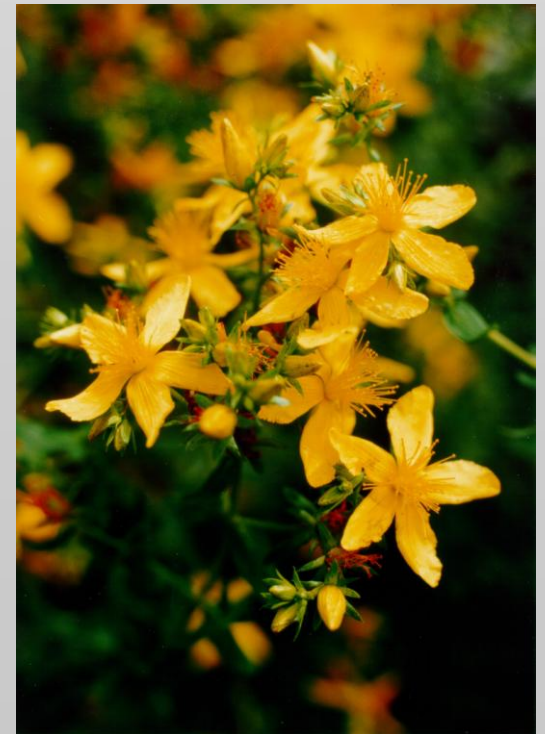


Der Stellenwert von Johanniskraut bei depressiven Erkrankungen

Professor Siegfried Kasper

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Medizinische Universität Wien (MUW)



Hypericum perforatum L. - Die Pflanze



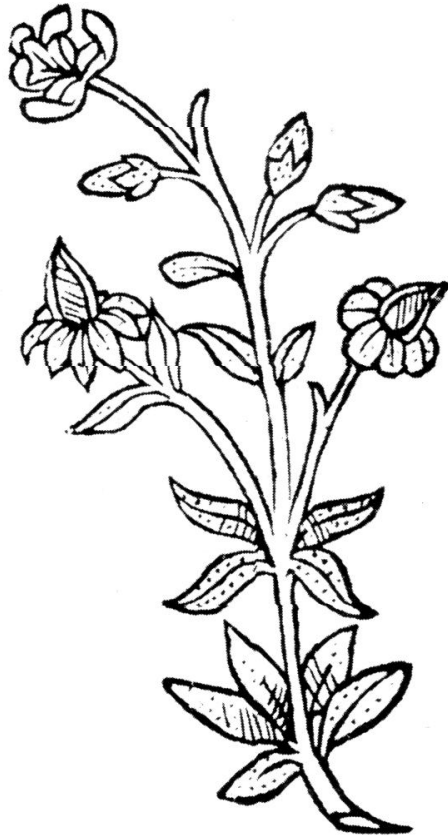
- o Familie: Hypericaceae
- o Heimisch in Europa, Westasien, Nordafrika, eingebürgert in Australien, Nordamerika
(in Regionen mit mildem Klima)
- o Andere Namen für Johanniskraut:
Qian Ceng Lou (China)
Toutsaine (Frankreich)
St. John 's Wort (USA, England)
Erba di San Giovanni / Perforata (Italien)
Hipericon (Spanien)
Zwierboij (Russland)
- o Ernte der oberirdischen Teile
(Johannistag, 24. Juni)

Johanniskraut - ein geschichtlicher Überblick

- 79 n. Chr.** „Hypereikon“ wird erstmals von Plinius dem Älteren erwähnt
- 1 Jh. n. Chr.** Von den alten Griechen und Römern zur Vertreibung von bösen Geistern verwendet
- 13. Jh.** In der Heilpflanzenliste der Medizinschule von Salerno als „Herba demonis fuga“ vermerkt
- 14. Jh.** Verwendung als Zaubertrank, erkennbar an Bezeichnungen wie „Hexenkraut“, „Jageteufel“ etc.
- 1525** Von Paracelsus zur Behandlung von Depressionen, Melancholie und Übererregbarkeit eingesetzt
- 1545** Im Neuen Kräuterbuch als „fuga daemonum“ (Dämonenaustreiber) bezeichnet
- 1626** Von Franziskanermönchen zur Teufelsaustreibung benutzt
- ab 1980** Durchführung von klinischen Studien

Johanniskraut - Volksmedizin und traditionelle Anwendung

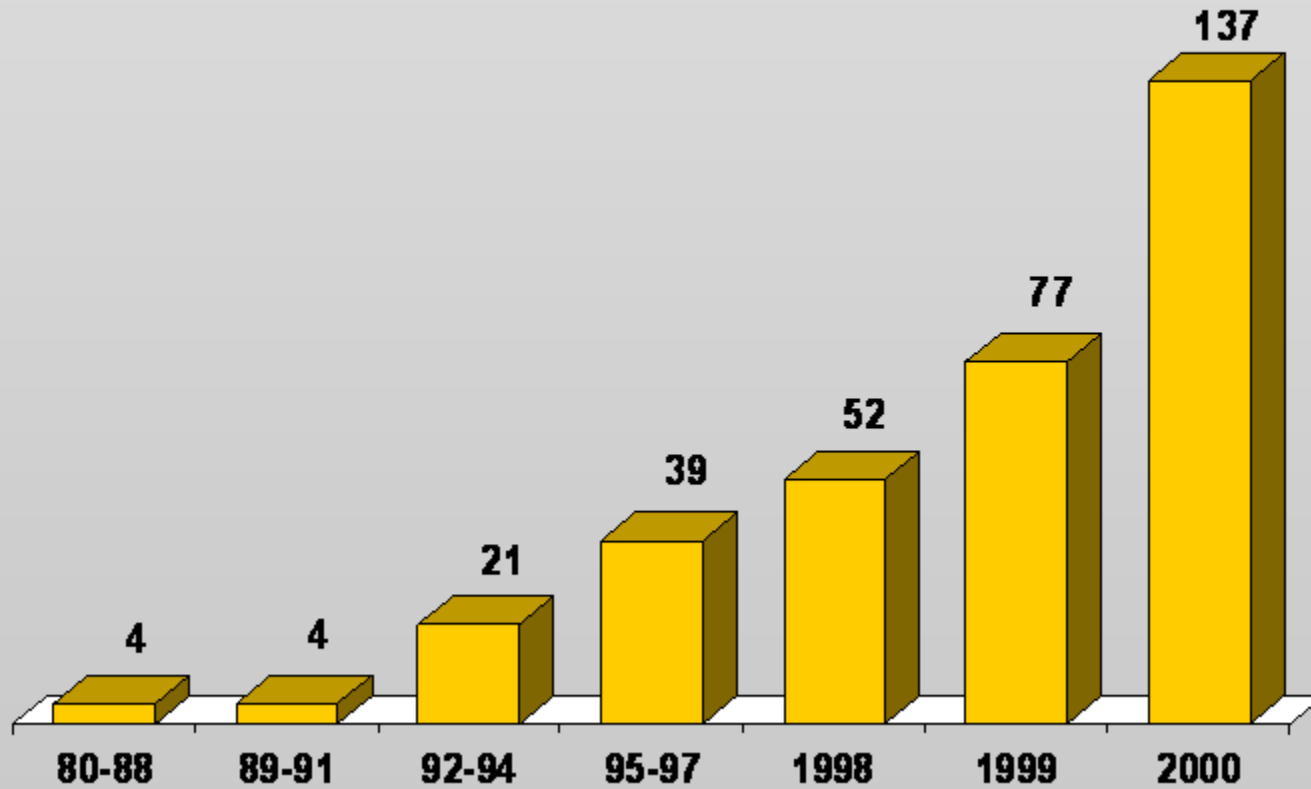
Capitulum. ccccxvi.



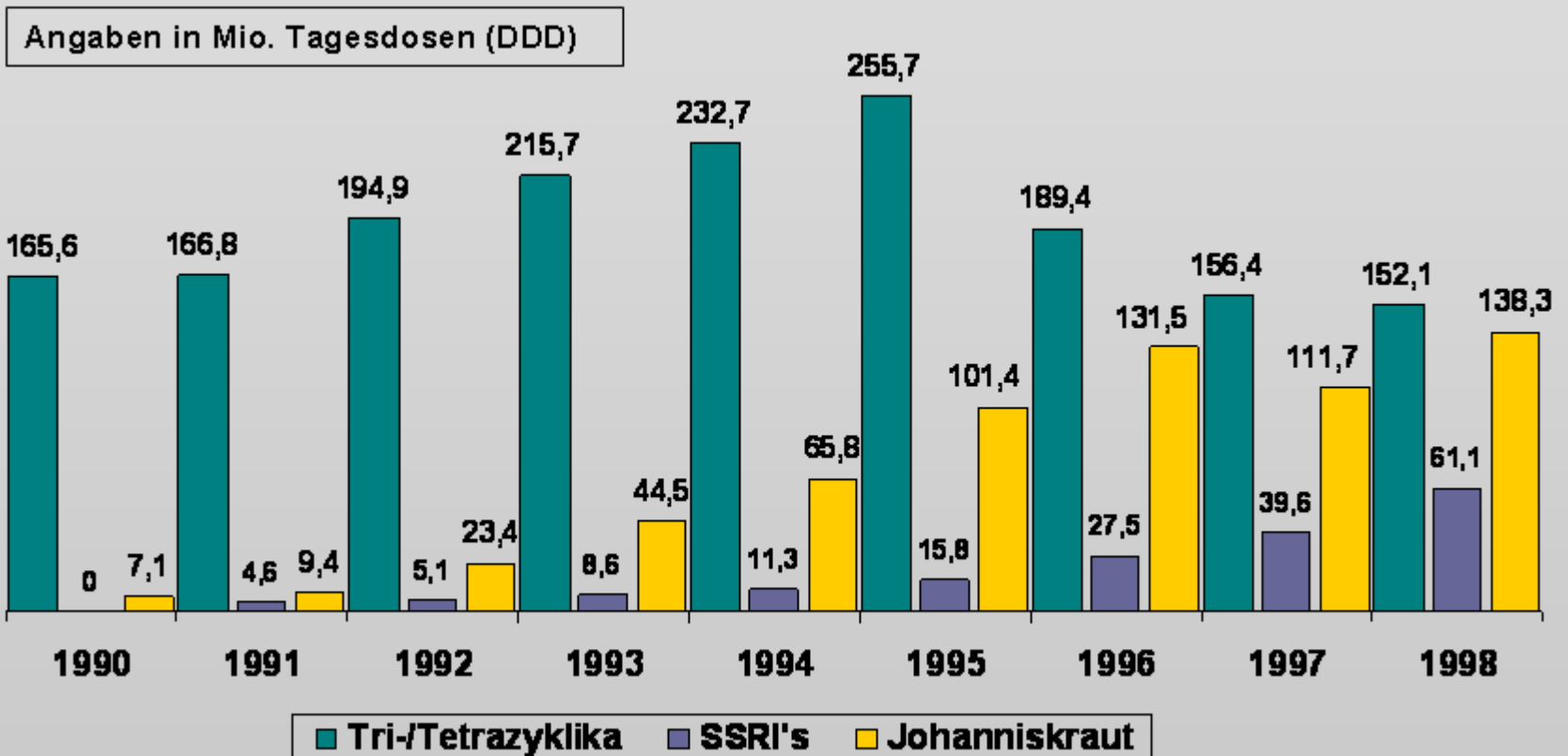
Aus: *Ortus sanitatis*, 1511

- Erstmals erwähnt bei Plinius dem Älteren gegen Verbrennungen („*Historia naturalis*“, 79 n. Chr.)
- Traditionelle Anwendung zur Wundheilung (äußerlich) bzw. wg. diuretischer, antibiotischer, antiviraler und stimmungsausgleichender Wirkungen
- Paracelsus (16. Jh.) empfiehlt Johanniskraut gegen „doll machende Geister“
- Ab dem 16. Jh. häufiger erwähnt als „*fuga daemonum*“; Anwendung bei exorzistischen Riten

Wissenschaftliche Publikationen zu Johanniskraut bei Depressionen - MEDLINE Recherche im Januar 2001



Verordnungen von Antidepressiva in Deutschland (Tri- und Tetrazyklika, SSRIs und Johanniskraut)



Quelle: Arzneiverordnungsreport 1991 - 1999

Extrakt ist nicht gleich Extrakt (1)

Beispiel Tee:

1



2

Wasser 70° C
3 Minuten ziehen

Wasser 95° C
10 Minuten ziehen

Inhaltsstoffe

viel Tein (anregend)
wenig Gerbstoffe
wenig Theobromin

Inhaltsstoffe

viel Tein
viel Gerbstoffe
viel Theobromin (sedierend)

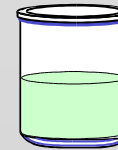
} Komplexbildung

anregend

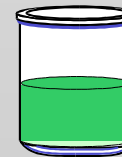
beruhigend

Extrakt ist nicht gleich Extrakt (2)

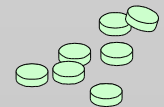
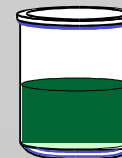
Extraktion mit Wasser



