: Skalen	
H: Herkunft	D: % weibl., Alter	P: Placebokontrolle	P: vs. Placebo	
Z: Zeitschrift	Z: Zentrenzahl	S: Standardbeh.	S: vs. Standard	
N: Fallzahl	A: Zentrenart	D: Therapiedauer		
A: Harrer	MD: ja	H: LoHyp-57	R: HAMD 50%/ \leq 10	Patienten 60 bis 80
H: 1999	S: leicht/mittel	T: 800 mg	S: HAMD, SDS, AL, CGI	Jahre
H: A/D	D: 87%, 69 Jahre	P: nein	P: n.v.	
Z: Arzneimittel-Forsch	Z: 17	S: Fluoxetin 20 mg	S: 0	
N: 149	A: Praxen Innere und Allg.medizin	D: 6 Wo		

SDS = Self Rating Depression Scale, AL = Fragebogen Alltagsleben; übrige Abkürzungen siehe Tabelle 4

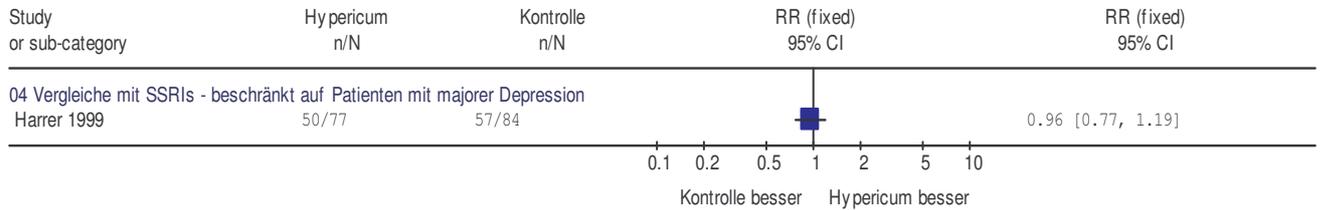
12.3. Studienergebnis

Die vorliegende Studie zeigt eine ähnliche Verbesserung der Symptomatik unter Hypericum- und Fluoxetinbehandlung. Es wird angegeben, die Nichtunterlegenheit sei formal gezeigt worden; da keine Konfidenzintervalle berichtet werden, ist dies jedoch nicht transparent.

Abbildung 7

Forest-Plot zur Studie LoHyp-57

Review: St John's wort for depression ((kfn version))
 Comparison: 22 LoHyp-57
 Outcome: 01 Response nach Therapie (unterteilt nach diagnostischer Klassifikation)



Legende siehe Abbildung 1

11.4. Zusammenfassende Bewertung

Vergleich zu Placebo: Es liegen keine Studien vor.

Vergleich zu synthetischen Antidepressiva: Es liegt eine, vermutlich methodisch angemessene, jedoch nicht optimal berichtete, Studie vor, die eine Nichtunterlegenheit von LoHyp-57 gegenüber Fluoxetin (20 mg) bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer „major depression“ berichtet.

12 STW3-VI (80%iges Ethanol, DEV 3-6:1) – Laif 900

12.1. Angaben zum Extrakt

Der Extrakt STW3-VI wird unter dem Markennamen Laif 900 (Steigerwald, Darmstadt) in der Roten Liste 2006 geführt. Auszugsmittel ist 80%iges Ethanol, die DEV beträgt 3-6:1. Das Präparat ist zur Einmaldosierung vorgesehen; die Tagesdosis Extrakt beträgt 900 mg. Laut Aussage der Firma Steigerwald ist der in Laif 900 verwendete Extrakt STW3-VI trotz Unterschieden bezüglich Extraktionsmittel (50% Ethanol) und DEV (5-8:1) aufgrund seiner Zusammensetzung mit dem Extrakt STW3 (Laif 600) pharmazeutisch vergleichbar.

12.2. Charakteristika der vorliegenden Studie

Zu STW3-VI liegen eine große, multizentrische dreiarmlige Studie, in der der Extrakt mit Placebo und Citalopram (20 mg) verglichen wurde, sowie eine weitere placebokontrollierte Studie vor (Tabelle 13). Beide Studien schlossen ausschließlich Patienten mit mittelschwerer „major depression“ ein. Die Qualität der dreiarmligen Studie (Gastpar et al. 2005) erscheint sehr hoch. Die placebokontrollierte Studie von Uebelhack et al. (2004) erfüllt ebenfalls die gängigen Qualitätskriterien. Aufgrund der monozentrischen Durchführung in einem auf klinische Studien spezialisierten Zentrum und der äußerst niedrigen Ansprechrate in der Placebogruppe ist diese Studie nur eingeschränkt mit der Studie von Gastpar et al. vergleichbar.

Tabelle 13

Studie zu STW3-VI

Quellenmerkmale	Patienten	Intervention	Zielkriterien/ Ergebnisse	Bemerkungen
A: Erstautor	MD: ja	H: Extraktbezeichn.	R: Responder	
J: Publikationsjahr	S: Schweregrad	T: Tagesdosis	S: Skalen	
H: Herkunft	D: % weibl., Alter	P: Placebokontrolle	P: vs. Placebo	
Z: Zeitschrift	Z: Zentrenzahl	S: Standardbeh.	S: vs. Standard	
N: Fallzahl	A: Zentrenart	D: Therapiedauer		
A: Gastpar	MD: ja	H: STW3-VI	R: HAMD < 10 oder 50% Rückgang	Qualitativ hochwertige, große Studie
J: 2006	S: mittelschwer	T: 900 mg	S: HAMD, BfS, CGI	
H: Deutschland	D: 68%, 50 Jahre	P: ja	P: +	
Z: Pharmacopsy.	Z: 21	S: Citalopram 20mg	S: 0	
N: 388	A: Allg.med. und internist. Praxen	D: 6w		
A: Uebelhack	MD: ja	H: STW3-VI	R: HAMD < 10 oder 50% Rückgang	Monozentrische Studie; sehr geringe Ansprechrate unter Placebo
J: 2004	S: mittelschwer	T: 900 mg	S: HAMD, BfS, CGI	
H: Deutschland	D: 67%, 45 Jahre	P: ja	P: +	
Z: Adv Ther	Z: 1	S: nein	S: n.a.	
N: 140	A: Studienzentrum	D: 6 w		

