Christoph Bachmann

Evidenzbasierte pflanzliche Arzneimittel in der Schweiz

Evidence-Based Medicine

Mitte der Neunzigerjahre des letzten Jahrhunderts tauchte in diesem Zusammenhang erstmals der Begriff «Evidence-Based Medicine» (Evidenzbasierte Medizin) auf. Geprägt wurde der Ausdruck vom Forschungsteam um David Sackett, der im Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics an der McMaster University im kanadischen Hamilton forschte. 1996 publizierten Sackett et al. [1] im *British Medical Journal* einen wegweisenden Artikel mit dem Titel «Evidence-Based Medicine: What It Is and What It Isn't». Der Kernsatz dieser Publikation lautet: «*Evidence-based medicine is the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients.*»

Die deutsche Übersetzung davon lautet: «*Evidenzbasierte Medizin ist der gewissenhafte, ausdrückliche und umsichtige Gebrauch der aktuell besten Beweise für Entscheidungen in der Versorgung eines individuellen Patienten.*»

Diese «aktuell besten Beweise» stützen sich demnach auf Publikationen, die Studien vorstellen und eine Therapiemassnahme als wirksam, teilweise wirksam oder unwirksam beschreiben.

Es gibt Organisationen, die der Ärzteschaft und anderen interessierten Fachpersonen Sekundärliteratur zur Verfügung stellen, in der systematische Evidenzrecherchen und -bewertungen vorgestellt werden, d.h. anhand der ausgewerteten Primärliteratur die Evidenz einer Behandlung bestimmt wird [2, 3]. Ein bekanntes Qualitätsmessinstrument ist der Jadad-Score, der die formale Qualität einer Studie beurteilt und nicht

Entgegen der in weiten Kreisen der Medizin verbreiteten Meinung gibt es viele pflanzliche Arzneimittel, deren Wirksamkeit und Sicherheit mit zahlreichen klinischen Studien dokumentiert sind, die dem heutigen Standard der klinischen Forschung entsprechen. Solche Phytotherapeutika gehören also zur Evidence-Based Medicine (EBM). Der folgende Beitrag gibt eine Übersicht über Schweizer Phytotherapeutika mit einem hohen EBM-Level.

die ermittelten Resultate und Schlussfolgerungen.

Ein weiteres wichtiges Instrument zur Evidenzbeurteilung von Behandlungsmethoden sind die sogenannten Meta-Analysen. Dabei handelt es sich um eine nachträgliche systematische Auswertung der publizierten Studien über eine bestimmte Behandlungsmethode. Darin einbezogen werden nur Studien mit einer genügend hohen formalen Qualität. Nach Möglichkeit fassen Meta-Analysen bei vergleichbarem Studiendesign und vergleichbaren Zielvariablen die Daten von überprüften Studien zusammen. Sehr häufig findet in Meta-Analysen der sogenannte «Forest plot», eine grafische Darstellung der Resultate, Verwendung.

Die bekannteste Organisation, die solche Evidenzbewertungen macht, ist die Cochrane Collaboration, eine weltweite Organisation von Ärzten und Wissenschaftlern, die systematische Übersichtsarbeiten zur Bewertung medizinischer Therapien erstellt. Ihre regelmässig publizierten Cochrane Reviews genießen in der

Medizin höchstes Ansehen. Auch das Logo der Cochrane Collaboration (www.cochrane.org) zeigt einen Forest plot.

Evidenzklassen

Zur Beurteilung des Evidenzgrades einer Therapiemassnahme, z.B. eines Medikaments, gibt es sogenannte Evidenzklassen oder Evidenzlevel (Tab. 1).

Das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), eine gemeinsame Einrichtung der deutschen Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KVB), hat ein eigenes Klassifikationszentrum zur Bezeichnung der Evidenzlevel geschaffen (Tab. 2).

Die Beurteilung pflanzlicher Arzneimittel

Leider beurteilt die Mehrheit der Ärzteschaft und der Wissenschaftler die Evidenz von pflanzlichen Arzneimitteln negativ. Phytotherapeutika werden pauschal als nicht wirksam

Tab. 1. Evidenzklassen nach AHCPR [2]

Stufe Ia	Wenigstens eine Metaanalyse auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
Stufe Ib	Wenigstens eine ausreichend grosse, methodisch hochwertige RCT
Stufe IIa	Wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
Stufe IIb	Wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs, quasi-experimentelle Studie
Stufe III	Mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien
Stufe IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien
Stufe V	Fallserie oder eine oder mehrere Expertenmeinungen

