Angelika Dienel

Hypericumextrakt WS® 5570 versus Paroxetin

Ergebnisse einer kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Depressionen*

Präparate auf der Basis von Johanniskrautextrakt (*Hypericum perforatum*) haben ihren festen Platz bei der Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen, wo ihre Wirksamkeit als nachgewiesen gilt [LINDE & MULROW, 2004]. Bei schwerer erkrankten Patienten wurde die antidepressive Wirksamkeit von Hypericumextrakt jedoch angezweifelt, und für diese Personengruppe lagen bisher auch kaum Daten aus kontrollierten Studien vor. Gerade bei schwer depressiven Patienten mit vergleichsweise hoher Rückfallwahrscheinlichkeit und der Notwendigkeit einer längeren Medikation böte sich eine Behandlung mit Hypericumextrakt jedoch wegen ihrer guten Verträglichkeit an [WHEATLEY, 1998].

Ziele und Methodik

Ziel der vorliegenden Studie [SZEGEDI,

KOHEN, DIENEL, & KIESER, 2005] war der Nachweis der Wirksamkeit des hydroalkoholischen, standardisierten Johanniskrautextrakts WS® 5570 bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren, einfachen oder rezidivierenden depressiven Episode nach DSM IV (296.22, 296.23, 296.32, 296.33; Diagnosestellung mittels M.I.N.I.-Interview) und einem Gesamtwert bei Behandlungsbeginn von mindestens 22 Punkten auf der Hamilton Depressions-Skala (HAMD; 17-item-Version; Item 1 «depressive Stimmung» 2 Punkte). In dieser Studie wurde der Johanniskrautextrakt WS® 5570 gegen den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Paroxetin auf Nichtunterlegenheit geprüft. Angesichts der Schwere der Erkrankung wurde aufgrund ethischer Bedenken auf eine Placebogruppe verzichtet.

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten über 6 Wochen die Studienmedikation mit einer Anfangsdosis von 900 mg/Tag WS® 5570 oder 20 mg/Tag Paroxetin. Nach 2 Wochen wurde die Tagesdosis bei Patienten, deren HAMD-Gesamtwert sich nicht um mindestens 20% gegenüber dem Ausgangswert verbessert hatte, verblindet auf 1800 mg WS® 5570 oder 40 mg Paroxetin angehoben und in dieser Höhe bis zum Behandlungsende beibehalten. Nach der 6-wöchigen Akutphase konnten Responder (Patienten mit HAMD Gesamtwert-Verbesserung 50%) an einer 4-monatigen Erhaltungphase teilnehmen, während der die randomisierte Behandlung doppelblind weitergeführt wurde.

Hauptzielparameter war die Veränderung des HAMD-Gesamtwerts ge-

genüber der Baseline (Nichtunterlegenheitsschranke: $d=2,5$ Punkte). Als sekundäre Wirksamkeitsmaße wurden die Montgomery-Åsberg Depressions-skala (MADRS), die Clinical Global Impressions-Skala (CGI) und das Beck Depression Inventory (BDI) herangezogen. Daneben wurden der Anteil der Responder sowie der Anteil der Remitter (Patienten mit HAMD-Gesamtwert 7) ermittelt. Die Verträglichkeit der Behandlung wurde anhand von Häufigkeit und Art unerwünschter Ereignisse beurteilt.

Ergebnisse

In 21 psychiatrischen Praxen in Deutschland wurden insgesamt 251 Patienten randomisiert, von denen 244 (je 122 in beiden Gruppen) gemäss Intention to Treat (ITT) zur Wirksamkeit auswertbar waren. Bei etwa 40% der Patienten war die Depression rezidivierend. Die mittlere Dauer der aktuellen Episode lag bei ca. 5 Monaten. Rund 55% der Studienteilnehmer hatten einen HAMD-Baselinewert ≥ 25 Punkte. Bei etwa der Hälfte der Patienten in beiden Gruppen wurde die Dosis der Studienmedikation nach 2 Wochen erhöht.

Im Verlauf der 6-wöchigen Akutphase nahm der HAMD-Gesamtwert in der Hypericum-Gruppe um $14,4 \pm 8,8$ Punkte (arithmetisches Mittel $\pm$ SD) und in der Paroxetin-Gruppe um $11,4 \pm 8,6$ Punkte ab. Das entsprach einem Rückgang um $56,6\% \pm 34,3\%$, bzw. um $44,8\% \pm 33,5\%$ des Ausgangswerts (ITT, last observation carried forward). Nach 6 Wochen ergab sich somit eine HAMD-Mittelwertsdifferenz von 3,0 Punkten (95% Konfidenzintervall: (0,8;

* Abstract zum Referat am Wissenschaftlichen Symposium «Ginkgo, Johanniskraut, Weissdorn – Schwierige Situationen in der Hausarztpraxis meistern», 19. Mai 2005, Universität Zürich-Irchel.