BfS = von Zerssen Befindlichkeitsskala; übrige Abkürzungen siehe Tabelle 4

13.3. Studienergebnisse

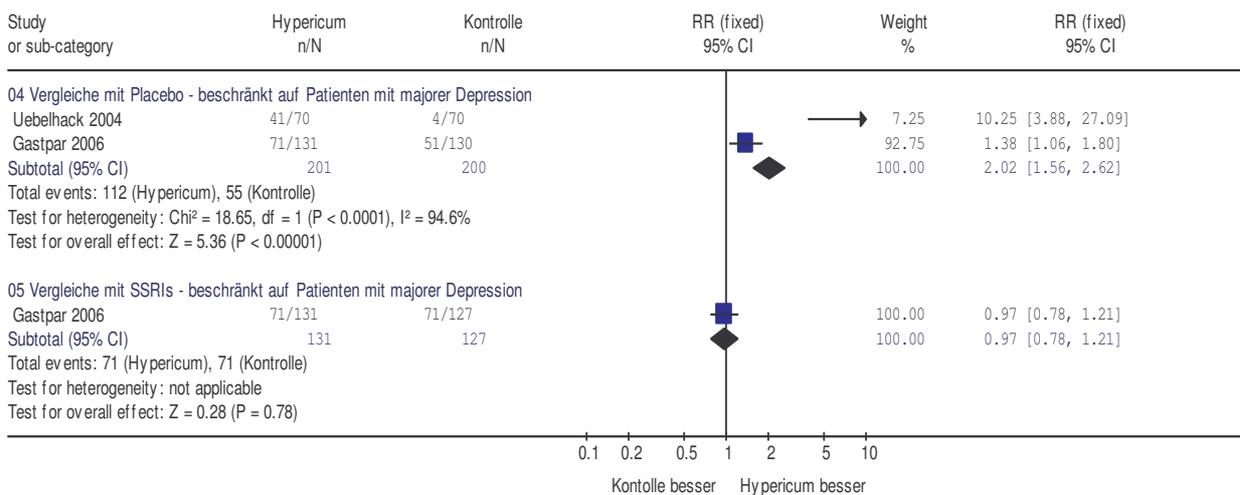
Im Vergleich zu Placebo ergab sich in beiden Studien eine statistisch signifikante Überlegenheit. Die Effektgrößen sind jedoch sehr unterschiedlich: Die Responder-Ratio beträgt 10,25 in der Studie von Uebelhack et al. und 1,38 in der Studie von Gastpar et al. Der Heterogenitätsindex I^2 hat einen extrem hohen Wert von 95%, d.h. die Studienergebnisse sind kaum miteinander kompatibel. Dies ist primär durch die deutlich geringere Placeboresponserate in der Studie von Uebelhack et al. begründet.

Die Studie von Gastpar et al. zeigt darüber hinaus eine ähnliche Wirksamkeit von STW3-VI und Citalopram.

Abbildung 8

Forest-Plot zu den Studien mit STW3-VI

Review: St John's wort for depression ((kfn version))
 Comparison: 17 STW3-VI
 Outcome: 01 Response nach Therapie



Legende siehe Abbildung 1

12.4. Zusammenfassende Bewertung

Vergleich zu Placebo: Es liegen zwei methodisch angemessene Studien vor, die eine Überlegenheit von STW3-VI im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit mittelschwerer „major depression“ zeigen.

Vergleich zu synthetischen Antidepressiva: Es liegt eine methodisch angemessene Studie vor, die eine Nichtunterlegenheit von STW3-VI im Vergleich zu Citalopram (20 mg) bei Patienten mit mittelschwerer „major depression“ zeigt.

13. Zum 31.12.2006 nicht auf dem deutschen Markt verfügbare Extrakte/Präparate, zu denen Studien vorliegen

13.1. WS 5572 – Neuroplant 300/Neuroplant 1x1

Bei WS 5572 handelt es sich um einen ethanolischen (60%ig) Extrakt mit einem DEV von 2,5-5:1 (Angabe in der Studie von Kalb et al. 2001 und in der Roten Liste 2005) bzw. 4:1 (Angabe in der Studie von Laakmann et al. 1998) der Firma Schwabe, Karlsruhe. Der Extrakt entspricht dem Präparat Neuroplant 300, das in der Roten Liste 2006 nicht mehr gelistet wird. Dort ist der Extrakt lediglich in einer Einmaldosierung von 600 mg pro Tablette als Neuroplant 1x1 aufgeführt. Die Firma Schwabe teilte jedoch mit, dass auch Neuroplant 1x1 zum 1.11.2006 „außer Vertrieb“ gemeldet wurde. Laut einem Schreiben der Firma Schwabe ist WS 5572 mit dem oben beschriebenen Extrakt WS 5570 trotz unterschiedlicher Auszugsmittel (60%iges Ethanol vs. 80%iges Methanol) „pharmazeutisch vergleichbar“. Dagegen sei das in der Studie von Reh et al. 1992 verwendete Neuroplant (Firma W. Spitzner, Ettlingen) „pharmazeutisch deutlich verschieden“ von Neuroplant 300 bzw. WS 5572.

Zu WS 5572 liegen zwei placebokontrollierte Studien bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer „major depression“ vor. In beiden Fällen erscheint die Studienqualität gut (Tabelle 14). Eine Besonderheit der Studie von Laakmann et al. 1998 ist die Mitführung eines dritten Studienarmes, in dem ein Hyperforin-arter Extrakt untersucht wurde, um den therapeutischen Beitrag des Hyperforins zu belegen.