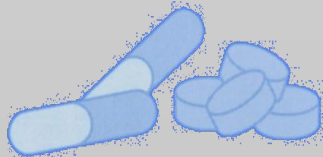
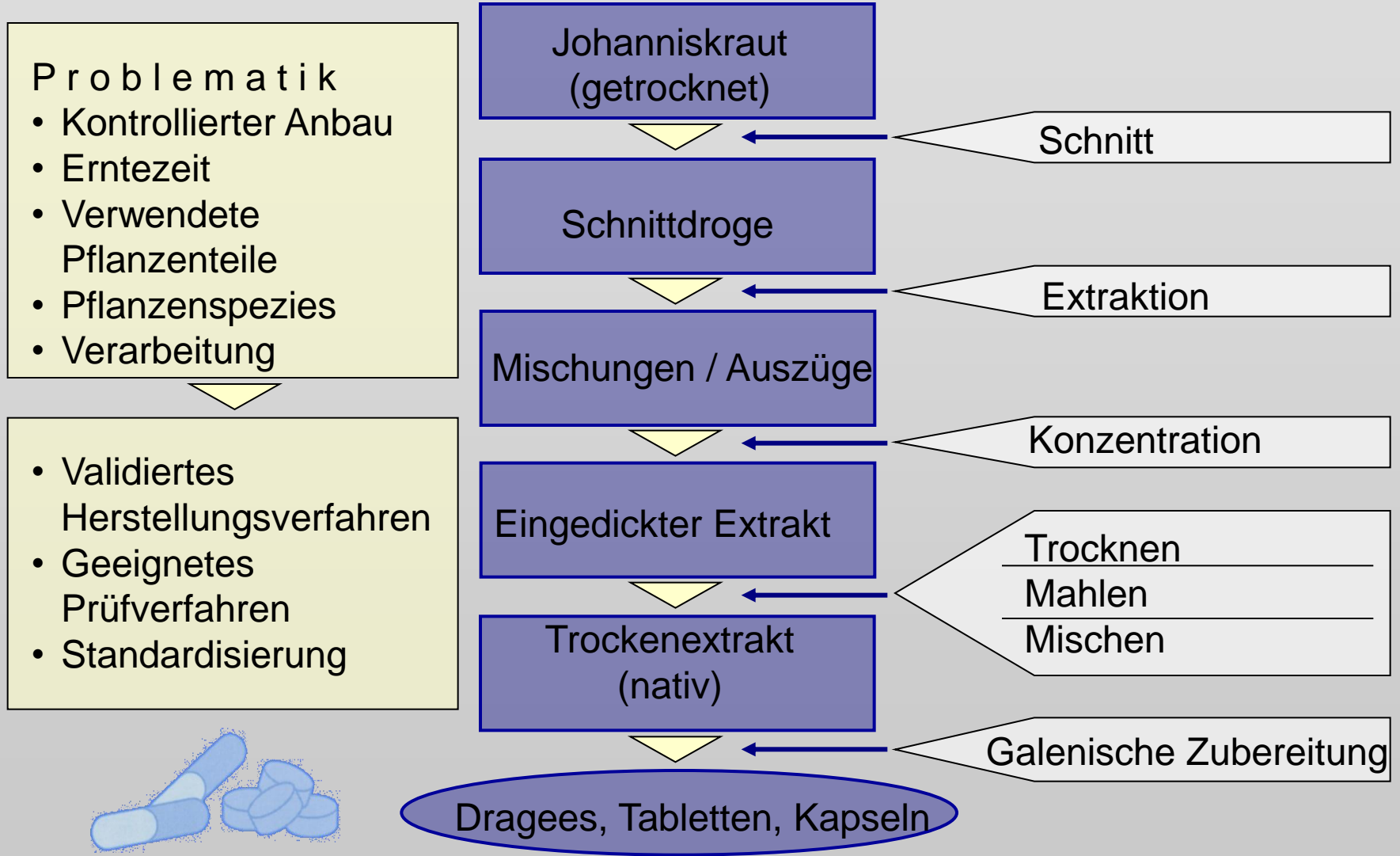
Extraktion mit Öl



Extraktion mit Alkohol



Wichtige Schritte im Produktionsprozess von Johanniskraut-Extrakt



Klinische Studien

Anwendung an Patienten

Hypericum perforatum: Biologisch aktive Inhaltsstoffe

- Phenylpropane
 - Chlorogensäure
 - Kaffee- bzw. Koffeinsäure
- Flavonoide*
 - Quercetin
 - Quercetin-Glykoside*
 - **Hyperosid***
 - Kämpferol
 - Luteolin
- Biflavonoide
 - **Amentoflavon***
- Tannine (Gerbstoffe) und Proanthocyanidine
- Xanthone
 - 1, 3, 6, 7-Tetrahydroxyxanthone
- Phloroglucinole*
 - **Hyperforin***
- Naphtodianthrone*
 - **Hypericin***
 - Pseudohypericin*
- Ätherische Öle
- Aminosäuren (z. B. GABA)

* Inhaltsstoffe, die mit der antidepressiven Wirkung in Zusammenhang gebracht werden
Nach Nahrstedt, A. und Butterweck, V. in: Pharmacopsychiat. 30 (1997)

Effects of Hyperforin on behaviour

Pharmacological models in which the effect was depending in hyperforin

- Learned helplessness (depression)
- Porsolt test (under certain conditions) (depression)
- Elevated plus maze (anxiolysis)
- Passive avoidance test (anxiolysis)
- Avoidance deficit model
- Increase in extracellular serotonin and dopamine concentrations in microdialysis experiments
- Release of growth hormones

Pharmacological models in which hyperforin-free St. John's wort extracts were not effective

- Reserpine test (depression)
- Scopolamine test (depression)
- Passive avoidance learning (anxiolysis)
- Increase in extracellular serotonin, GABA and L-glutamate concentration

The current status of the mechanism of action of antidepressant drugs

Acute Effects

NE Reuptake
Inhibition

5-HT Reuptake
Inhibition

MAO-A
Inhibition

α_2 Receptor
Antagonism

Adaptive Changes

β -Down
Regulation

α_1 Up
Regulation

5-HT₂ Down
Regulation

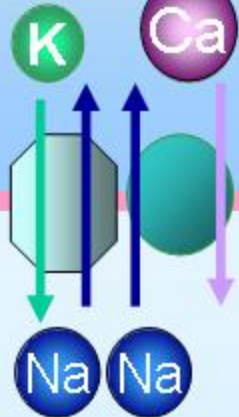
5-HT₁ Up
Regulation

Antidepressant Effect

$[Na] = 150 \text{ mM}$

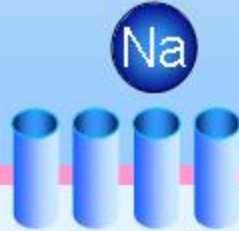
out

$Na^+ - K^+$
ATPase

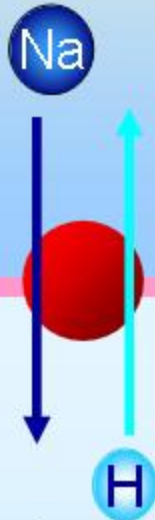


$Na^+ - Ca^{2+}$
exchanger

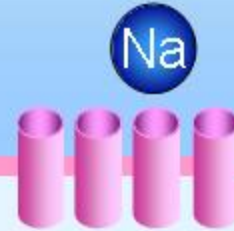
amiloride sensitive
 Na^+ -channels



$Na^+ - H^+$
exchanger



voltage dependent
 Na^+ -channels



non-selective
cationic
ion-channels



neurotransmitter

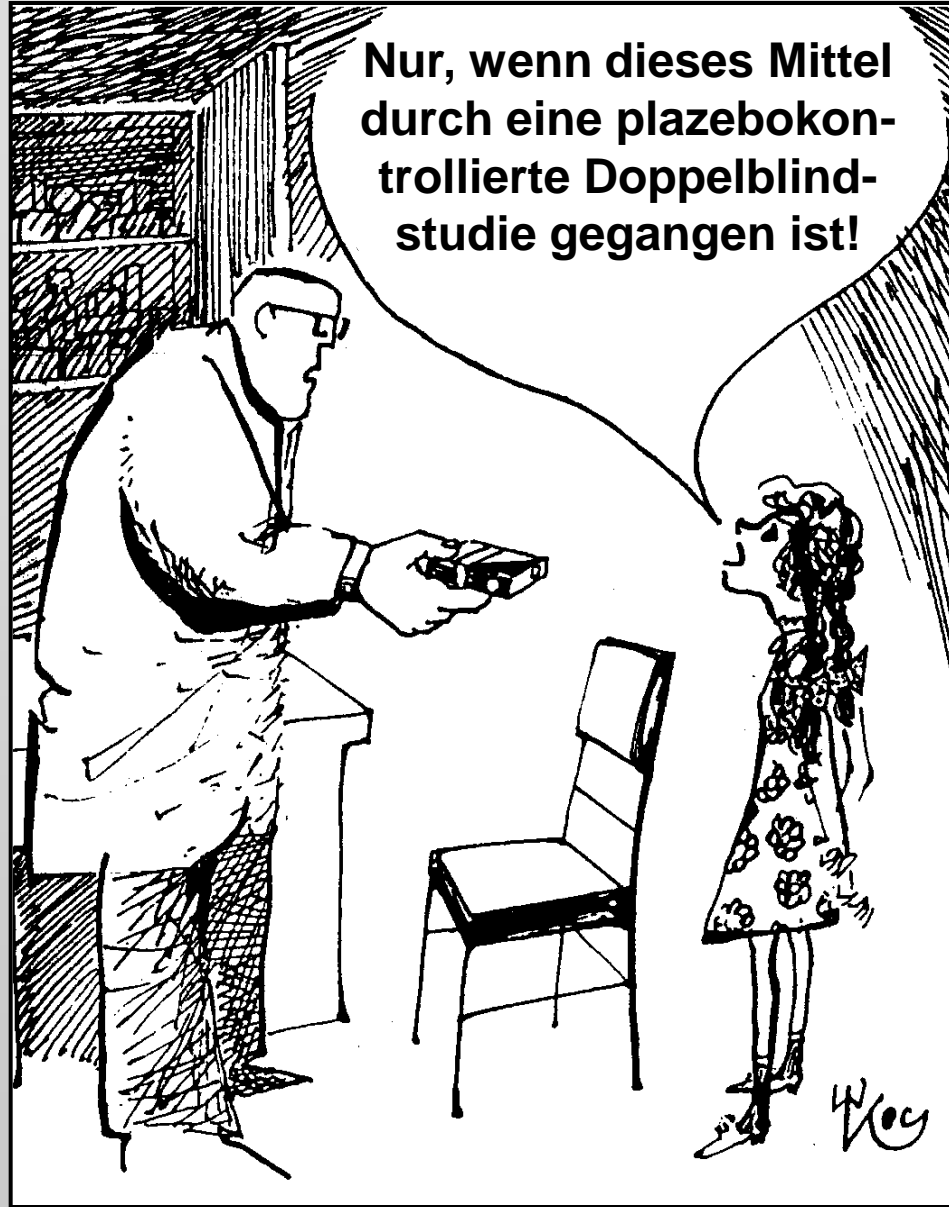


transporter

$[Na] = 25 \text{ mM}$

in

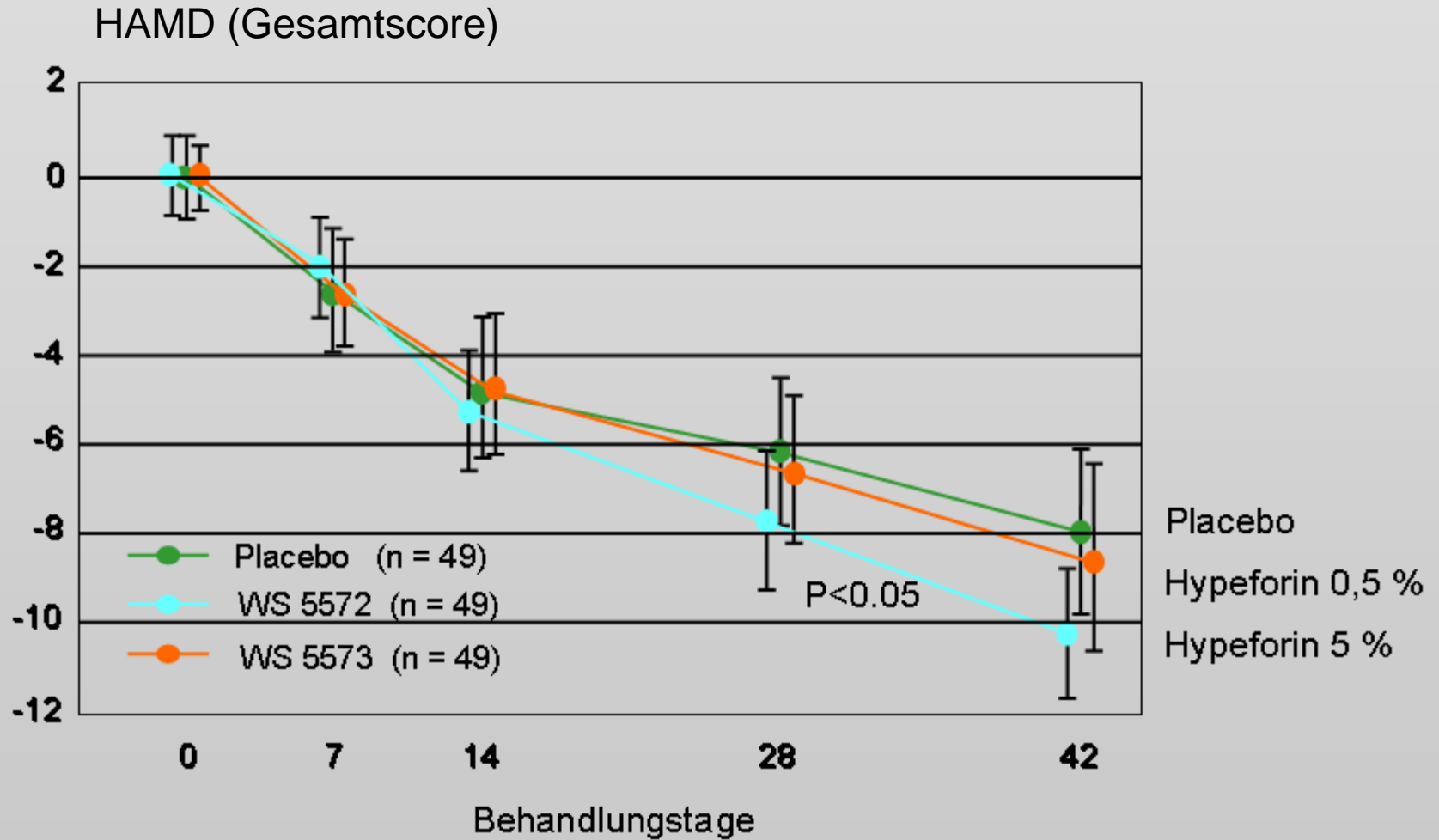
**Nur, wenn dieses Mittel
durch eine plazebokontrollierte Doppelblind-
studie gegangen ist!**