Tab. 2. Evidenzlevel des ÄZQ

1	Es gibt ausreichende Nachweise für die Wirksamkeit aus systematischen Übersichtsarbeiten über zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien
2	Es gibt Nachweise für die Wirksamkeit aus zumindest einer randomisierten kontrollierten Studie
3	Es gibt Nachweise für die Wirksamkeit aus methodisch gut konzipierten Studien, ohne randomisierte Gruppenzuweisung
4a	Es gibt Nachweise für die Wirksamkeit aus klinischen Berichten
4b	Stellt die Meinung respektierter Experten dar, basierend auf klinischen Erfahrungswerten bzw. Berichten von Expertenkomitees

Tab. 3. Evidenzlevel verschiedener Schweizer Phytotherapeutika

Extrakt/ Markenname	Arzneipflanzen	Anwendung	Evidenz- level
Ze 450	<i>Cimicifuga racemosa</i>	menopausale Beschwerden	2
Ze 440	<i>Vitex agnus-castus</i>	prämenstruelles Syndrom (PMS)	2
Ze 117	<i>Hypericum perforatum</i>	Stimmungsschwankungen	1
Ze 91019	<i>Valeriana officinalis</i> , <i>Humulus lupulus</i>	Schlafstörungen	2
Ze 185	<i>Petasites hybridus</i> , <i>V. officinalis</i> , <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Melissa officinalis</i>	Nervosität	2
Ze 339	<i>P. hybridus</i>	allergische Rhinitis	2
Ze 264	<i>Crataegus species</i>	nervöse Herzbeschwerden	1
Ze 358	<i>Oenothera biennis</i>	atopische Dermatitis	1
Efeu-Extrakt	<i>Hedera helix</i>	Husten	2

und als Bestandteil der vorwissenschaftlichen Volksmedizin beurteilt, die dank der «echt wirksamen Arzneimittel» überholt sei. Publierte Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von pflanzlichen Arzneimitteln untersuchen und positive Resultate liefern, werden zum einen gar nicht wahrgenommen. Zum anderen werden sie einseitig kritisiert, und es wird ihnen unterstellt, sie entsprächen nicht dem heutigen Standard klinischer Studien. Als Hauptvorwurf wird dafür regelmässig ins Feld geführt, dass die Studien mit einer zu geringen Probandenzahl durchgeführt würden oder dass die Studiendauer nicht lange genug sei. Weiter seien die Studien mit anderen methodischen Fehlern behaftet, wie z.B. ungenau formulierte Zielvariablen oder eine einseitige Interpretation der Resultate. Dann kann man in entsprechenden Berichten auch immer wieder lesen, Positivstudien mit pflanzlichen Arzneimitteln stammten vorwiegend aus Deutschland und würden von Forschern durchgeführt, die der Phytotherapie gegenüber eine einseitige positive Haltung besäßen.

Gelegentlich werden auch Studien publiziert, die die Wirksamkeit eines etablierten und mehrfach positiv bewerteten Phytotherapeutikums infrage stellen. Solche Studien werden dann von Gegnern der Phytotherapie sehr schnell zitiert und als Beweis der Unwirksamkeit des entsprechenden pflanzlichen Präparats angesehen, ohne dass die methodische Qualität solcher Studien genau überprüft wird. Autoren solcher Publikationen sind aber oft Wissenschaftler, die sich bisher nicht oder kaum mit Phytotherapie befassen haben und daher nicht die erforderlichen Fachkenntnisse besitzen, um eine methodisch saubere Phytotherapiestudie durchführen zu können.

Weiterhin gibt es z.B. sogar einen Cochrane Review aus dem Jahr 2009, der die Wirksamkeit von *Serenoa repens*, der Sägepalme, zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) verneint [4]. Beim genauen Hinsehen entdeckt man in dieser Publikation jedoch so viele methodische Fehler, dass die ermittelten Resultate und die daraus gezogenen Schlussfolgerungen der Autoren als unbrauchbar bezeichnet werden müssen.

Die Evidenz von Schweizer Phytotherapeutika

In seinem Referat «Evidence-based Medicine – eine Hilfestellung für phytotherapeutisch tätige Ärzte und Apotheker» [5], gehalten an der 28. Schweizer Jahrestagung für Phytotherapie vom 21.11.2013 in Baden, stellte PD Dr. med. Andreas Schapowal den Evidenzlevel verschiedener pflanzlicher Präparate vor, die in der Schweiz hergestellt werden und im Handel sind (Tab. 3). Dabei verwendete er den oben genannten Evidenzlevel des ÄZQ.

Schapowal beurteilte den Evidenzlevel der in Tabelle 3 aufgelisteten Präparate anhand der zur Verfügung stehenden Literatur. Als Beispiel dafür dienen hier die Beurteilungen von Ze 117 sowie von Ze 339.