Tabelle 14
Studien zu WS 5572

Quellenmerkmale	Patienten	Intervention	Zielkriterien/ Ergebnisse	Bemerkungen
A: Erstautor	MD:ja	H: Extraktbezeichn.	R: Responder	
J: Publikationsjahr	S: Schweregrad	T: Tagesdosis	S: Skalen	
H: Herkunft	D: % weibl., Alter	P: Placebokontrolle	P: vs. Placebo	
Z: Zeitschrift	Z: Zentrenzahl	S: Standardbeh.	S: vs. Standard	
N: Fallzahl	A: Zentrenart	D: Therapiedauer		
A: Kalb	MD: ja	H: WS 5572	R: HAMD ≤ 50%	Adaptives Design;
J: 2001	S: leicht/mittel	D: 900 mg	S: HAMD, D-S, CGI	Rekrutierungsende
H: D	D: 67%, 48 Jahre	P: ja	P: +	nach
J: Pharmacopsych	Z: 11	S: nein	S: n.v.	Interimsanalyse
N: 72	A: versch. Praxen	D: 6 Wo		
A: Laakmann	MD: ja	H: WS 5572, WS	R: HAMD ≤ 50%	Dritter Studienarm
J: 1998	S: leicht/mittel	5573	S: HAMD, D-S, CGI	mit Hyperforin-
H: D	D: 80%, 49 Jahre	D: 900 mg	P: + (WS 5572)	armem Extrakt
J: Pharmacopsych	Z: 11	P: ja	0 (WS 5573)	
N: 147	A: Praxen	S: nein	S: n.v.	
		D: 6 Wo		

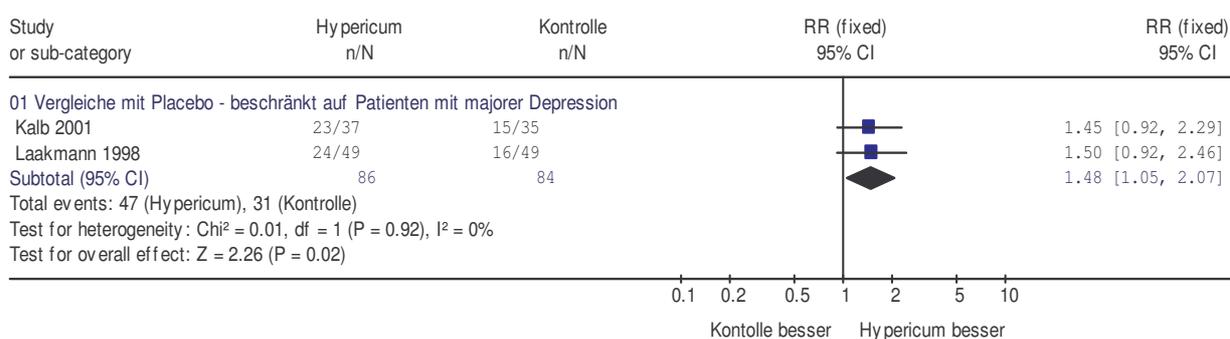
Abkürzungen siehe Tabelle 4

Beide Studien berichten bezüglich der Hauptzielparameter (Abnahme des HAMD-Scores) eine signifikante Überlegenheit von WS 5572 gegenüber Placebo. Bei der für diese Übersicht vorgenommenen Responderanalyse ergeben sich Responder-Ratios von 1,45 und 1,50, die 95%-Vertrauensintervalle schließen jedoch den Wert 1,0 mit ein, d.h. die Ergebnisse sind nicht signifikant, was jedoch aufgrund der relativ kleinen Fallzahlen nicht überrascht. Bei der gepoolten Auswertung beider Studien ergibt sich eine Responder-Ratio von 1,48 mit einem Vertrauensintervall von 1,05 bis 2,07. Der Hyperforin-arme Vergleichsextrakt in der Studie von Laakmann et al. zeigte keine deutlichen Unterschiede im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 9

Forest-Plot zu den Studien mit WS 5572

Review: St John's wort for depression ((kfn version))
 Comparison: 15 WS 5572
 Outcome: 01 Response nach Therapie



Legende siehe Abbildung 1

13.2. Psychotonin M

Zu dem Flüssig-Präparat Psychotonin M der Firma Steigerwald, Darmstadt, liegen insgesamt 5 placebokontrollierte Studien vor, die zwischen 1987 und 1993 publiziert wurden. Das Präparat befindet sich seit mehreren Jahren nicht mehr auf dem Markt. Das in der Roten Liste 2006 geführte Präparat Psychotonin 300 ist nicht vergleichbar. Laut der Liste Pharmindex 1992 handelte es sich bei Psychotonin M um einen alkoholischen Drogenauszug (49 Volumenprozent Alkohol), der auf einen Gesamthypericingehalt von 0,25 mg/ml standardisiert war. In einer Fax-Antwort auf eine Anfrage im Jahr 1998 teilte die Firma Steigerwald dem Gutachter mit, dass die übliche Tagesdosis von 90 Tropfen einem Trockenextrakt von ca. 106,5 mg entspreche. Obwohl Psychotonin M nicht mehr auf dem

Markt ist, wird es hier in einem separaten Abschnitt besprochen, da mehrere Studien vorliegen.

Die 5 vorliegenden placebokontrollierten Studien (Tabelle 15) erscheinen aus heutiger Sicht wenig überzeugend. Inwieweit die flüssige Placebo-Zubereitung wirklich ununterscheidbar war, ist nicht zu beurteilen. Die Fallzahlen sind klein, die Abbruchquoten zum Teil erheblich, die berichteten Skalenwerte in mindestens zwei Studien (Schlich et al. 1987, Schmidt et al. 1989) wenig plausibel, die Berichterstattung unvollständig oder verwirrend. Für die Studie von Osterheider et al. liegt neben dem publizierten Abstract ein unveröffentlichter Studienbericht vor, der jedoch ebenfalls viele Fragen offen lässt.