Übersicht Hypericumstudien

- COCHRANE Metaanalyse 2008 (Linde et al. 2008)
29 Studien (18 vs. Placebo, 17. vs. Referenz SSRI oder TZA)
Überlegenheit Hypericum vs. Placebo, Vergleichbarkeit mit SSRI / TZA
- Übersichtsarbeit „Efficacy and tolerability of Hypericum extract for the treatment of mild to moderate depression“ (Kasper et al. 2010)
bestätigt COCHRANE-Resultate unter Einbeziehung aktueller Studien

Hypericum (\pm Hyperforin) vs. Placebo



METAANALYSIS

3 recent European studies

Kasper & Dienel 2002

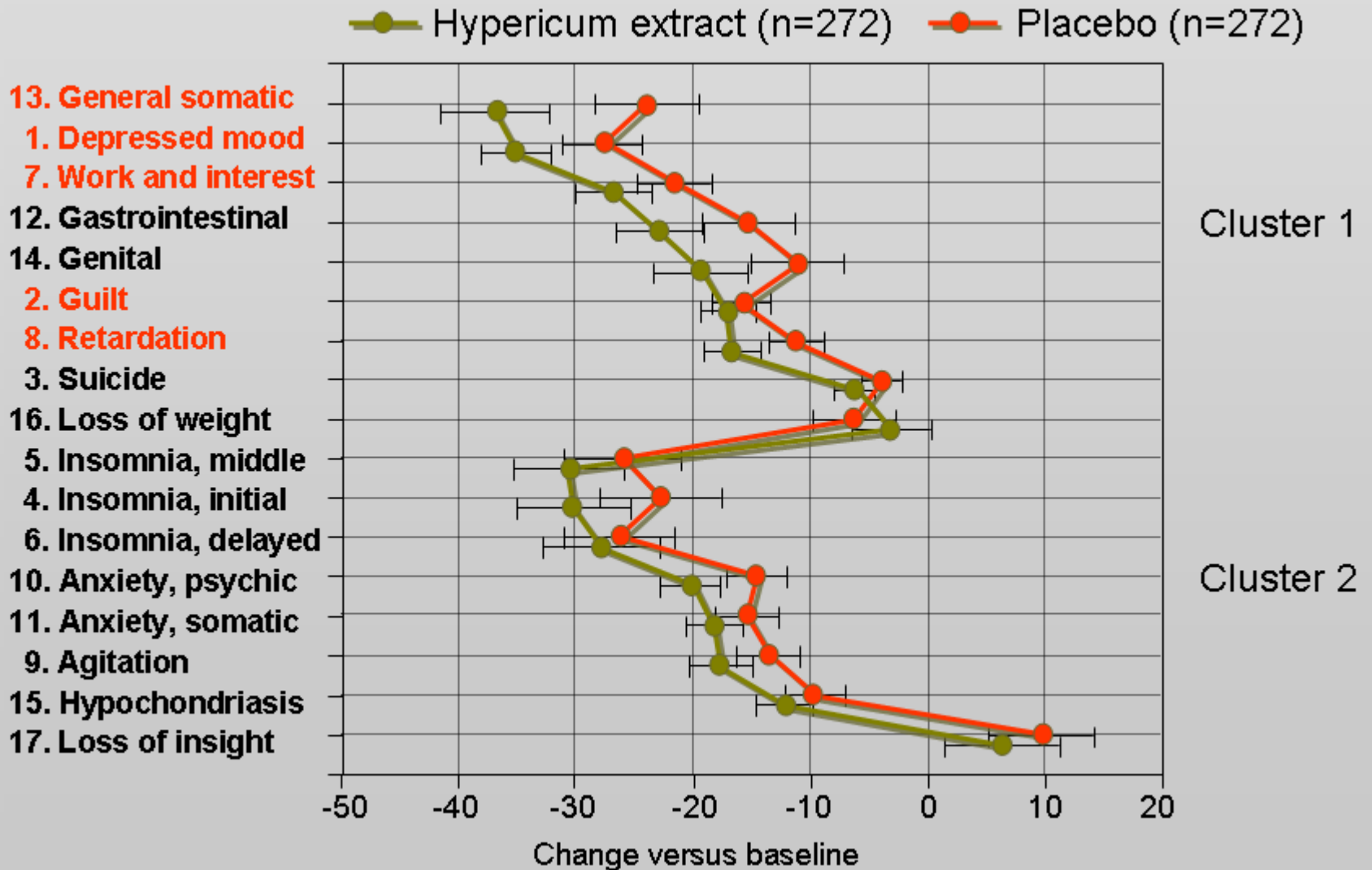
- Same extract (WS 5572, WS 5570)
- Same methodology
 - standardized diagnosis (DSM-IV)*
 - standardized rating instruments (HAM-D)*
 - experienced psychiatrists*
 - Primary care setting (No tertiary sample)*
 - Mild to moderate Depression (No severe sample !)*
 - No chronic sample*
- On whole data set of individual patients

Laakmann et al., 1998
Lecrubier et al., 2002
Kalb & Trautmann-Sponsel, 2001

Metaanalysis, 3 studies

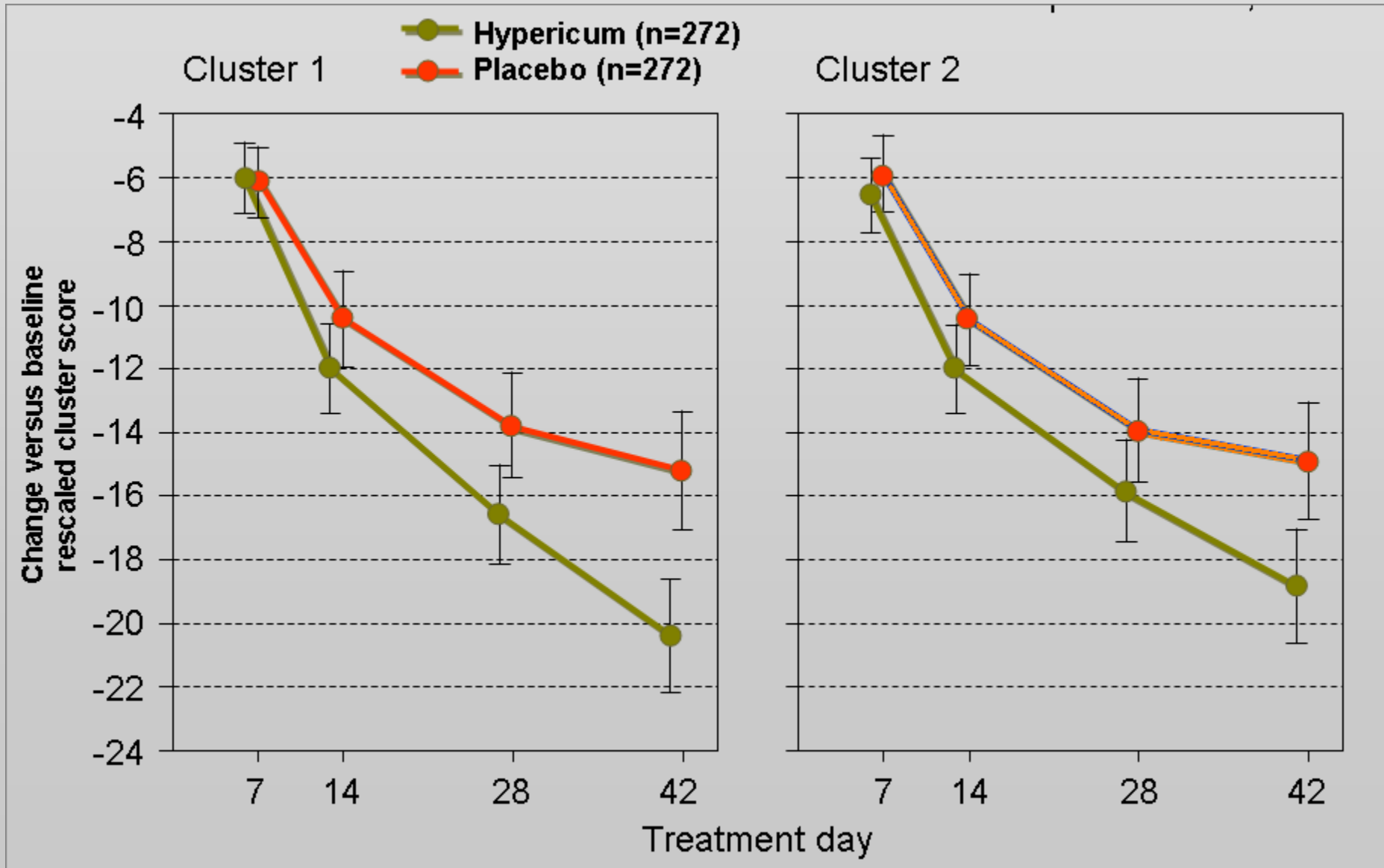
Kasper & Diemel, 2002

within clusters by descending magnitude



Metaanalysis, 3 studies

Kasper & Diemel, 2002

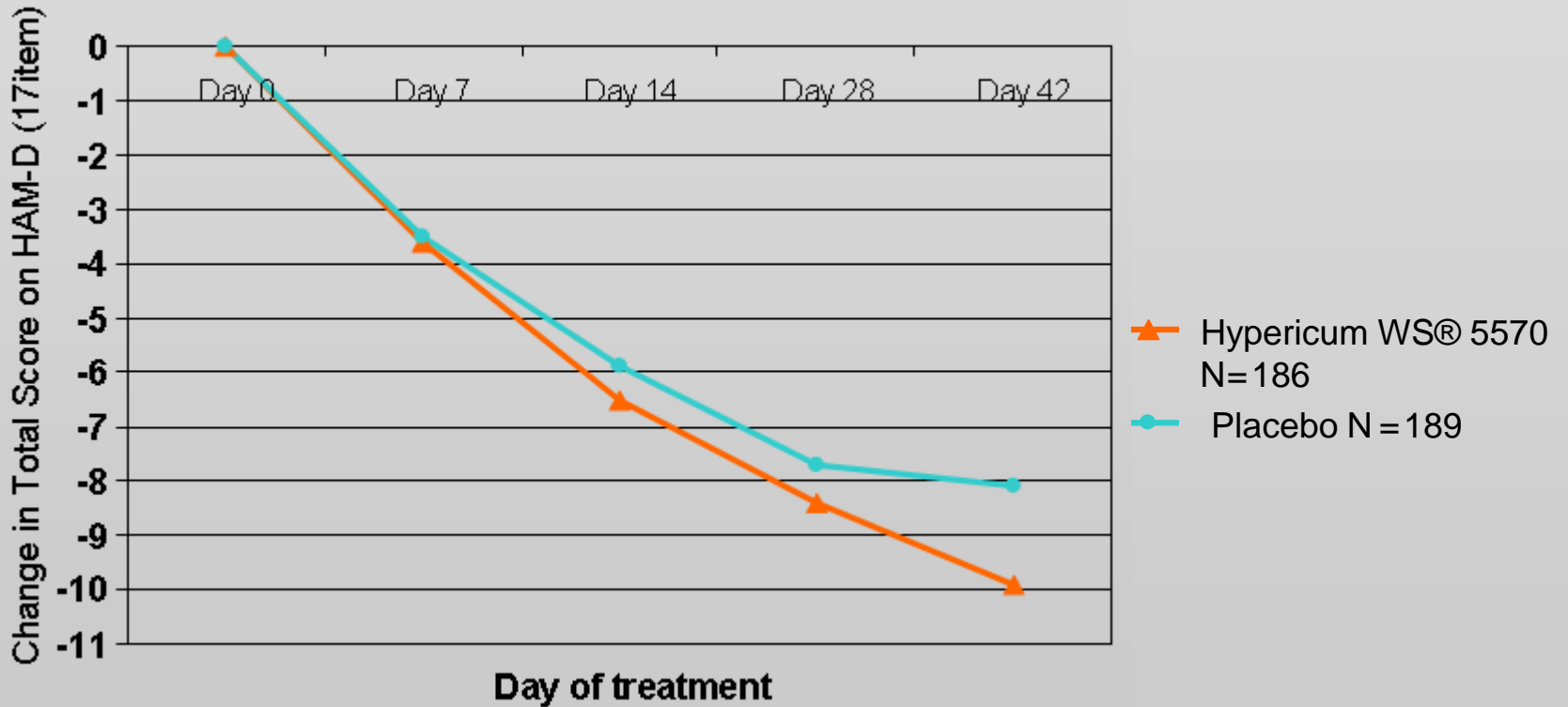


Übersicht WS® 5570 in der Akuttherapie

- Efficacy of St. John's Wort extract WS® 5570 in major depression:
A double-blind placebo-controlled trial
Y. Lecrubier, G. Clerc, R. Didi, M. Kieser
The American Journal of Psychiatry 2002, 159: 1361 - 1366
- Superior efficacy of St. John's wort extract WS® 5570 compared with placebo in patients with major depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial
S. Kasper, I.-G. Angheliescu, A. Szegedi, A. Dienel, M. Kieser
BMC Medicine 2006, 4:14
- 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
A Szegedi, R Kohnen, A Dienel, M Kieser
BMJ 2005, 330: 503 - 506

Wirksamkeit

Change in score on HAMD in patients with major depression during 6 weeks of treatment with Hypericum WS® 5570 or placebo



Studie 003 (Lecrubier)

Y. Lecrubier, G. Clerc, R. Didi, M. Kieser
Efficacy of St. John's Wort extract WS® 5570 in major depression:
A double-blind placebo-controlled trial
The American Journal of Psychiatry 2002, 159: 1361 - 1366