Ze 117

Von diesem Johanniskraut-Extrakt existieren zwei positive Meta-Analysen, wovon die eine von der Cochrane Collaboration 2005 als Cochrane-Review publiziert wurde [6]. Weiter gibt es 18 CRT(controlled randomised trial)-Studien mit Ze 117. Hierbei ist vor allem eine randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit 150 Patienten zu erwähnen [7]. Ze 117 wurde auch in randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudien gegen etablierte Antidepressiva geprüft – einerseits gegen Fluoxetin [8], andererseits gegen Imipramin [9]. In beiden Fällen erwies sich Ze 117 gegenüber Placebo als hochsignifikant überlegen und Fluoxetin und Imipramin gegenüber als gleichwertig sowie überlegen in Bezug auf die Verträglichkeit. Diese Studienlage reicht aus, um Ze 117 den Evidenzlevel 1 zu verleihen.

Ze 339

Bei diesem Pestwurz-Extrakt zitierte Schapowal vier randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien [10–13]. Drei dieser Studien sind Vergleichsstudien, und zwar gegen Cetirizin [10], gegen Fexofenadin [12] sowie

gegen Desloratadin [13]. Als Dosierungsstudie wurde Ze 339 auch gegen Placebo überprüft [11]. Da bei diesen Studien eine systematische Übersichtsarbeit fehlt, ordnete Schapowal Ze 339 den Evidenzlevel 2 zu.

Weitere Schweizer Phytotherapeutika

Schapowal hat eine Auswahl derjenigen Schweizer Phytotherapeutika getroffen, die auch in der Schweiz hergestellt werden. Es gibt aber auf dem Schweizer Markt eine Reihe weiterer pflanzlicher Arzneimittel mit einem hohen Evidenzlevel (Tab. 4).

EGB® 761

EGB 761 ist einer der am besten untersuchten Pflanzenextrakte und wirkt gegen kognitive Störungen. Es gibt viele verschiedene CRT-Studien sowie placebokontrollierte und Vergleichsstudien (z.B. [14, 15]). Eine Meta-Analyse liegt nicht vor. Evidenzlevel Ib.

EPs® 7630

Dieser standardisierte Extrakt aus *Pelargonium sidoides* wird gegen akute Bronchitis verschrieben. Es gibt randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studien sowie eine Meta-Analyse der Cochrane Collaboration [16]. Evidenzlevel Ia.

WS® 5570

Der Johanniskraut-Extrakt WS 5570 zählt ebenso zu den Pflanzenextrak-

ten, über die Dutzende von Publikationen erschienen sind. Es gibt eine Reihe von randomisierten, placebokontrollierten doppelblinden Studien (z.B. [17]), jedoch keine Meta-Analyse. Evidenzlevel Ib.

PRO 160/120

Bei PRO 160/120 handelt es sich um ein Kombinationspräparat aus *Serenoa repens* und *Urtica dioica* (160 mg Sägepalmen-Extrakt (WS® 1473) und 120 mg Brennnessel-Extrakt (WS® 1031)). Über PRO 160/120 wurden randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studien sowie Vergleichsstudien (z.B. [18, 19]) publiziert. Eine Meta-Analyse fehlt. Evidenzlevel Ib.

Extrakt aus Echinacea purpurea

Bei diesem Extrakt handelt es sich um eine standardisierte Zubereitung aus den oberirdischen Teilen und aus der Wurzel von *E. purpurea*. Verschiedene randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien mit Positivresultaten wurden über diesen Extrakt publiziert (z.B. [20, 21]). Eine Meta-Analyse liegt nicht vor. Evidenzlevel Ib.

LI 160

Dieser standardisierte Johanniskraut-Extrakt wurde mehrfach in randomisierten, doppelblinden Studien gegenüber Placebo überprüft (z.B. [22]). Eine Meta-Analyse, die nur mit LI 160 durchgeführt wurde, gibt es nicht. Evidenzlevel Ib.

LI 1370

Auch der Extrakt LI 1370 aus *Ginkgo biloba* wurde in randomisierten, doppelblinden Studien mit Placebo verglichen (z.B. [23]). Eine Meta-Analyse gibt es nicht. Evidenzlevel Ib.

Fazit

Diese Auflistung von Schweizer Phytotherapeutika mit einem hohen Evidenzlevel erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit! Es gibt noch weitere in der Schweiz erhältliche Phytotherapeutika, die einen hohen Evidenzlevel aufweisen!