Tabelle 15
Studien zu Psychotonin M

Quellenmerkmale	Patienten	Intervention	Zielkriterien/ Ergebnisse	Bemerkungen
A: Erstautor	MD: ja	H: Extraktbezeichn.	R: Responder	
J: Publikationsjahr	S: Schweregrad	T: Tagesdosis	S: Skalen	
H: Herkunft	D: % weibl., Alter	P: Placebokontrolle	P: vs. Placebo	
Z: Zeitschrift	Z: Zentrenzahl	S: Standardbeh.	S: vs. Standard	
N: Fallzahl	A: Zentrenart	D: Therapiedauer		
A: Harrer	MD: nein	H: Psychotonin M	R: nicht berichtet	Mehr Abbrüche
J: 1991	S: HAMD 17-20	T: 3x30 Tropfen	S: HAMD, HAMA,	unter Placebo,
H: A	D: 61%, 48 Jahre	P: ja	D-S	geringe
Z: TW Neurol Psych	Z: 6	S: nein	P: +	Verbesserung unter
N: 120	A: Intern. Praxen	D: 6 Wo	S: n.v.	Placebo
A: Osterheider	MD: nein	H: Psychotonin M	R: unklar	Angeblich keine
J: 1992	S: mittel/schwer	D: 3x30 Tropfen	S: HAMD, HAMA,	Responder in
H: D	D: 66%, 43 Jahre	P: ja	BDI, DS	beiden Gruppen
Z: Fort Neurol Psy	Z: unklar	S: nein	P: 0	
N: 47	A: unklar	D: 8 Wo	S: n.v.	
A: Quandt	MD: nein	H: Psychotonin M	R: HAMD ≤50%/<10	Sehr geringes
J: 1993	S: leicht/mittel	D: 3x30 Tropfen	S: HAMD,	Ansprechen unter
H: D	D: 66%, 43 Jahre	P: ja	Symptome	Placebo
Z: Allgemeinarzt	Z: 4	S: nein	P: +	
N: 88	A: unklar	D: 4 Wo	S: n.v.	
A: Schlich	MD: nein	H: Psychotonin M	R: HAMD ≤50%/<10	Sehr geringe
J: 1987	S: leicht/mittel*	D: 3x20 Tropfen	S: HAMD,	Response unter
H: D	D: 59%, 42 Jahre	P: ja	Symptome	Placebo; HAMD
Z: Psycho	Z: 1	S: nein	P: +	Score passt nicht zu
N: 49	A: Praxis	D: 4 Wo	S: n.v.	leichter/mittelschw.
				Depression
A: Schmidt	MD: nein	H: Psychotonin M	R: HAMD ≤50%/<10	HAMD Score passt
J: 1989	S: leicht/mittel	D: 3x30 tropfen	S: HAMD, STAI,	nicht zu
H: D	D: 3x30 mg	P: ja	Symptome	leichter/mittelschw.
Z: Psycho	Z: 2	S: nein	P: +	Depression
N: 40	A: Praxen (Innere, Allgemein)	D: 4 Wo	S: n.v.	

*laut durchführendem Auftragsforschungsinstitut; Abkürzungen siehe Tabelle 4

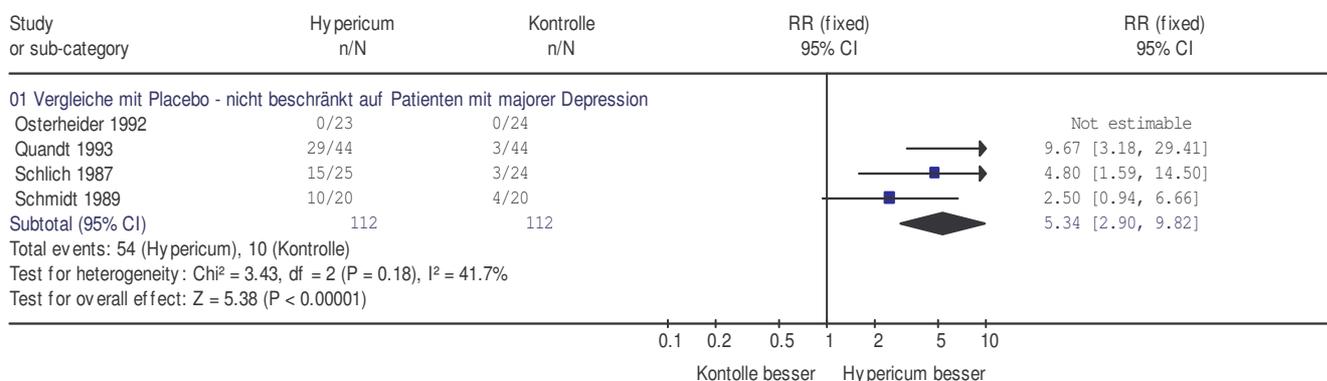
In der Studie von Harrer et al. 1991 wurden keine Responderzahlen berichtet; die Gesamtergebnisse zeigen jedoch eine Überlegenheit von Psychotonin M gegenüber Placebo. In der Studie von Osterheider gab es nach schriftlicher Auskunft des Erstautors auf Nachfrage keinerlei Responder. Dies erscheint nach achtwöchiger Behandlungsphase und angesichts der Standardabweichungen bei den HAMD-Ergebnissen im zur Verfügung gestellten unpublizierten Ergebnisbericht nicht plausibel. Die Responder-Ratios der übrigen Studien sind in Abbildung 10 dargestellt. Diese schwankten zwischen 2,50 und 9,67.

Die vorliegenden Ergebnisse der älteren, methodisch zum Teil fragwürdigen placebo-kontrollierten Studien deuten auf eine Wirksamkeit von Psychotonin M bei leichten bis mittelschweren Depressionen hin. Das Präparat befindet sich nicht mehr auf dem Markt. Sollten die vom Hersteller 1998 auf Anfrage zur Verfügung gestellten Informationen zutreffen, erscheint die Dosierung ausgesprochen niedrig.

Abbildung 10

Forest-Plot zu den Studien mit Psychotonin

Review: St John's wort for depression ((kfn version))
 Comparison: 12 Psychotonin M
 Outcome: 01 Response nach Therapie



Legende siehe Abbildung 1

13.3. Sonstige Präparate/Extrakte zu denen Studien vorliegen

6 Studien wurden zu jeweils einem Präparat oder Extrakt durchgeführt, bei dem keine Zuordnung zu einem auf den deutschen Markt verfügbaren Produkt möglich war (Tabelle 16 und Abbildung 11).