Δ HAMD in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung

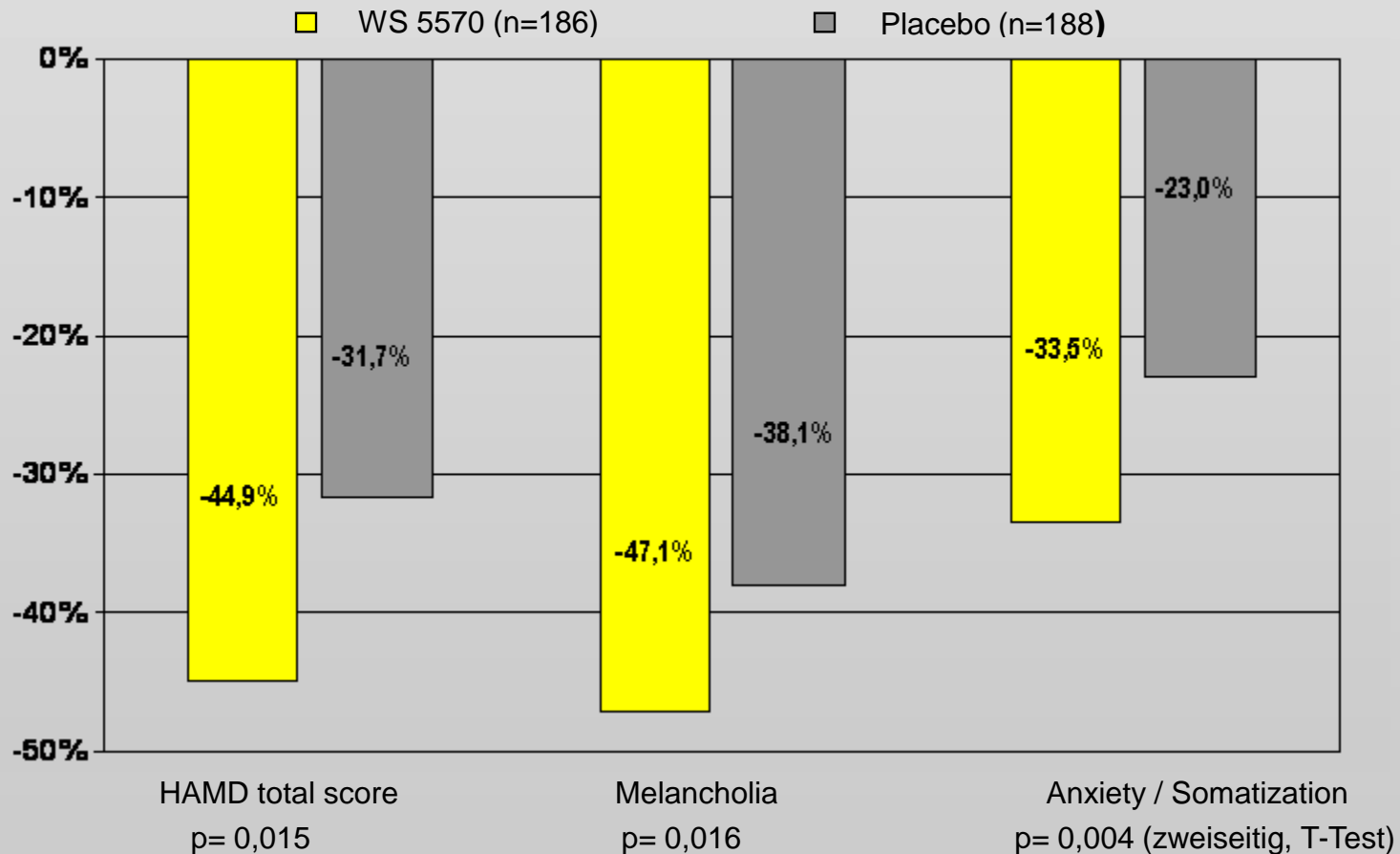
Baseline HAMD		n	Anteil Responder
mittelschwer depressive Patienten			
≥ 22¹	WS® 5570	110	54,5 %
	Placebo	117	42,7 %
leicht bis mittelschwer depressive Patienten			
18 – 27²	WS® 5570	186	52,7 %
	Placebo	189	42,3 %

¹ p < 0,04

² p < 0,03

Y. Lecrubier, G. Clerc, R. Didi, M. Kieser
Efficacy of St. John's Wort extract WS® 5570 in major depression:
A double-blind placebo-controlled trial
The American Journal of Psychiatry 2002, 159: 1361 - 1366

HAMD Subskalen "Melancholia" und "Anxiety / Somatization"



Y. Lecrubier, G. Clerc, R. Didi, M. Kieser
Efficacy of St. John's Wort extract WS® 5570 in major depression:
A double-blind placebo-controlled trial
The American Journal of Psychiatry 2002, 159: 1361 - 1366

Verträglichkeit - Häufigkeit der Nebenwirkungen

A double blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of St. John's Wort (*Hypericum*) extract 300 mg three times a day in patients with mild to moderate depression (Lecrubier)

Number of patients with major depression who experienced Adverse Events during 6 weeks of treatment with *Hypericum perforatum* extract WS[®] 5570 or placebo

Patients in intention-to-treat analysis				
Adverse Events	WS [®] 5570 (n= 186)		Placebo (n=189)	
	n	%	n	%
Nausea	9	4.8	6	3.2
Headache	3	1.6	7	3.7
Dizziness	4	2.2	4	2.1
Abdominal pain	2	1.1	4	2.1
Insomnia	3	1.6	2	1.1

Y. Lecrubier, G. Clerc, R. Didi, M. Kieser
Efficacy of St. John's Wort extract WS[®] 5570 in major depression:
A double-blind placebo-controlled trial
The American Journal of Psychiatry 2002, 159: 1361 - 1366

Fazit

- Signifikante Überlegenheit von WS® 5570 trotz relativ hoher Placebo-Response-Rate bei sehr guter Verträglichkeit auf Placebo-Niveau, insbesondere bei den Patienten mit mittelschwerer Depression deutliche Trennung der Therapiegruppen.
- Keine substanzspezifischen Nebenwirkungen oder Interaktionen.

Y. Lecrubier, G. Clerc, R. Didi, M. Kieser
Efficacy of St. John's Wort extract WS® 5570 in major depression:
A double-blind placebo-controlled trial
The American Journal of Psychiatry 2002, 159: 1361 - 1366

A double blind, randomized, placebo-controlled, three-arm study of the efficacy and safety of St. John's Wort (*Hypericum*) extract 600 mg once daily or 1200 mg bid in patients with mild to moderate depression (Kasper)

- Indikation leichte bis mittelschwere Depression HAMD \geq 18
- Behandlungsdauer 6 Wochen
- Patientenzahl 324 (FAS)
- Vergleich Placebo
- Dosierungen 1 x 600 mg 600 mg Tagesdosis
2 x 600 mg 1200 mg Tagesdosis

Baseline Charakteristika

	Hypericum 1200 mg n = 124	Hypericum 600 mg n=119
Geschlecht		
weiblich	82 (66,1%)	67 (56,3%)
männlich	42 (33,9%)	52 (43,7%)
Alter	47	48
HAMD Summenscore	22,6 (3,8)	22,8 (3,3)

S. Kasper, I.-G. Anghelescu, A. Szegedi, A. Dienel, M. Kieser
 Superior efficacy of St. John's wort extract WS® 5570 compared with placebo in patients with major depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial
 BMC Medicine 2006, 4:14

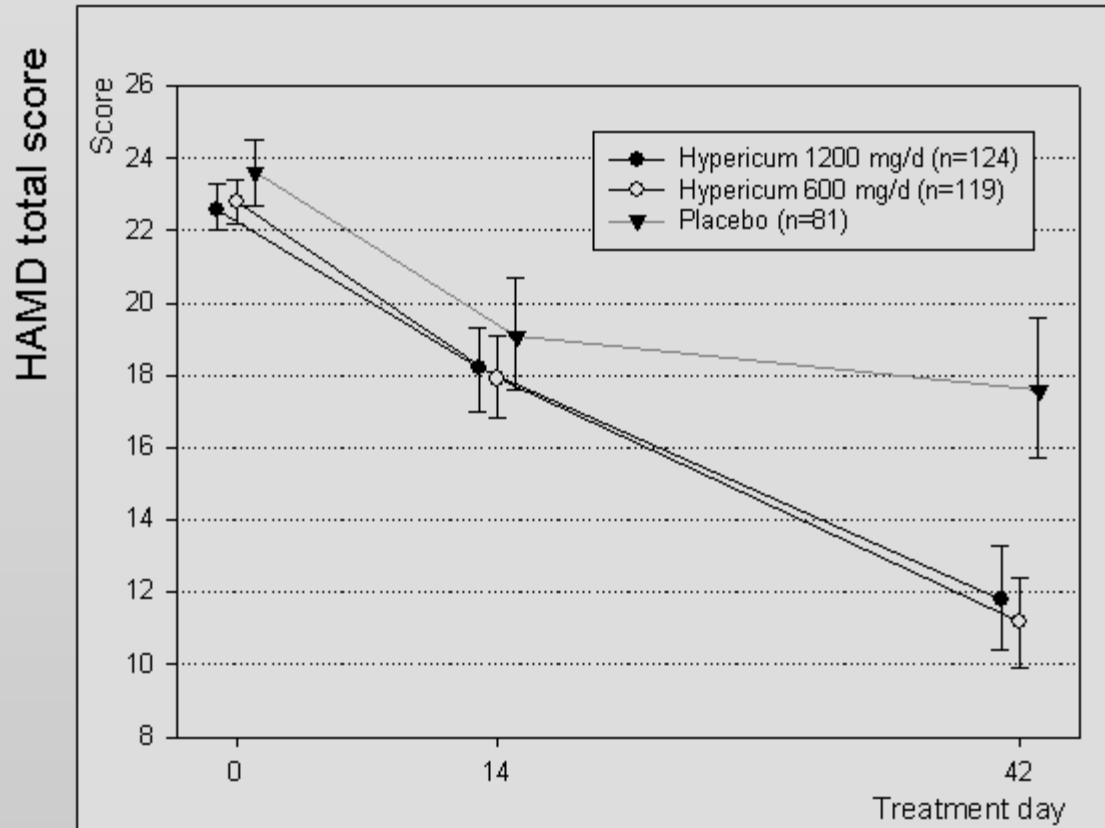
Primärer Wirksamkeitsparameter

- HAMD-Veränderung im Vergleich zur Baseline

Sekundäre Wirksamkeitsparameter

- MADRS (Fremdbeurteilungsskala)
- BDI (Selbstbeurteilungsskala)
- SF 36 (Lebensqualitätsbeurteilung)
- CGI (Behandlungserfolg, Arztbeurteilung)
- Responder (Verbesserung im HAMD $\geq 50\%$)
- Remitter (HAMD am Behandlungsende ≤ 7)

Ergebnisse Primärer Wirksamkeitsparameter



HAMD-total score time course during acute treatment (FAS, LOCF) (means and 95 % confidence intervals)

S. Kasper, I.-G. Anghelescu, A. Szegedi, A. Dienel, M. Kieser
Superior efficacy of St. John's wort extract WS® 5570 compared with placebo in patients with major depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial
[BMC Medicine 2006, 4:14](#)

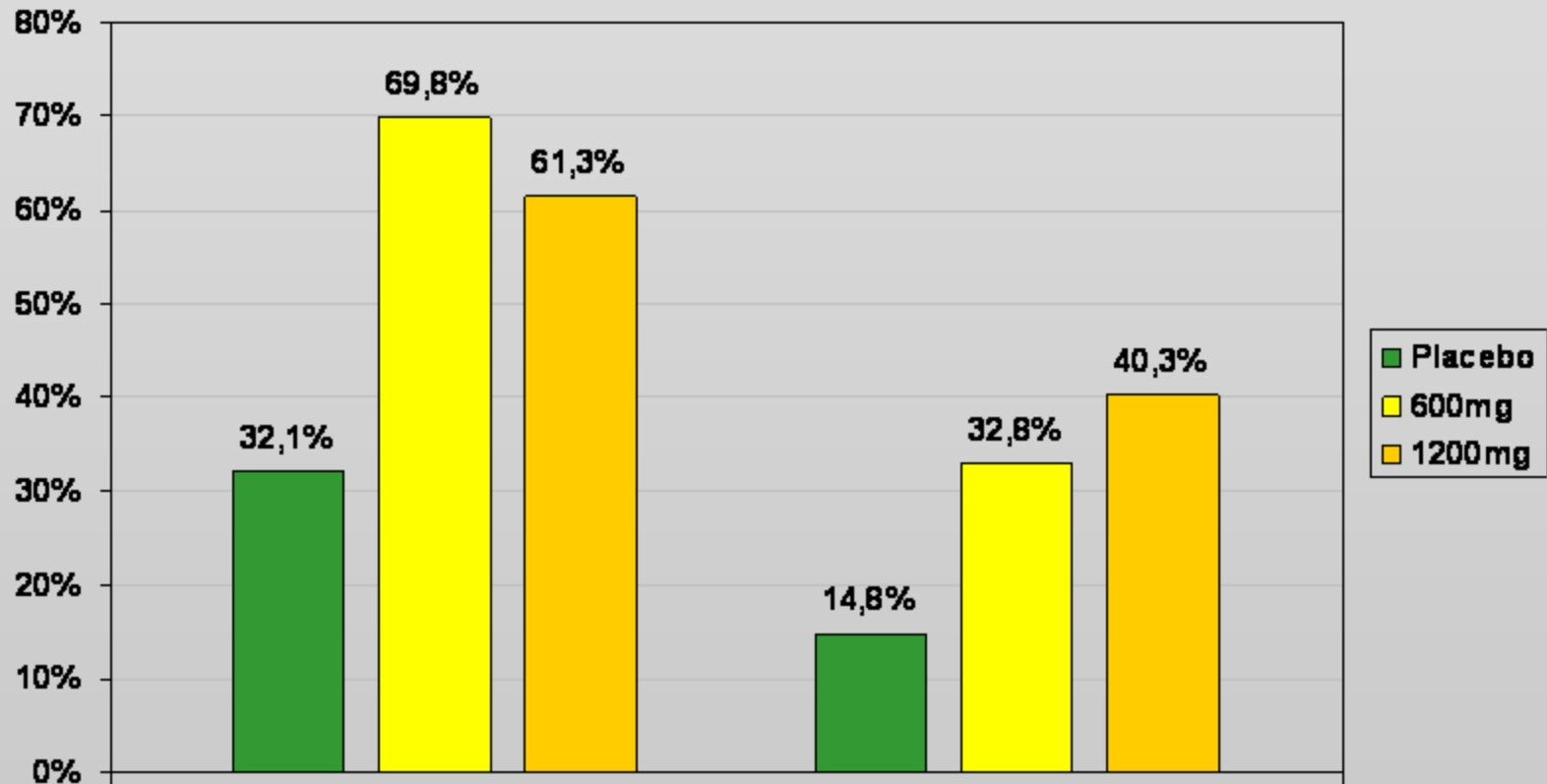
Ergebnisse Sekundäre Wirksamkeitsparameter