Vergleichsstudien

Es gibt eine Reihe von Vergleichsstudien, in denen pflanzliche Arzneimittel der Schweiz mit einem synthetischen Standard verglichen wurden. Hier eine Auswahl davon:

WS 5570 mit Paroxetin

Der *Hypericum*-Extrakt WS 5570 ist mehrfach mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) verglichen worden. Angheliescu et al. [24] bewiesen, dass WS 5570 in der Folgebehandlung einer moderaten bis schweren Depression mit Paroxetin ebenbürtig ist.

Ze 117 mit Fluoxetin

Auch der Johanniskraut-Extrakt Ze 117 ist mit einem SSRI geprüft worden. Schrader [8] wies im Jahr 2000 nach, dass Ze 117 in der Behandlung von leichten bis mittleren Depressionen ebenso wirksam ist wie Fluoxetin. In Bezug auf die Wirksamkeit ist das pflanzliche Präparat dem synthetischen Wirkstoff überlegen.

STW3-VI mit SSRI

Auch von diesem Johanniskraut-Extrakt gibt es eine Vergleichsstudie mit SSRI aus dem Jahr 2012 [25]. Bei dieser Versorgungsstudie wurde der *Hypericum*-Extrakt STW3-VI im Praxisalltag mit SSRI, vor allem mit Citalopram, verglichen. Auch hier konnte die gleiche Wirksamkeit des

Tab. 4. Evidenzlevel weiterer Schweizer Phytotherapeutika gemäss AHCPR

Extrakt	Arzneipflanze	Anwendung	Evidenzlevel
EGB® 761	<i>Ginkgo biloba</i>	kognitive Störungen	Ib
EPs® 7630	<i>Pelargonium sidoides</i>	Bronchitis	Ia
WS® 5570	<i>Hypericum perforatum</i>	leichte bis mittelschwere Depression	Ib
PRO 160/120	<i>Serenoa repens</i> , <i>Urtica dioica</i>	benigne Prostatahyperplasie (BPH)	Ib
STW3-VI	<i>H. perforatum</i>	leichte bis mittelschwere Depressionen	Ib
Echinacea-Extrakt aus Kraut und Wurzel von <i>Echinacea purpurea</i>	<i>E. purpurea</i>	grippale Infekte	Ib
LI 160	<i>H. perforatum</i>	Verstimmungszustände, Stimmungsschwankungen	Ib

pflanzlichen Präparats und eine bessere Verträglichkeit festgestellt werden.

PRO 160/120 mit Tamsulosin

Das Serenoa-Urtica-Kombinationspräparat PRO 160/120 ist 2006 von Engelmann et al. [19] mit dem BPH-Standard Tamsulosin verglichen worden. Bei der Veränderung des International Prostate Symptom Score (I-PSS) erwies sich Pro 160/120 als gleich wirksam wie Tamsulosin. Auch hier zeigte sich eine bessere Verträglichkeit.

LI 160 mit Sertralin

Die oben erwähnte Studie von Sarris et al. [22] wurde dreiarmlig angelegt. LI 160 wurde mit Placebo und Sertralin verglichen und kann hier also auch als Vergleichsstudie erwähnt werden. LI 160 erwies sich gegenüber Sertralin als nicht unterlegen.

Grundversicherung

Die hohe Qualität der Studienlage der hier erwähnten Schweizer Phytotherapeutika hat dazu geführt, dass alle in die Spezialitätenliste aufgenommen wurden. Sie gehören also zur obligatorischen Grundversicherung und werden von dieser erstattet, wenn sie ärztlich verschrieben werden. Eingang in diese Liste erhalten nur Arzneimittel mit einem entsprechenden klinischen Wirksamkeitsnachweis. Die vollständige Liste findet man unter <http://bag.e-mediart.net>.

Schlussfolgerung

Entgegen der leider in weiten Kreisen der Medizin verbreiteten Meinung gibt es viele pflanzliche Arzneimittel, deren Wirksamkeit und Sicherheit mit zahlreichen klinischen Studien nachgewiesen wurde. In der Schweiz ist eine Reihe von Phytotherapeutika auf dem Markt, die einen hohen Evidenzlevel aufweisen. Dies kann sowohl mit der deutschen Evidenz-

level-Einteilung des ÄZQ als auch mit der Einteilung gemäss der amerikanischen Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) gezeigt werden. Die hier aufgelisteten pflanzlichen Arzneimittel entsprechen meistens dem zweithöchsten Evidenzlevel, in einzelnen Fällen sogar dem höchsten.