Behnke et al. verglichen das von der Firma SanoPharm in Skelstedet in Dänemark hergestellte Präparat Calmigen mit Fluoxetin. Hypericum wurde in Tablettenform zweimal

täglich (300 mg Extrakt pro Tag) verordnet. Extraktionsmittel und DEV werden nicht genannt. Dagegen wird ein Gesamthypericingehalt angegeben (0,450 bis 0,495 mg pro Tablette). Eine Fallzahl von 70 Patienten mit leichter bis mittelschwerer „major depression“ erscheint zum Vergleich zweier aktiver Behandlungen als zu klein. Während die Responder-Ratio einen Trend zugunsten von Fluoxetin zeigt, ist der Verlauf der HAMD-Scores tendenziell unter Hypericum etwas günstiger.

Lediglich als Dissertationsschrift ist die Studie von König 1993 verfügbar. In der Studie wurde die Wirksamkeit eines Extraktes Z-90017 (50%iges Ethanol, DEV 5,7:1) in Drageeform bei 112 Patienten mit „psychoaffektiver Störung bei gedrückter Stimmung“ im Vergleich zu Placebo untersucht. In beiden Gruppen kam es zu ähnlichen Verbesserungen der Symptomatik. Bei Z-90017 handelte es sich laut schriftlicher Mitteilung der Zeller AG um einen Extrakt in der Entwicklungsphase.

Reh et al. verglichen 1992 bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Depression das „alte“ Neuroplant (Spitzner, Ettlingen) mit Placebo. Informationen zu Extraktionsmittel und DEV liegen dem Gutachter nicht vor. Der Extraktgehalt pro Kapsel wird in der Liste Pharmindex 1992 mit 85 bis 95 mg angegeben. In der Studie wurde eine signifikante Überlegenheit von Neuroplant gegenüber Placebo berichtet.

Van Gulp et al. untersuchten die Gabe von 900 bis 1800 mg eines unbenannten Hypericum-extraktes, der von der Swiss Herbal Remedies Company in Richmond Hill, Ontario, bezogen worden war, im Vergleich mit einer Sertralinbehandlung (50-100 mg). Laut Zusatzinformationen der Autoren diente 52%iges Ethanol als Auszugsmittel, als DEV wird 10:1 angegeben. Unter Therapie mit Hypericum und Sertralin ergab sich eine ähnliche Besserung der Symptomatik.

Volz et al. prüften 500 mg des Extrakts D-0496 der Firma Kanoldt, Ismaning, bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer „major depression“ im Vergleich zu Placebo. Die Firma wurde in den folgenden Jahren von einem anderen Unternehmen übernommen. Es war dem Gutachter nicht möglich, weitere Informationen zur Studie zu bekommen. In der Publikation ist eine DEV von 3,5-6:1 und ein Extraktgehalt pro Kapsel von 250 mg angegeben; das Auszugsmittel ist nicht genannt. Die insgesamt sorgfältig wirkende Studie berichtet eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo.

In der Studie von Witte et al. wurde mit Psychotonin forte ein weiteres Produkt der Firma Steigerwald untersucht, das nicht mehr auf dem Markt ist. Der Schweregrad der Depression

der Patienten in dieser angemessen wirkenden Studie war mittelschwer. Unter der Behandlung mit Psychotonin forte ergab sich ein signifikant besserer Rückgang der Symptomatik.