		Hypericum 1200 mg/d (n=124)	Hypericum 600 mg/d (n=119)	Placebo (n=81)	p-value, Hypericum 1200 mg/d vs. placebo	p-value, Hypericum 600 mg/d vs. placebo
MADRS: total score change	Day 42 – day 0	-11.8 (9.3) -11.5	-13.3 (9.3) -13	-6.5 (10.4) -4	<0.001	<0.001
BDI: total score change	Day 42 – day 0	-8.0 (9.1) -7 (n=121)	-8.3 (8.5) -8 (n=118)	-3.7 (7.9) -2 (n=80)	<0.001	<0.001
SF-36: change in summary 'mental health'	Day 42 – day 0	16.5 (21.9) 10.8	18.1 (18.7) 16.7	6.8 (14.6) 3.4	<0.001	<0.001
CGI, item 1: improved by >2 categories	Day 42	54 (43.6%)	46 (38.7%)	14 (17.3%)	<0.001	0.001
CGI, item 2: much or very much improved	Day 42	77 (62.1%)	76 (63.9%)	25 (30.9%)	<0.001	<0.001
CGI, item 3: marked therapeutic effect	Day 42	47 (37.9%)	40 (33.6%)	13 (16.1%)	<0.001	0.006
Global efficacy self-rating: very good or good	Day 42	67 (54.0%) (n=105)	76 (63.9%) (n=107)	23 (28.4%) (n=69)	<0.001	<0.001

S. Kasper, I.-G. Angheliescu, A. Szegedi, A. Dienel, M. Kieser
 Superior efficacy of St. John's wort extract WS® 5570 compared with placebo in patients with major depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial
 BMC Medicine 2006, 4:14

Responder
HAMD \geq 50%

Remitter
HAMD \leq 7 %



S. Kasper, I.-G. Angheliescu, A. Szegedi, A. Dienel, M. Kieser
Superior efficacy of St. John's wort extract WS® 5570 compared with placebo in patients with major depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial
BMC Medicine 2006, 4:14

WS® 5570 bei Patienten mit mittelschwer bis schwerer Depression

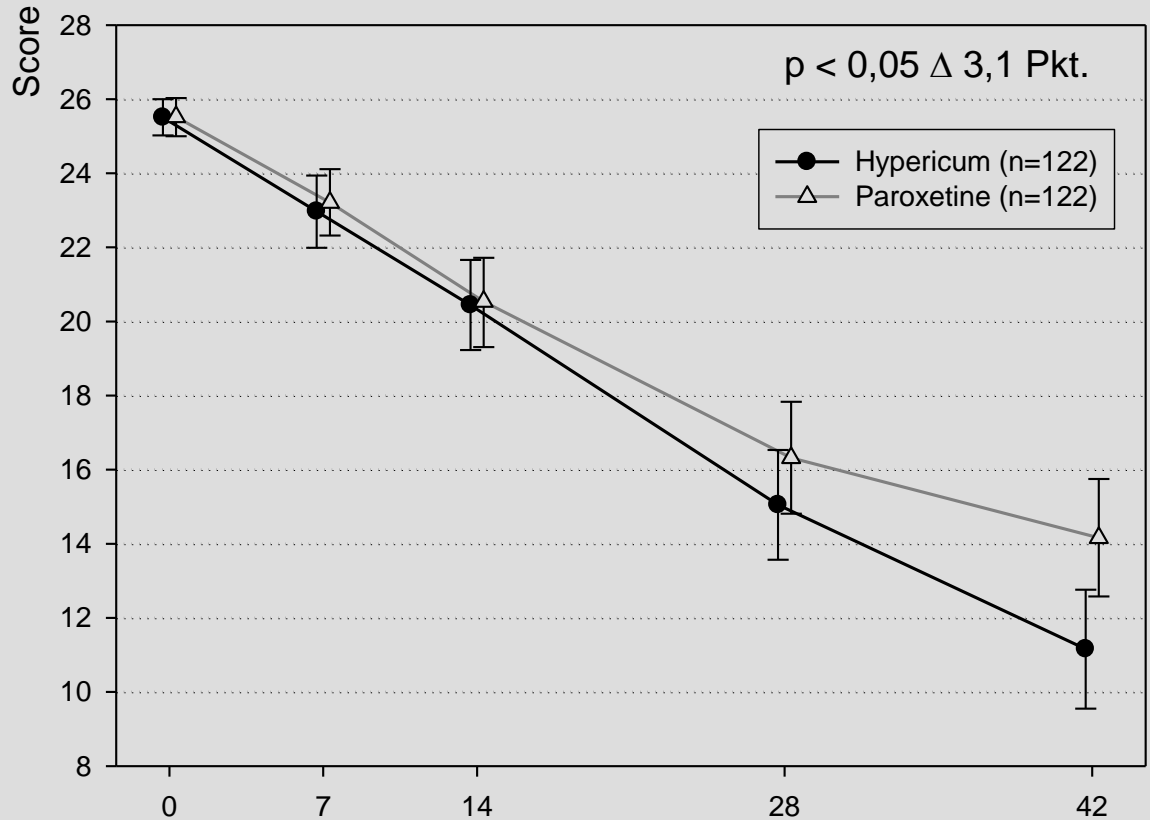
Studiendesign	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, „double-dummy“ referenzkontrollierte Studie
Patienten	251 Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Depression nach DSM IV (Diagnosestellung mittels M.I.N.I.-Interview) und einem HAMD bei Behandlungsbeginn von mindestens 22 Punkten auf der Hamilton Skala (17-item-Version)
Prüfzentren	21 Praxen in Deutschland (Fachärzte für Psychiatrie)
Behandlungsdauer	6 Wochen Behandlung der akuten Episode Erhaltungstherapie für weitere 16 Wochen
Dosierung	Nach 2 Wochen erhalten initiale Non-Responder eine Dosiserhöhung (für WS® 5570 auf 1800 mg, für Paroxetin auf 40 mg tgl.)

A Szegedi, R Kohlen, A Dienel, M Kieser
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 - 506

Patienten

- 251 Patienten mit einfachen oder rezidivierenden Episoden einer unipolaren Depression
 - Schweregrad mittelschwer oder schwer nach DSM IV (296.22, 296.23, 296.32, 296.33)
 - Dauer der gegenwärtigen Episode > 2 Wochen und < 1 Jahr
 - maximal eine erfolglose Vorbehandlung in der aktuellen Episode
 - HAMD \geq 22 Punkte, item 1 „depressive Stimmung“ \geq 2 Punkte
- ⇒ Ca. 50 % der Patienten pro Schweregrad
 - ⇒ Ausgangswert im HAMD ca. 25 Punkte
 - ⇒ mittlere Dauer der aktuellen Episode 5 Monate
 - ⇒ ca. 50 % der Patienten in jeder Gruppe benötigen eine Dosisanpassung

Ergebnisse - Wirksamkeit primärer Zielparameter



HAMD im Zeitverlauf

(mean and 95 % confidence interval, full analysis set, LOCF)

Behandlungstag

A Szegedi, R Kohlen, A Dienel, M Kieser
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 - 506](#)

Sekundäre Zielparameter

	Hypericum (n=122)	Paroxetine (n=122)	Δ (Hypericum – Paroxetine) (95% CI), P Wert
Veränderung von Baseline zum Tag 42			
MADRS (mean (SD); median)	16.4 (10.7); 17.0	12.6 (10.6); 14.0	3.8 (1.1 to 6.5), 0.01
BDI (mean (SD); median)	10.2 (10.3); 9.0	7.0 (9.3); 5.5	3.2 (0.7 to 5.7), 0.01
Scores am Tag 42:			
Clinical global impressions: Number of patients (percentages)			
Item 1 improved by ≥ 2 categories	71 (58)	52 (43)	16 (3 to 28), 0.02
Item 2 much or very much improved	83 (68)	70 (57)	11 (-1 to 23), 0.09
Item 3 marked therapeutic effect	49 (40)	36 (30)	11 (-1 to 23), 0.08
Global efficacy self rating very good or good	65 (53)	55 (45)	8 (-4 to 21), 0.20

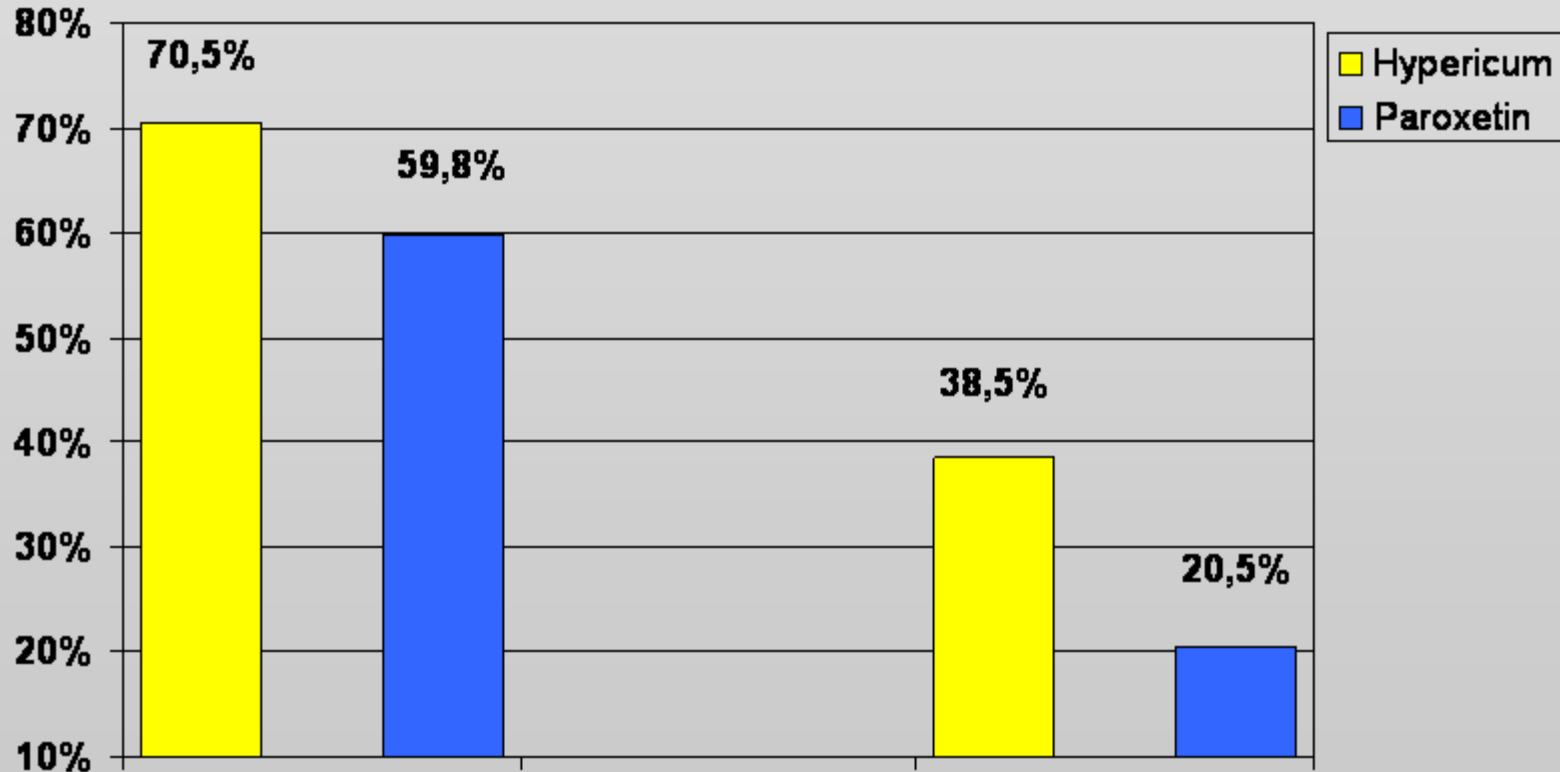
A Szegedi, R Kohnen, A Dienel, M Kieser
 Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS® 5570
 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine
 BMJ 2005, 330: 503 - 506

Anteil Responder

HAMD \geq 50%

Anteil Remitter

HAMD \leq 7 %



A Szegedi, R Kohlen, A Dienel, M Kieser
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 - 506

Wirksamkeit - Zusammenfassung

- WS[®] 5570 zeigt einen Vorteil von > 3 Pkt. im HAMD (Kriterium für klinische Relevanz) gegenüber Paroxetin
- Höhere Responderrate unter WS[®] 5570
- Größerer Anteil symptomfreier Patienten unter WS[®] 5570 (39 % versus 21 %)
- Alle sekundären Zielvariablen zeigen die Vorteile für die Behandlung mit WS[®] 5570
- Erhaltung des Therapieeffektes für WS[®] 5570 und Paroxetin

A Szegedi, R Kohlen, A Dienel, M Kieser
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 - 506

Verträglichkeit - Ergebnisse

- Inzidenzrate für Adverse Events war 0,035 und 0,060 events pro Tag für WS[®] 5570 und Paroxetine, d.h. deutlich weniger Nebenwirkungen für WS[®] 5570
- WS[®] 5570 ist besser verträglich als Paroxetin

A Szegedi, R Kohlen, A Dienel, M Kieser
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 - 506

Studienübergreifende Auswertung alltagsrelevanter Befunde

Einzelitemanalyse aus HAMD				
Skala / Item		Mittel \pm S, Fallzahl		p-Wert
Akutphase (Baseline – Tag 42)*				
Hamilton Depressionsskala		WS® 5570 n=954	Placebo n=270	WS® 5570 vs. Placebo
Arbeit und sonstige Tätigkeiten	Baseline	2,40 \pm 0,90	2,62 \pm 0,84	
	Veränderung	-1,25 \pm 1,08	-0,91 \pm 1,19	<0,001
Depressive Hemmung	Baseline	1,13 \pm 81	1,16 \pm 0,84	
	Veränderung	-0,72 \pm 0,85	-0,45 \pm 0,82	<0,001