Weiter gibt es verschiedene Vergleichsstudien, in denen ein in der Schweiz erhältliches Phytotherapeutikum mit einem synthetischen Standard verglichen wurde. Mit diesen Studien konnte jeweils die Nichtunterlegenheit oder sogar die Gleichwertigkeit des pflanzlichen Präparats dokumentiert werden. Weiter zeigten die Resultate auch durchwegs eine bessere Verträglichkeit des pflanzlichen Präparats. Mit diesen Resultaten erweisen sich die entsprechenden Präparate als eine valable therapeutische Alternative gegenüber den synthetischen Arzneimitteln.

Literatur

- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS: Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72.
- Agency for Health Care Policy and Research. www.ahrq.gov.
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. www.aezq.de.
- Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ: *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD001423.
- Schapowal A: Evidence-based Medicine – eine Hilfestellung für phytotherapeutisch tätige Ärzte und Apotheker. Referat gehalten an der 28. Schweizerischen Tagung für Phytotherapie, 11.11.2013, Kongresszentrum TRAFO, Baden, Schweiz.
- Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M: St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD000448.
- Schrader E, Meier B, Brattstroem A: *Hypericum* treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Human Psychopharmacol* 1998;13:163-169.
- Schrader E: Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Internat Clin Psychopharmacol* 2000;15:61-68.
- Woelk H: Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:536-539.
- Schapowal A; on behalf of Petasites Study Group: Randomised controlled trial of butterbur and cetirizine for treating seasonal allergic rhinitis. *BMJ* 2002;324:144-146.
- Schapowal A; on behalf of Petasites Study Group: Butterbur Ze 339 for the treatment of intermittent

- allergic rhinitis: dose-dependent efficacy in a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1381-1386.
- Schapowal A; on behalf of Petasites Study Group: Treating intermittent allergic rhinitis: a prospective, randomized, placebo and antihistamine-controlled study of Butterbur extract Ze 339. *Phytother Res* 2005;19:530-537.
- Dumitru A, Shamji M, Wagenmann M, et al: Petasol butenoate complex (Ze 339) relieves allergic rhinitis-induced nasal obstruction more effectively than desloratadine. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1515-1521.
- Napryeyenko O, Borzenko I; GINDEM-NP Study Group: *Ginkgo biloba* special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Arzneimittelforschung* 2007;57:4-11.
- Bachinskaya N, Hoerr R, Ihl R: Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: the effects of *Ginkgo biloba* extract EGB® 761. Findings from a randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treatment* 2011;7:209-215.
- Timmer A, Günther J, Rücker G, Motschall E, Antes G, Kern WV: *Pelargonium sidoides* extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD006323.
- Kasper S, Volz HP, Möller HJ, Dienes A, Kieser M: Continuation and long-term maintenance treatment with *Hypericum* extract WS® 5570 after recovery from an acute episode of moderate depression – a double-blind, randomized, placebo controlled long-term trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:803-813.
- Lopatkin N, Sivkov A, Walther C, et al: Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms – a placebo-controlled, double-blind multicenter trial. *World J Urol* 2005;23:139-146.
- Engelmann U, Walther C, Bondarenko B, Funk P, Schlafke S: Efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract in lower urinary tract symptoms. A randomized, double-blind study versus tamsulosin. *Arzneimittelforschung* 2006;56:222-229.
- Brinkeborn RM, Shah DV, Degenring FH: *Echinaforce* and other *Echinacea* fresh plant preparations in the treatment of the common cold. A randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial. *Phytomedicine* 1999;6:1-6.
- Jawad M, Schoop R, Suter A, et al: Safety and efficacy profile of *Echinacea purpurea* to prevent common cold episodes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:841315.
- Sarris J, Fava M, Schweitzer I, Mischoulon D: St John's wort (*Hypericum perforatum*) versus sertraline and placebo in major depressive disorder: continuation data from a 26-week RCT. *Pharmacopsychiatry* 2012;45:275-278.
- Trick L, Boyle J, Hindmarch I: The effects of *Ginkgo biloba* extract (LI 1370) supplementation and discontinuation on activities of daily living and mood in free living older volunteers. *Phytother Res* 2004;18:531-537.
- Anghelescu IG, Kohnen R, Szegedi A, Klement S, Kieser M: Comparison of *Hypericum* extract WS® 5570 and paroxetine in ongoing treatment after recovery from an episode of moderate to severe depression: results from a randomized multicenter study. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:213-219.
- Kresimon J, Kiencke P, Viehmann K, Kolb C, Müller J, Rychlik R: Versorgung von Patienten mit mittelschwerer Depression unter Therapie mit *Hypericum-Extrakt* STW3-VI im Vergleich zu selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) im Praxisalltag. *Gesund Ökon Qual Manag* 2012;17:198-205.