Tabelle 16

Studien zu weiteren Präparaten/Extrakten

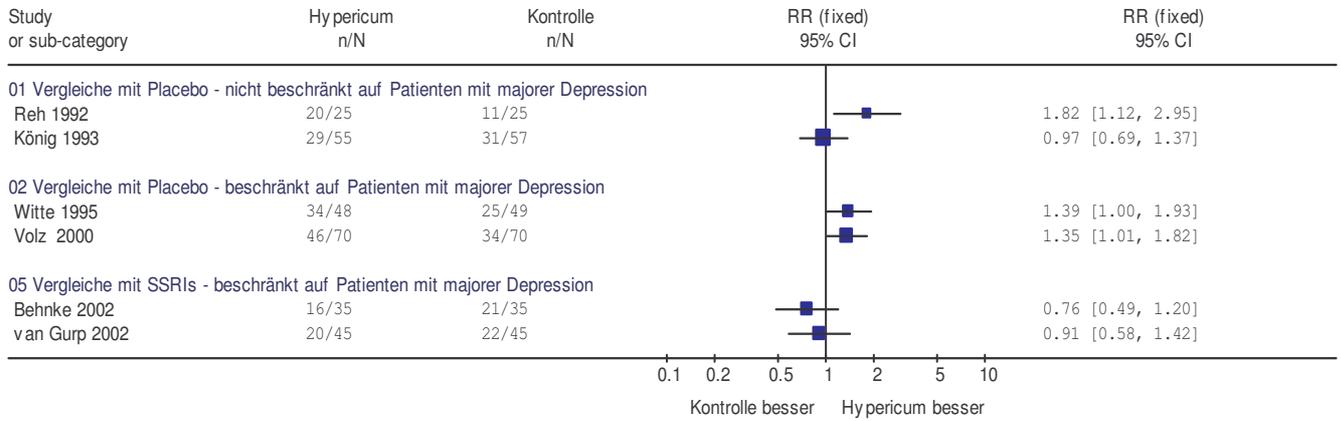
Quellenmerkmale	Patienten	Intervention	Zielkriterien/ Ergebnisse	Bemerkungen
A: Erstautor	MD: ja	H: Extraktbezeichn.	R: Responder	
J: Publikationsjahr	S: Schweregrad	T: Tagesdosis	S: Skalen	
H: Herkunft	D: % weibl., Alter	P: Placebokontrolle	P: vs. Placebo	
Z: Zeitschrift	Z: Zentrenzahl	S: Standardbeh.	S: vs. Standard	
N: Fallzahl	A: Zentrenart	D: Therapiedauer		
A: Behnke	MD: ja	H: Calmigen	R: HAMD ≤ 50%	Sehr begrenzte
J: 2002	S: leicht/mittel	T: 300	S: HAMD, DS, CGI	Fallzahl
H: DEN	D: 68%, 50 Jahre	P: nein	P: n.v.	
Z: Adv Ther	Z: unklar	S: Fluoxetin 40 mg	S: 0	
N: 70	A: unklar	D: 6 Wo		
A: König	MD: nein	H: Z-90017	R: CGI deutl. Bess.	Sorgfältige Studie,
J: 1991	S: unklar	T: 500-1000 mg	S: CGI, BfS, DSI	jedoch mit
H: SWI	D: 75%, 45 Jahre	P: ja	modifiziert	zahlreichen
Z: Dissertation	Z: 50	S: nein	P: 0	Ausschlüssen aus
N: 112	A: Allgmed. Praxen	D: 6 Wo	S: n.v.	der Auswertung
A: Reh	MD: nein	H: Neuroplant	R: HAMD ≤ 50%/<10	
J: 1992	S: leicht/mittel	T: 380 mg	S: HAMD, HAMA,	
H: D	D: 78%, 48 Jahre	P: ja	DS; CGI	
Z: Therapiewoche	Z: 1	S: nein	P: +	
N: 50	A: Psych. Praxis	D: 8 Wo	S: n.v.	
A: van Gorp	MD: ja	H: unklar	R: HAMD ≤ 50%/<10	Begrenzte Fallzahl
J: 2002	S: HAMD ≥ 16	T: 900 -1800 mg	S: HAMD, BDI	
H: CAN	D: 61%, 40 Jahre	P: nein	P: n.v.	
Z: Can Fam Phys	Z: 12	S: Sertralin 50-100	S: 0	
N: 87	A: Fam. Med. Praxen	D: 12 Wo		
A: Volz	MD: ja	H: D-0496	R: CGI deutl. Bess.	Sorgfältig wirkende
J: 2000	S: leicht/mittel	T: 500 mg	S: HAMD, DS, CGI	Studie
H: D	D: 81%, 47 J	P: ja	P: +	
Z: Nervenheilkd	Z: 17	S: nein	S: n.v.	
N: 140	A: versch. Praxen	D: 6 Wo		
A: Witte	MD: ja	H: Psychotonin forte	R: HAMD ≤ 50%/<10	
J: 1995	S: mittel	T: 240 mg	S: HAMD, CGI, DS,	
H: D	D: 66%, 43 Jahre	P: ja	STAI	
Z: Fortschr. Med.	Z: 5	S: nein	P: +	
N: 97	A: Praxen	D: 6 Wo	S: n.v.	

BfS = Befindlichkeitsskala, DSI = Depression Status Inventory; sonstige Abkürzungen siehe Tabelle 4

Abbildung 10

Forest-Plot zu einzelnen Studien zu weiteren Präparaten/Extrakten

Review: St John's wort for depression ((kfn version))
 Comparison: 13 In einer Studie getestete Extrakte
 Outcome: 02 Response nach Therapie (unterteilt nach diagnostischer Klassifikation)



Legende siehe Abbildung 1

14. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Übersicht war zu überprüfen, für welche auf dem deutschen Markt verfügbaren als Antidepressiva eingesetzten Hypericumextrakte Doppelblindstudien im Vergleich zu Placebo und synthetischen Antidepressiva vorliegen. Berücksichtigt wurden ausschließlich randomisierte Studien bei Patienten mit Depressionen und mindestens vierwöchiger Beobachtungsdauer. Insgesamt 42 Studien gingen in die Übersicht ein. Die Zusammenstellung der Hypericumpräparate erfolgte primär auf Basis der Roten Liste 2006, die unter der Rubrik Pflanzliche Antidepressiva 40 Zubereitungen aufführt, die ausschließlich Hypericumextrakt enthalten. Die Präparate wurden auf der Basis des verwendeten Extraktionsmittels und des Droge-Extrakt-Verhältnisses (DEV) gruppiert. Die Gruppierung legt nahe, dass eine Reihe von Präparaten unterschiedlicher Firmen gleiche Extrakte verwenden.

Die Zuordnung der in den einzelnen Studien geprüften Extrakte zu den in der Roten Liste geprüften Präparaten erweist sich zum Teil als problematisch. Dies ist bedingt durch Veränderungen beim Herstellungsprozess (z.B. Standardisierung auf Hypericingehalt bei älteren Extrakten mit gleichem Namen), Veränderungen bzgl. der Dosierung (Umstellung auf Einmaldosierungspräparate während Studien Mehrfachdosierungen testen), Verschwinden einzelner Präparate vom Markt, Umbenennungen etc. Darüber hinaus ergaben Nachfragen bei Herstellern und einem Experten, dass zum Teil Präparate mit unterschiedlichem Extraktionsmittel und unterschiedlicher DEV als pharmazeutisch vergleichbar angesehen werden.

Nur für einen Teil der in der Roten Liste geführten Präparate liegen randomisierte Doppelblindstudien vor. Die Ergebnisse legen nahe, dass mehrere Extrakte bzw. Präparate wirksam zur Behandlung von Depressionen sind. Aufgrund der meist kleinen Zahl von Studien, der unterschiedlichen Patientenpopulationen (leichte, mittelschwere und auch schwere Depressionen, „major depression“ vs. „nicht major depression“), der unterschiedlichen Vergleichsmöglichkeiten (Placebo, ältere und neuere Antidepressiva) und zum Teil widersprüchlicher Ergebnisse besteht ein erheblicher Interpretationsspielraum, inwieweit der Wirksamkeitsnachweis für einzelne Präparate als vollständig erbracht angesehen werden kann.