S. Kasper, M. Gastpar, W.E. Müller, H.-P. Volz, A. Dienel
 Behandlung depressiver Störungen mit Johanniskrautextrakt WS® 5570
 Günstiger Patientennutzen und hohe Alltagswirksamkeit
 Psychoneuro 2006, 32 (9)

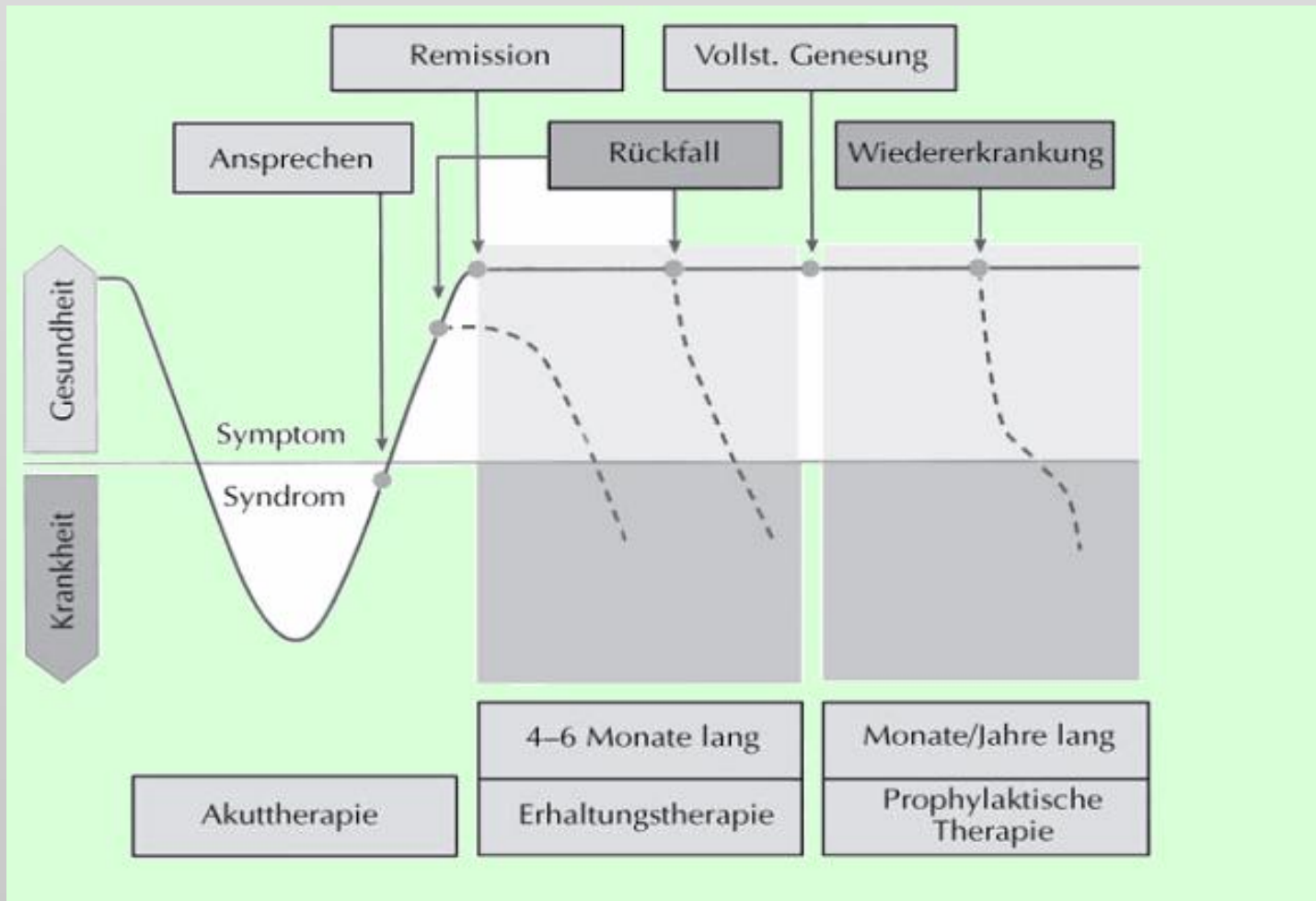
Zusammenfassung

- für WS® 5570 liegen 3 positive Wirksamkeitsstudien für die Behandlung mittelschwer depressiver Patienten vor
- die Verträglichkeit war in allen Untersuchungen sehr gut und besser als für Paroxetin
- alltagsrelevante Symptome werden ebenso gebessert wie die depressive Kernsymptomatik

Schematisierte Darstellung des Langzeitverlaufs einer depressiven Episode

(nach Kupfer 1991, Übertragung ins Deutsche durch Kasper et al., 1994)

(aus S. Kasper: Depression: Diagnose und Pharmakotherapie. Thieme, Stuttgart, New York 1997)



Langzeitdaten und Aussage zur Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie

- **Initialbehandlung placebokontrolliert, 6 Wochen**

S. Kasper, I.-G. Anghelescu, A. Szegedi, A. Dienel, M. Kieser

"Superior efficacy of St. John's Wort Extract WS® 5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial"
BMC Medicine 2006, 4:14

- **Weiterführung der Responder placebokontrolliert, 16 Wochen**

S. Kasper, I.-G. Anghelescu, A. Szegedi, A. Dienel, M. Kieser

Placebo controlled continuation treatment with Hypericum extract WS® 5570 after recovery from a mild to moderate depressive episode
Wien Med Wochenschr 2007, 157: 362 - 366

- **Initialbehandlung ohne Placebo- oder Referenzkontrolle, 6 Wochen**

- **Weiterführung der Responder nach Randomisierung im Vergleich zu Placebo, 26 Wochen**

S. Kasper, A. Dienel, M. Kieser:

"Continuation and long-term maintenance treatment with Hypericum extract WS® 5570 after successful acute treatment of mild to moderate depression - rationale and design"
International Journal of Methods in Psychiatric Research, 2004;13(3):176-83

S. Kasper, H.P. Volz, H.J. Möller, A. Dienel, M. Kieser.

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. European Neuropsychopharmacology 2008, 18: 803 - 813

Langzeitdaten und Aussage zur Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie

- **Initialbehandlung referenzkontrolliert, 6 Wochen**

A. Szegedi, R. Kohnen, A. Dienel, M. Kieser

"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 (7490): 503 - 506

- **Weiterführung der Responder im Vergleich zu Referenzbehandlung, 16 Wochen**

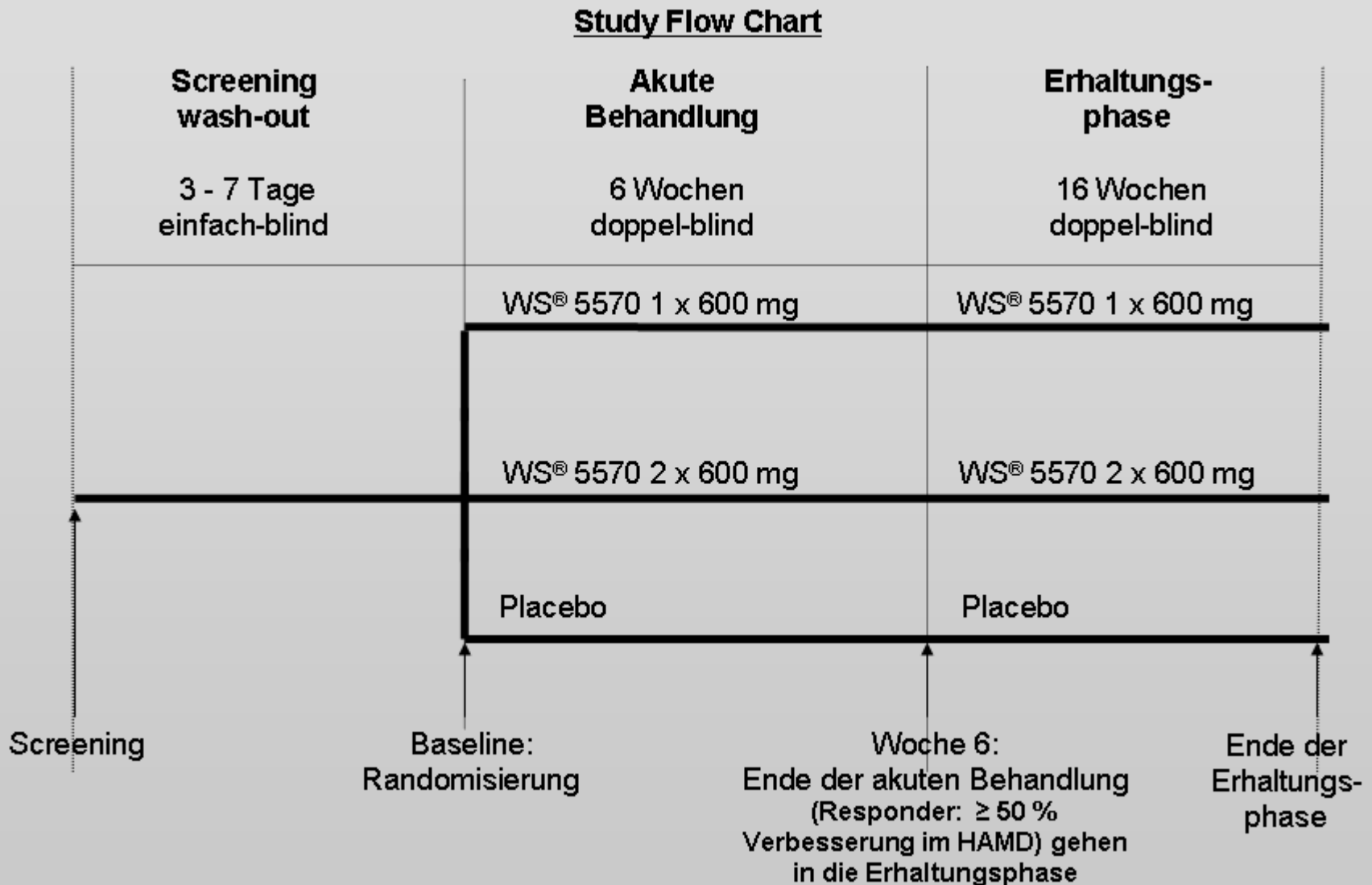
I.-G. Anghelescu, R. Kohnen, A. Szegedi, S. Klement, M. Kieser

"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

Initialbehandlung placebokontrolliert, 6 Wochen

- Weiterführung der Responder placebokontrolliert, 16 Wochen



Weiterführung der Responder placebokontrolliert, 16 Wochen

Design: 16-wöchige Erhaltungsphase nach multizentrischer, randomisierter, placebokontrollierter, doppelblinder Initialbehandlung

Medikation: 600 oder 1200 mg / Tag WS® 5570, oder Placebo

Patienten: von 123, 127 und 82 Patienten (WS® 5570 600 mg / Tag, WS® 5570 1200 mg / Tag, Placebo), die in der akuten Behandlung teilnahmen, wurden 69, 68 und 24 Patienten in die Erhaltungsphase aufgenommen.

Einschlusskriterien der akuten Behandlung:

- leichte oder mittelschwere, einfache oder rezidivierende Episode einer Major Depression (DSM-IV 296.21, 296.22, 296.31, 296.32)
- Hamilton Depressions-Skala (HAMD; 17-item Version) Summenscore ≥ 18 Punkte ≥ 2 Punkte für item "Depressive Verstimmung"

Responder erhielten die Möglichkeit der Aufnahme in die 16-wöchige Erhaltungsphase

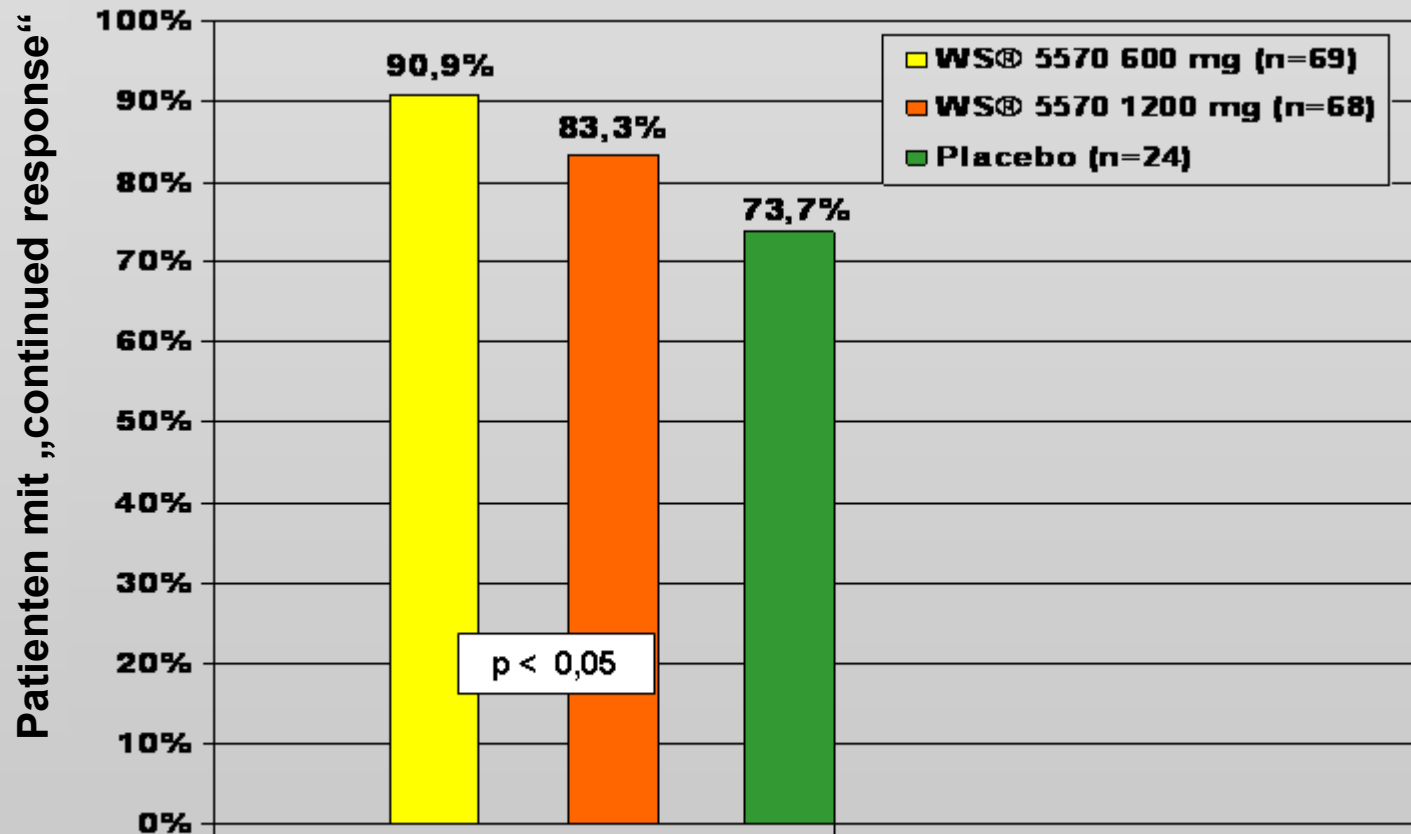
Primäre Zielvariable: Erhalt der Response, Veränderung im HAMD