5,2 Punkte) zugunsten von WS® 5570 (siehe **Abbildung**). Damit war die anti-depressive Wirksamkeit von WS® 5570 im Hauptzielparameter derjenigen von Paroxetin nicht nur nicht-unterlegen, sondern sogar signifikant überlegen (t-Test: $p < 0,05$ zweiseitig). Die Responder-Rate lag für Hypericum bei 70,5% und für Paroxetin bei 59,8% ($p < 0,05$), die Remissionsrate für Hypericum bei 38,5% und für Paroxetin bei 20,5% ($p < 0,05$). Die Ergebnisse zur HAMD werden von allen sekundären Wirksamkeitsparametern sowie von der

ebenfalls durchgeführten Per-Protocol-Analyse in vollem Umfang gestützt (siehe **Tabelle**).

Während der 4-monatigen Erhaltungssphase zeigten die in diesen Studienteil eingeschlossenen Responder (Hypericum $n=71$; Paroxetin $n=62$) im Mittel einen weiteren leichten Rückgang der HAMD-Gesamtwerte, bei kaum veränderter Differenz zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Inzidenzdichte unerwünschter Ereignisse (UEs) lag während der Akutphase in der Hypericum-Gruppe

bei 0,035 und in der Paroxetin-Gruppe bei 0,060 Ereignissen pro Behandlungstag. Die UE-Rate war somit unter WS® 5570 um 72% geringer als unter Paroxetin. Zwischen den UE-Raten von Patienten mit höherer oder niedrigerer Studienmedikationsdosis ergaben sich in beiden Behandlungsgruppen keine relevanten Unterschiede.

Fazit

Die Studie belegt, dass Hypericum-extrakt WS® 5570 bei der Behandlung ambulanter, mittelschwer bis schwer depressiver Patienten mindestens ebenso wirksam ist wie Paroxetin. Die Ergebnisse für Paroxetin waren denen placebokontrollierter Studien in ähnlichen Patientenkollektiven vergleichbar [BOURIN, CHUE, & GUILLON, 2001], was die Assay-Sensitivität der Studie belegt und damit den Wirksamkeitsnachweis für WS® 5570 validiert. Somit stellt die Studie den Hypericum-extrakt WS® 5570 auch bei mittelschweren bis schweren Depressionen in eine Reihe mit einem der führenden Standard-Antidepressiva. Aufgrund seiner sehr guten Verträglichkeit bietet sich das Pflanzenpräparat als interessante therapeutische Alternative auch bei schwerer erkrankten Patienten an.

Literatur

- Bourin, M., Chue, P., & Guillon, Y. (2001). Paroxetine: a review. *CNS Drug Reviews*, 7(1), 25–47.
- Linde, K., & Mulrow, C. D. (2004). St John's wort for depression (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Szegedi, A., Kohnen, R., Dienel, A., & Kieser, M. (2005). Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *British Medical Journal*, 330(7490), 503–506.
- Wheatley, D. (1998). Hypericum extract. Potential in the treatment of depression. *CNS Drugs*, 9(6), 431–440.

Anschrift der Autorin:

Dr. med. Angelika Dienel
Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG
Postfach 410925, D- 76209 Karlsruhe
Angelika.Dienel@schwabe.de

WS® 5570 = Ein Präparat mit einem vergleichbaren Extrakt ist in der Schweiz unter dem Namen Hyperiplant® (Schwabe Pharma AG) erhältlich.

Sekundäre Zielparameter

	Hypericum (n=122)	Paroxetin (n=122)	Δ (Hypericum – Paroxetin) (95% KI), p-Wert
Veränderung von Baseline zum Tag 42			
MADRS (MW (SD); Median)	16,4 (10,7); 17,0	12,6 (10,6); 14,0	3,8 (1,1 - 6,5), 0,01
BDI (MW (SD); Median)	10,2 (10,3); 9,0	7,0 (9,3); 5,5	3,2 (0,7 - 5,7), 0,01
Scores am Tag 42:			
Clinical Global Impressions (n (%)):			
Item 1: Verbesserung um ≥ 2 Kategorien	71 (58%)	52 (43%)	16% (3% - 28%), 0,02
Item 2: stark oder sehr stark verbessert	83 (68%)	70 (57%)	11% (-1% - 23%), 0,09
Item 3: deutlicher therapeutischer Effekt	49 (40%)	36 (30%)	11% (-1% - 23%), 0,08
Global efficacy self rating: sehr gut oder gut	65 (53%)	55 (45%)	8% (-4% - 21%), 0,20

Ergebnisse - Wirksamkeit primärer Zielparameter