Literatur

Studien zu den einzelnen Extrakten/Präparaten

LI 160

- Bjerkenstedt L, Edman GV, Alken RG, Mannel M. Hypericum extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression. A randomized, placebo-controlled multi-center study in outpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:40-7.
- Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, Pawlowska M. Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. *Clin Ther* 2000;22:411-9.
- Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Otto MW, Zajecka J *et al.* A double-blind, randomized trial of St John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:441-7. (siehe auch Murck H, Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Otto MW *et al.* Hypericum extract in patients with MDD and reversed vegetative signs: re-analysis of data of a double-blind, randomized trial of hypericum extract, fluoxetine, and placebo. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:1-7.)
- Halama P. Wirksamkeit des Hypericum-Extraktes LI 160 bei 50 Patienten einer psychiatrischen Fachpraxis. *Nervenheilkunde* 1991;10:305-7. (siehe auch: Halama P. Wirksamkeit des Johanniskrautextraktes LI 160 bei depressiver Verstimmung. *Nervenheilkunde* 1991;10:250-3.)
- Harrer G, Hübner WD, Podzuweit H. Wirksamkeit und Verträglichkeit des Hypericum-Präparates LI 160 im Vergleich mit Maprotilin. *Nervenheilkunde* 1993;12:297-301.
- Hänsgen KD, Vesper J. Antidepressive Wirksamkeit eines hochdosierten Hypericum-Extraktes. *MMW* 1996;138:29-33. (siehe auch: Hänsgen KD, Vesper J, Ploch M. Multizentrische Doppelblindstudie zur antidepressiven Wirksamkeit des Hypericumextraktes LI 160. *Nervenheilkunde* 1993;12:285-9.)
- Hübner WD, Lande S, Podzuweit H. Behandlung larvierter Depressionen mit Johanniskraut. *Nervenheilkunde* 1993;12:278-80.
- HDTSG = Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of hypericum perforatum (St John's wort) in major depressive disorder - a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1807-14. (siehe auch: Vitiello B, Shader RI, Parker CB, Ritz L, Harlan W, Greenblatt DJ *et al.* Hyperforin plasma level as a marker of treatment adherence in the National Institutes of Health Hypericum Depression Trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:243-9.)
- Lehrl S, Woelk H. Ergebnisse von Messungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten unter der Therapie mit Johanniskraut. *Nervenheilkunde* 1993;12:281-4.
- Montgomery SA, Hübner WD, Grigoleit HG. Efficacy and tolerability of St. John's wort extract compared with placebo in patients with a mild to moderate depressive disorder. *Phytomedicine* 2000;7 (Supplement II): 107.
- Schmidt U, Sommer H. Johanniskraut-Extrakt zur ambulanten Therapie der Depression. *Fortschr Med* 1993;111:339-42. (siehe auch: Schmidt U. Konstantes Reaktionsvermögen unter antidepressiver Therapie mit dem Hypericum-Präparat LI 160. *Nervenheilkunde* 1991;10:311-2.)
- Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME *et al.* Effectiveness of St John's wort in major depression. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1978-86. (siehe auch: Shelton RC, Gelenberg AJ, Crits-Christoph P, Keller MB, Dunner DL, Hirschfeld RMA *et al.* The effectiveness of St. John's Wort in major depressive disorder: A naturalistic phase 2 follow-up in which nonresponders were provided alternate medication. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1114-9.)
- Sommer H, Harrer G. Placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit eines Hypericumpräparates bei 105 Patienten mit Depressionen. *Nervenheilkunde* 1993;12:274-7. (siehe auch: Harrer G, Sommer H. Therapie leichter/mittelschwerer Depressionen mit Hypericum. *Muench.med.Wschr.* 1993;135:305-9. Harrer G, Sommer H. Treatment of mild/moderate depressions with Hypericum. *Phytomedicine* 1994;1:3-8. Sommer H.

Besserung psychovegetativer Beschwerden durch Hypericum im Rahmen einer multizentrischen Doppelblindstudie. *Nervenheilkunde* 1991;10:308-10.)

Vorbach EU, Arnoldt KH, Hübner WD. Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. *Pharmacopsychiatry* 1997;30 (suppl.2):81-5.

Vorbach EU, Hübner WD, Arnoldt KH. Wirksamkeit und Verträglichkeit des Hypericum-Extraktes LI 160 im Vergleich mit Imipramin. *Nervenheilkunde* 1993;12:290-6.

Wheatley D. LI 160, an extract of St. John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients - a controlled 6-week clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 (suppl.2):77-80.

WS 5570

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 randomised, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *BMC Med* 2006;4:14 (doi:10.1186/1741-7015-4-14)

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;159:1361-6.

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 ; doi:10.1136/bmj.38356.655266.82.

Ze 117

Schrader E. Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:61-8.

Schrader E, Meier B, Brattström A. Hypericum treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study. *Hum Psychopharmacol* 1998;13:163-9.

Woelk H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:536-9.

Hyperforat Tropfen

Hoffmann J, Kühl ED. Therapie von depressiven Zuständen mit Hypericum. *Ztschr Allgmed* 1979;55:776-82.

STW3

Gastpar M, Singer A, Zeller K. Efficacy and tolerability of hypericum extract STW3 in long-term treatment with a once-daily dosage in comparison with sertraline. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:78-87.

Esbericum Kapseln

Bergmann R, Nüßner J, Demling J. Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen. *TW Neurol Psychiatr* 1993;7:235-40.

WS 5572

Kalb R, Trautmann-Sponsel RD, Kieser M. Efficacy and tolerability of Hypericum extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:96-103.

Laakmann G, Schüle C, Baghai T, Kieser M. St. John's Wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry* 1998;31d:54-9. (Laakmann G, Dienel A, Kieser M.

Clinical significance of hyperforin for the efficacy of Hypericum extracts on depressive disorders of different severities. *Phytomedicine* 1998;5:435-42.)

STEI 300

Philipp M, Kohnen R, Hiller KO. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ* 1999;319:1534-9.

LoHyp-57

Harrer G, Schmidt U, Kuhn U, Biller A. Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1999;49:289-96.

STW3-VI

Gastpar M, Singer A, Zeller K. Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:66-75.