Sekundäre Zielvariablen: MADRS, CGI, BDI

Weiterführung der Responder placebokontrolliert, 16 Wochen

Erhalt der Response ("Continued response"*)

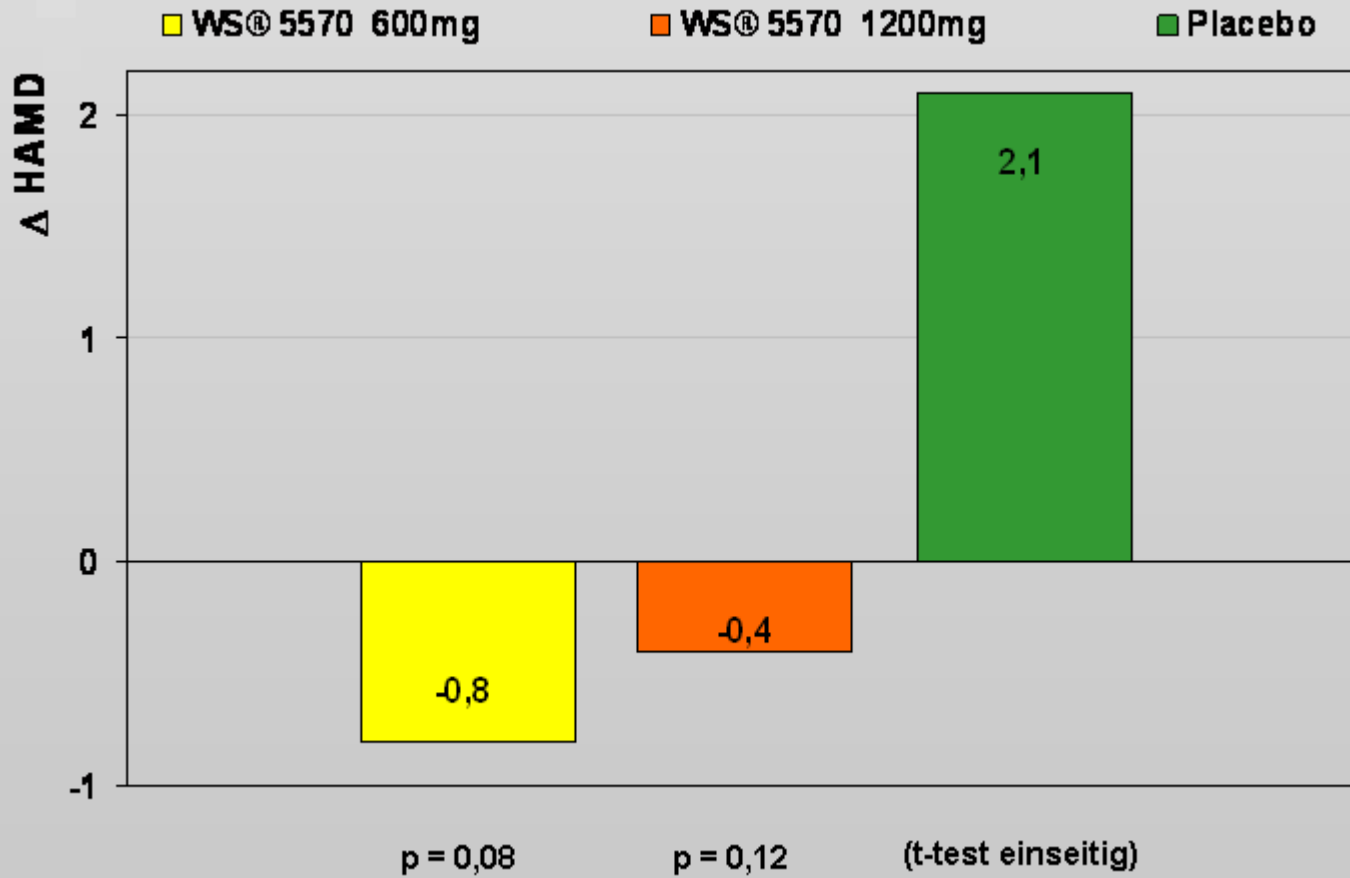
prozentualer Anteil der Patienten in den Behandlungsgruppen



* Responder definiert als HAMD Reduktion ≥ 50 % im Vergleich zum Ausgangswert

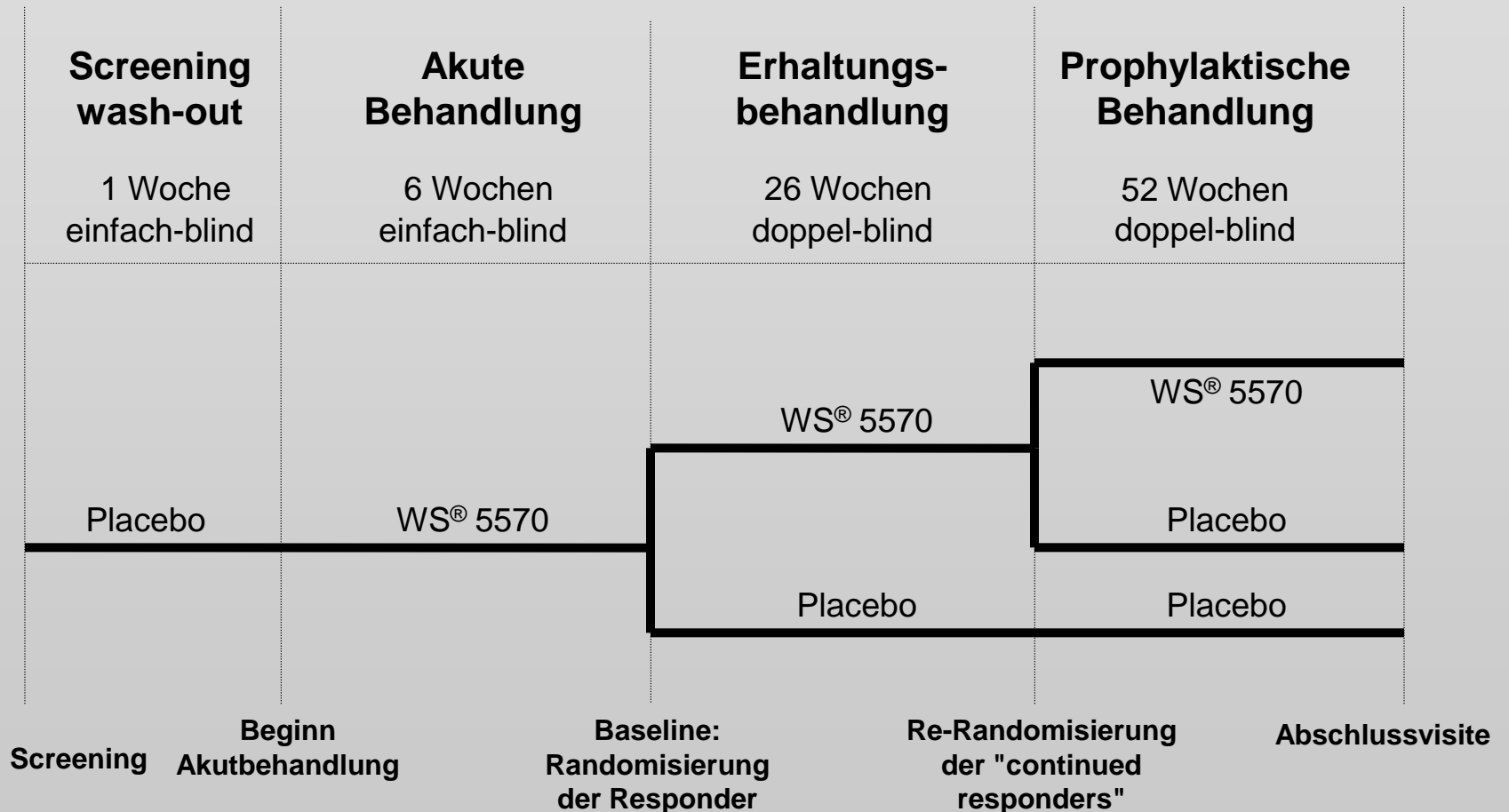
Weiterführung der Responder placebokontrolliert, 16 Wochen

Δ HAMD zwischen Ende der Initialbehandlung und Ende der Erhaltungsphase (nach 16 Wochen)



**Initialbehandlung ohne Placebo- oder Referenzkontrolle, 6 Wochen
 - Weiterführung der Responder nach Randomisierung im Vergleich zu Placebo,
 26 Wochen**

Study Flow Chart



Kasper et al., 2004,
 International Journal of Methods in Psychiatric Research

Kasper et al., 2008
 European Neuropsychopharmacology

Initialbehandlung ohne Placebo- oder Referenzkontrolle, 6 Wochen - Weiterführung der Responder nach Randomisierung im Vergleich zu Placebo, 26 Wochen

Akuttherapie: 6 Wochen mit WS[®] 5570 900 mg
n = 703

Responder: Randomisierung für weitere 26 Wochen
n = 282 mit WS[®] 5570 900 mg
n = 144 mit Placebo

Zielkriterien: Zeit bis zum Rückfall*
Rückfallrate
HAMD, MADRS, BDI, CGI Veränderungen

*** Rückfall definiert als:**

- **HAMD (17-item Version) \geq 16 Pkt., oder**
- **Erfüllung der Kriterien einer depressiven Episode nach ICD 10, oder**
- **frühzeitiges Beenden der Studie wegen mangelnder Wirksamkeit, d.h.**
 - **HAMD \geq 11 und Verschlechterung um \geq 4 Pkt. oder**
 - **deutliche Verschlechterung des klinischen Bildes**

**Initialbehandlung ohne Placebo- oder Referenzkontrolle, 6 Wochen
 - Weiterführung der Responder nach Randomisierung im Vergleich zu Placebo,
 26 Wochen**

Demographische Daten

(FAS, absolute [relative] Frequenz oder Mittelwert \pm SD)

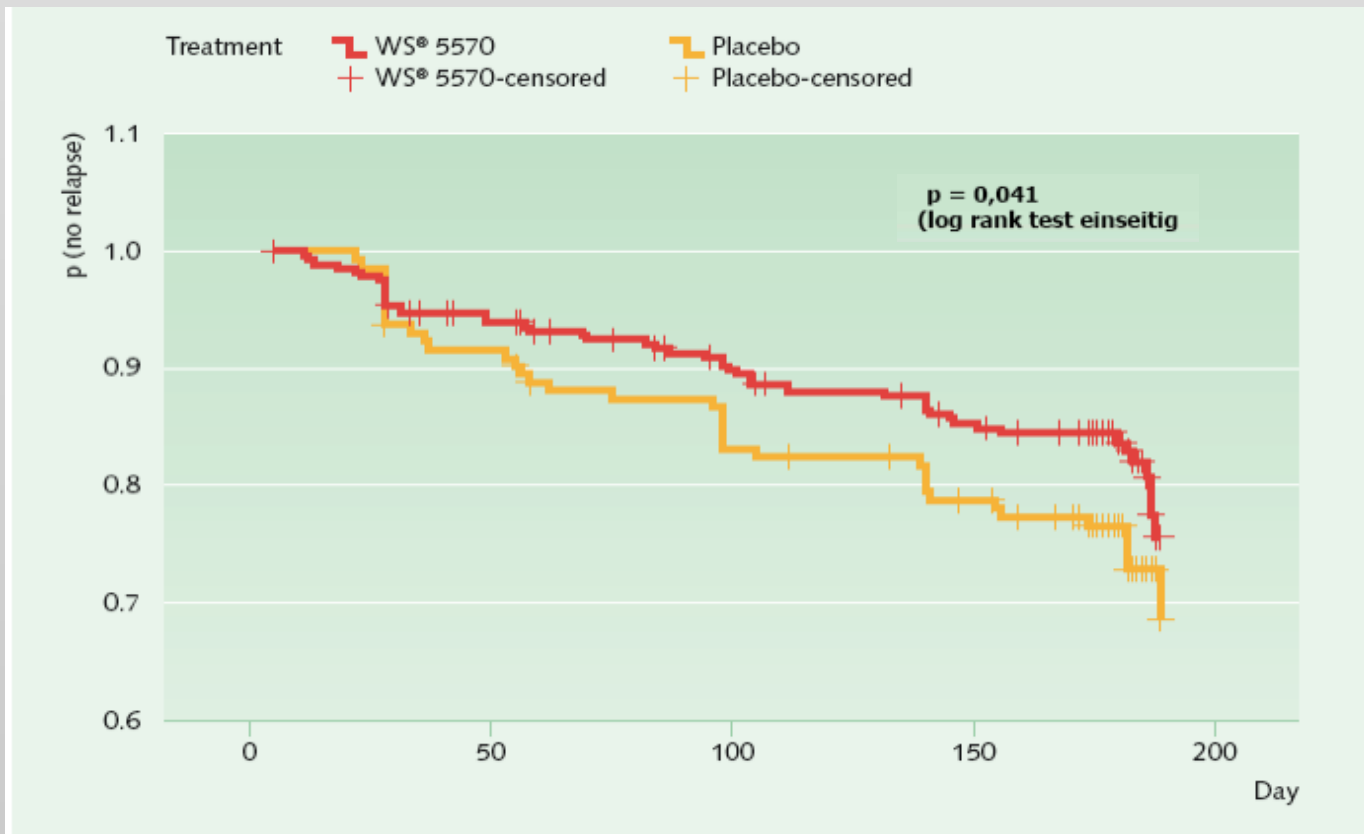
	WS [®] 5570 (n=282)	Placebo (n=144)
Geschlecht		
weiblich	206 (73,0%)	109 (75,7%)
männlich	76 (27,0 %)	35 (24,3%)
Alter (Jahre)	47,5 \pm 10,7	47,7 \pm 11,8
HAMD	23,8 \pm 2,8	23,6 \pm 2,8
Start Akutphase	n = 281	n = 143
Start Erhaltungsphase	8,6 \pm 3,0	8,7 \pm 2,9