Uebelhack R, Gruenwald J, Graubaum HJ, Busch R. Efficacy and tolerability of hypericum extract STW 3-VI in patients with moderate depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Adv Ther* 2004;21:265-75.

Psychotonin M

Harrer G, Schmidt U, Kuhn U. "Alternative" Depressionsbehandlung mit einem Hypericum-Extrakt. *TW Neurologie* 1991;5:710-6.

Osterheider M, Schmidtke A, Beckmann H. Behandlung depressiver Syndrome mit Hypericum (Johanniskraut - eine placebokontrollierte Doppelblindstudie). *Fortschr Neurol Psychiatr* 1992; 60(suppl.2):210-1.

Quandt J, Schmidt U, Schenk N. Ambulante Behandlung leichter und mittelschwerer depressiver Verstimmungen. *Homöopathie in Theorie und Praxis* 1993;2:97-102.

Schlich D, Braukmann F, Schenk N. Behandlung depressiver Zustände mit Hypericinium. *Psycho* 1987;13:440-7.

Schmidt U, Schenk N, Schwarz I, Vorberg G. Zur Therapie depressiver Verstimmungen. *Psycho* 1989;15:665-71.

Andere Präparate/Extrakte

Behnke K, Jensen GS, Graubaum HJ, Gruenwald J. Hypericum perforatum versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression. *Adv Ther* 2002;19:43-52.

König, C. Hypericum perforatum L. (gemeines Johanniskraut) als Therapeutikum bei depressiven Verstimmungszuständen - eine Alternative zu synthetischen Arzneimitteln? Dissertation Universität Basel 1993.

Reh C, Laux P, Schenk N. Hypericum-Extrakt bei Depressionen - eine wirksame Alternative. *Therapiewoche* 1992;42:1576-81.

van Gorp G, Meterissian GB, Haiek LN, McCusker J, Bellavance F. St John's wort or sertraline? Randomized controlled trials in primary care. *Can Fam Physician* 2002;48:905-12.

Volz HP, Eberhardt R, Grill G. Wirksamkeit und Verträglichkeit des Johanniskrautextraktes D-0496 bei leichten bis mittelschweren depressiven Episoden - placebokontrollierte Doppelblindstudie über 6 Wochen. *Nervenheilkunde* 2000;19:401-5.

Witte B, Harrer G, Kaptan T, Podzuweit H, Schmidt U. Behandlung depressiver Verstimmungen mit einem hochkonzentrierten Hypericumpräparat - eine multizentrische placebokontrollierte Doppelblindstudie. *Fortschr Med* 1995;113:404-8.

Sonstige Referenzen

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Hrsg). Empfehlungen zur Therapie der Depression. 2. Auflage 2006, Berlin.

Die Liste Pharmindex: Phytopharmaka + Homöopathika 1992. Neu-Isenburg: IMP, 1991.

Gelbe Liste Pharmindex 2002. Neu-Isenburg: MediMedia, 2001

Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C. St John's wort for depression. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, issue 2. Art.No: CD000448

Rote Liste 2005. Aulendorf: Editio Cantor 2005.

Rote Liste 2006. Aulendorf: Editio Cantor 2006.

Anhangstabelle

Artikel aus der Lauer Taxe mit Bezeichnung „Johannis**“ ohne Inhaltsangabe (zur Verfügung gestellt von der Firma Dr. Wilmar Schwabe)

Produkt	Hersteller
COMFREY Johanniskraut Haut-u.Massageoel	COMFR
COMFREY Johanniskraut Oelbad	COMFR
GENUS Johanniskraut Salbe	GENUS
HETTRAL Johanniskrautoel	MADAU
JOHANNISKRAUT BADEOEL	GRUEM
JOHANNISKRAUT BODY OIL Bio	TAOSI
JOHANNISKRAUT CREME	BIODI
JOHANNISKRAUT CREME	GRUEM
JOHANNISKRAUT EINREIBUNG Franzbranntwein	GRUEM
JOHANNISKRAUT HAUTOEL	BERGL
JOHANNISKRAUT KLENK	KLENK
JOHANNISKRAUT KOERPERMILCH	BIODI
JOHANNISKRAUT KRAEUTERGEL	RESAA
JOHANNISKRAUT KRAEUTERTABL. N	ALPEN
JOHANNISKRAUT LAVENDEL OEL	BAHNK
JOHANNISKRAUT OEL	EDEL
JOHANNISKRAUT OEL	FAGRO
JOHANNISKRAUT OEL	INTTE
JOHANNISKRAUT OEL	LEBEN
JOHANNISKRAUT OEL Melasan	MELSA
JOHANNISKRAUT OEL bio Laborware	PRIMA
JOHANNISKRAUT OEL kbA	PRIMA
JOHANNISKRAUT OEL	RESAA
JOHANNISKRAUT OEL EB 6 Basis Olivenoel	SCHAE
JOHANNISKRAUT OEL	TAOSI
JOHANNISKRAUT OEL Bio	TAOSI
JOHANNISKRAUT OEL CREME	DIETE
JOHANNISKRAUT OEL KAPS. Melasan	MELSA
JOHANNISKRAUT OELSCHAUM Enzborn	EIMER
JOHANNISKRAUTSALBE Enzborn	EIMER
JOHANNISKRAUT SALBE	RESAA
JOHANNISKRAUT SEIFE	GRUEM
JOHANNISOEL A. Vogel	BIOFO
JOHANNISOEL (Rotoel) EB6	BOMBA
JOHANNISOEL	IHRLI
JOHANNISOEL	LEBEN
KRAEUTERDUSCHE Johanniskraut	HERBC
LAMOTTE Johanniskrautoel	LAMOT
LEUPIN Johanniskraut Oel	PHARN
LUNASOL Johanniskrautoel spagyrisch	SOLUN
NATUR MASSAGEOEL Johanniskraut	PINO
SANO JOHANNISKRAUTOEL	KLOLO
TAOMED Johanniskraut Bio Oel	TAOSI
TAOMED Johanniskrautoel	TAOSI
VITA VITAL Vita Johanniskraut Kapseln	MOELL