Kasper et al., 2004,
 International Journal of Methods in Psychiatric Research

Kasper et al., 2008
 European Neuropsychopharmacology

Weiterführung der Responder nach Randomisierung im Vergleich zu Placebo, 26 Wochen

Zeit bis zum Rückfall (FAS, Survival Analyse)



Kasper et al., 2008
European Neuropsychopharmacology

Weiterführung der Responder nach Randomisierung im Vergleich zu Placebo, 26 Wochen

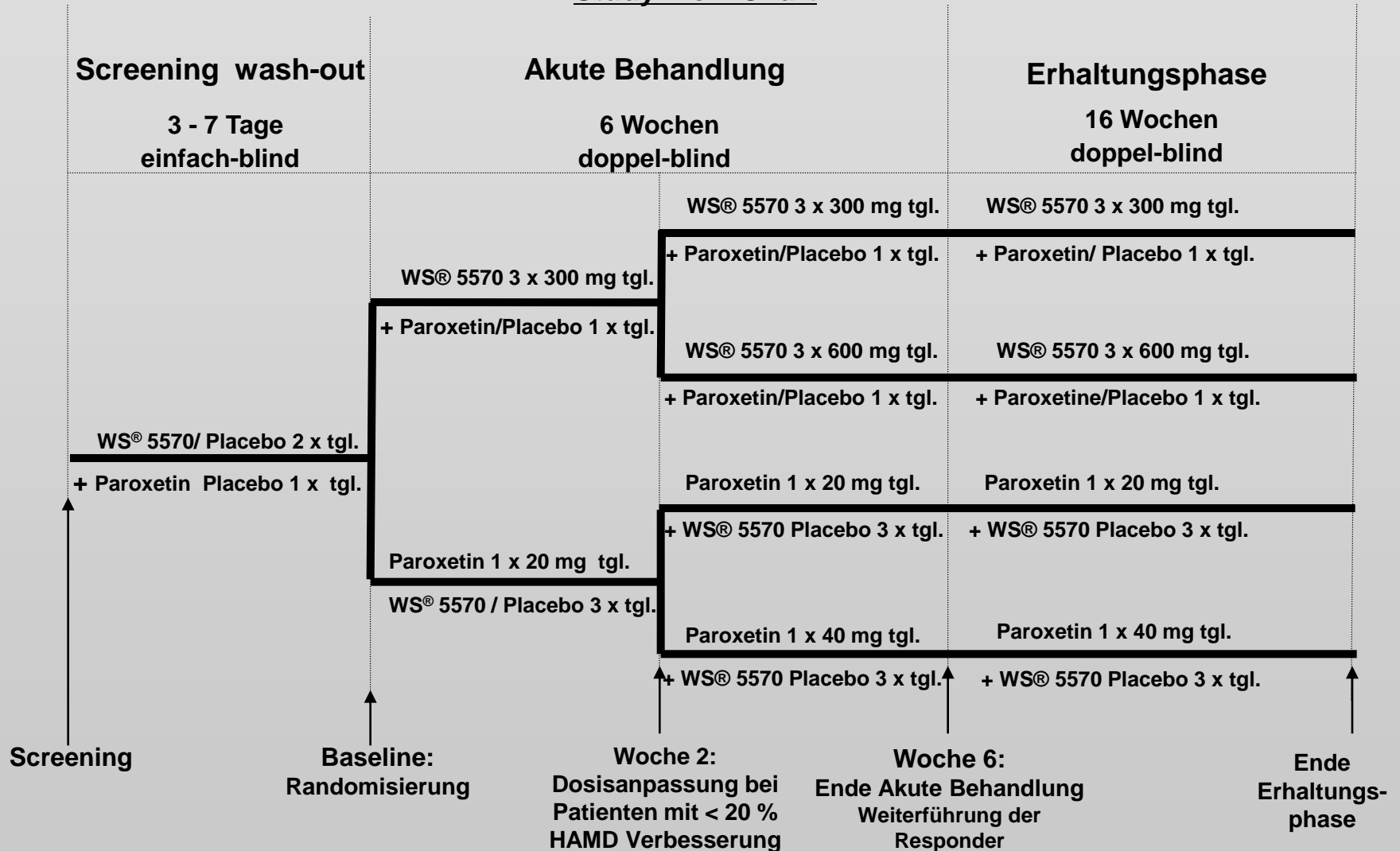
Sekundäre Zielvariablen (FAS; Mittelwert \pm SD oder Anzahl [Prozent])

	WS® 5570 (n=282)	Placebo (n=144)	Differenz WS® 5570 - Placebo (mit 95 % Konfidenz Intervall), p-Wert
Veränderung im HAMD Woche 32 - 6	-1,3 \pm 5,7	-0,1 \pm 6,5	1,18 (-0,02; 2,38) p = 0,03*
Veränderung im BDI Woche 32 - 6	-1,2 \pm 2,3 n = 262	-0,7 \pm 8,9 n = 132	0,49 (-0,16; 2,15) p = 0,29*
CGI, item 1: Woche 32 "not ill at all or borderline ill"	208 (73,8%)	93 (64,6%)	-0,09 (-0,19; 0,00) p = 0,01**
CGI, item 2: Woche 32 "much or very much improved"	247 (87,6%)	118 (81,9 %)	-0,06 (-0,14; 0,01) p = 0,01*
*t-test, ** U-Test für Original ordinale Daten			

Initialbehandlung referenzkontrolliert, 6 Wochen

- Weiterführung der Responder im Vergleich zu Referenzbehandlung, 16 Wochen

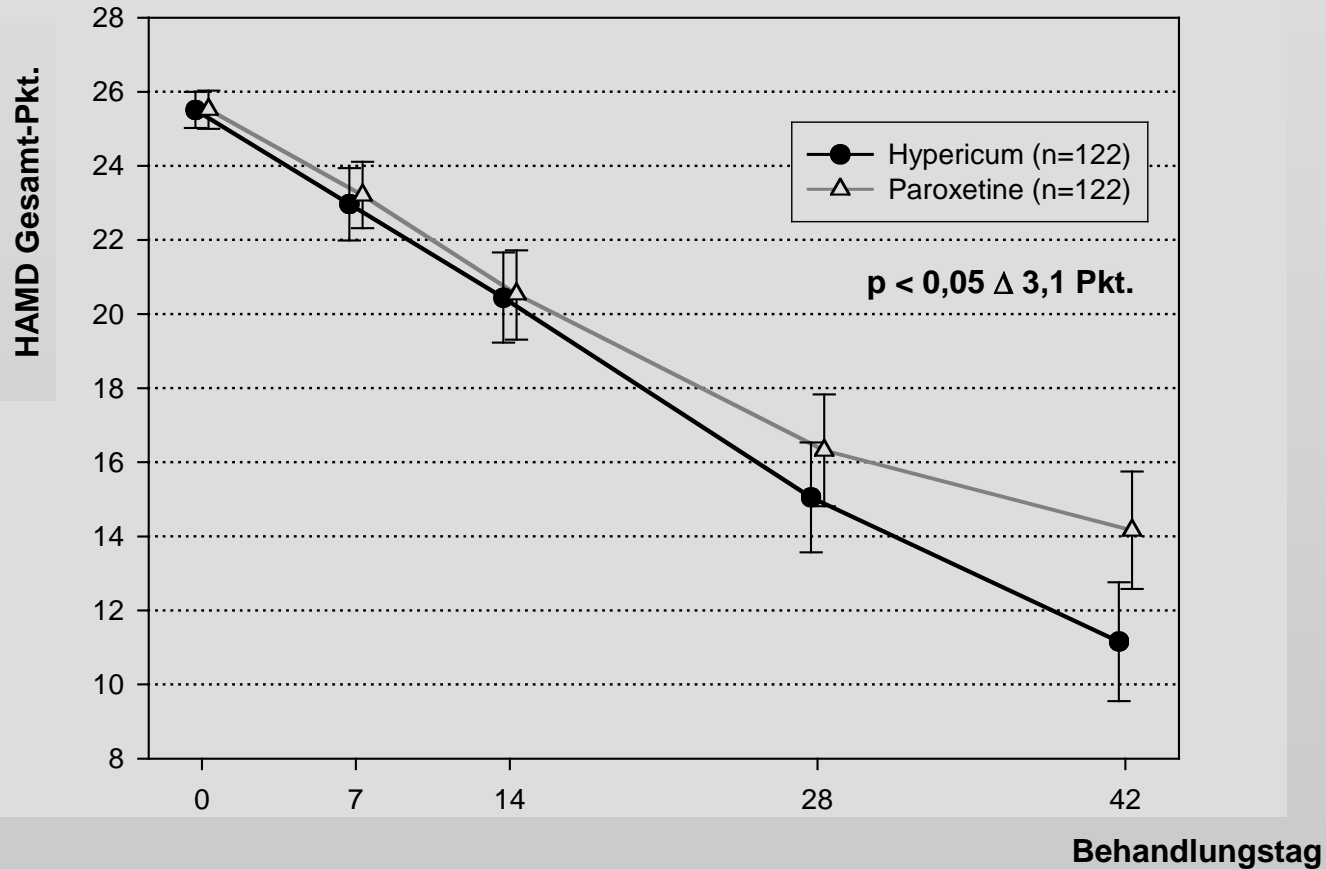
Study Flow Chart



Szegedi et al., BMJ 2005

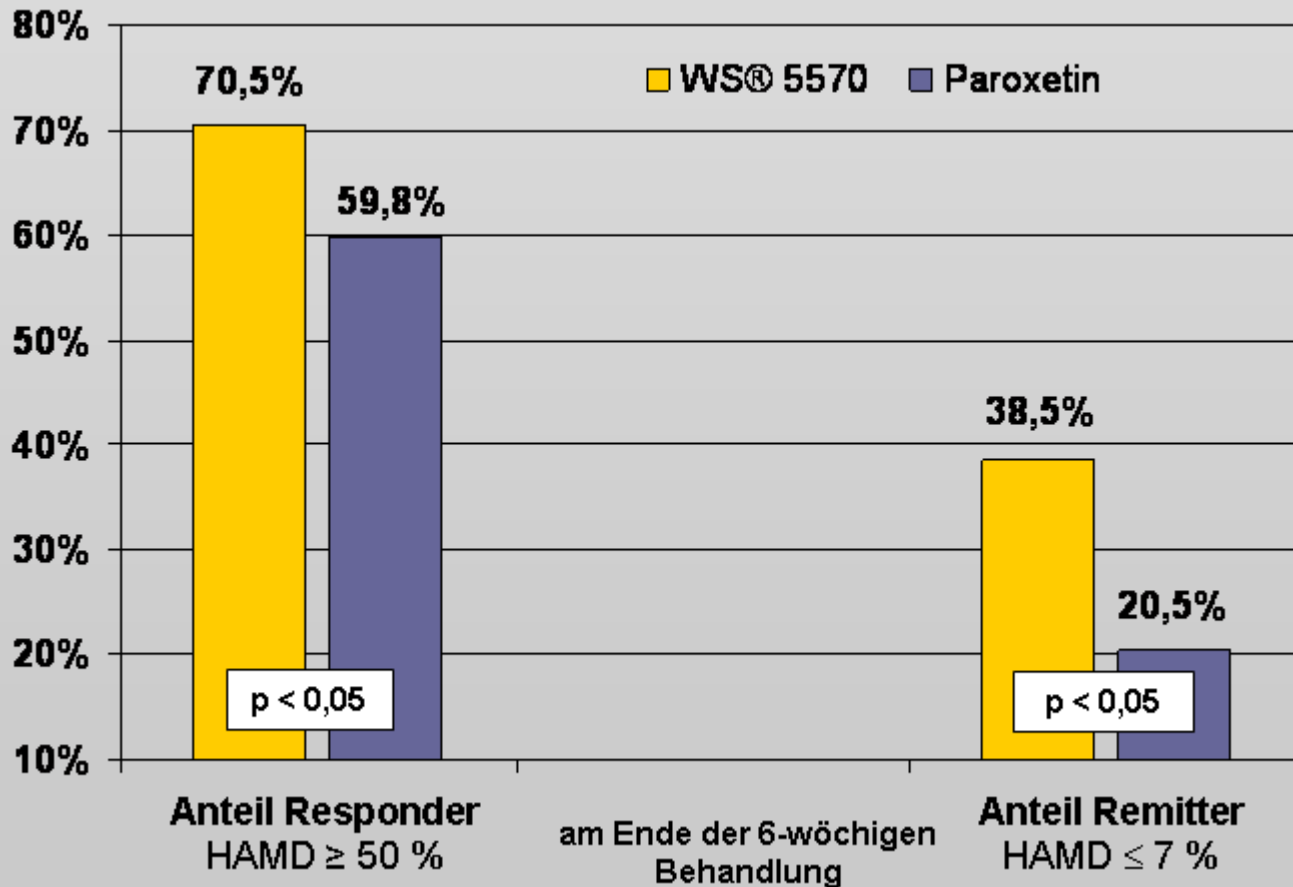
Anghelescu et al., 2006
Pharmacopsychiatry

Initialbehandlung referenzkontrolliert, 6 Wochen



HAMD im Zeitverlauf (Mittelwerte und 95 % Konfidenzintervall, Full Analysis Set, LOCF)
Prüfung auf Nicht-Unterlegenheit

Initialbehandlung referenzkontrolliert, 6 Wochen



Weiterführung der Responder im Vergleich zur Referenzbehandlung, 16 Wochen

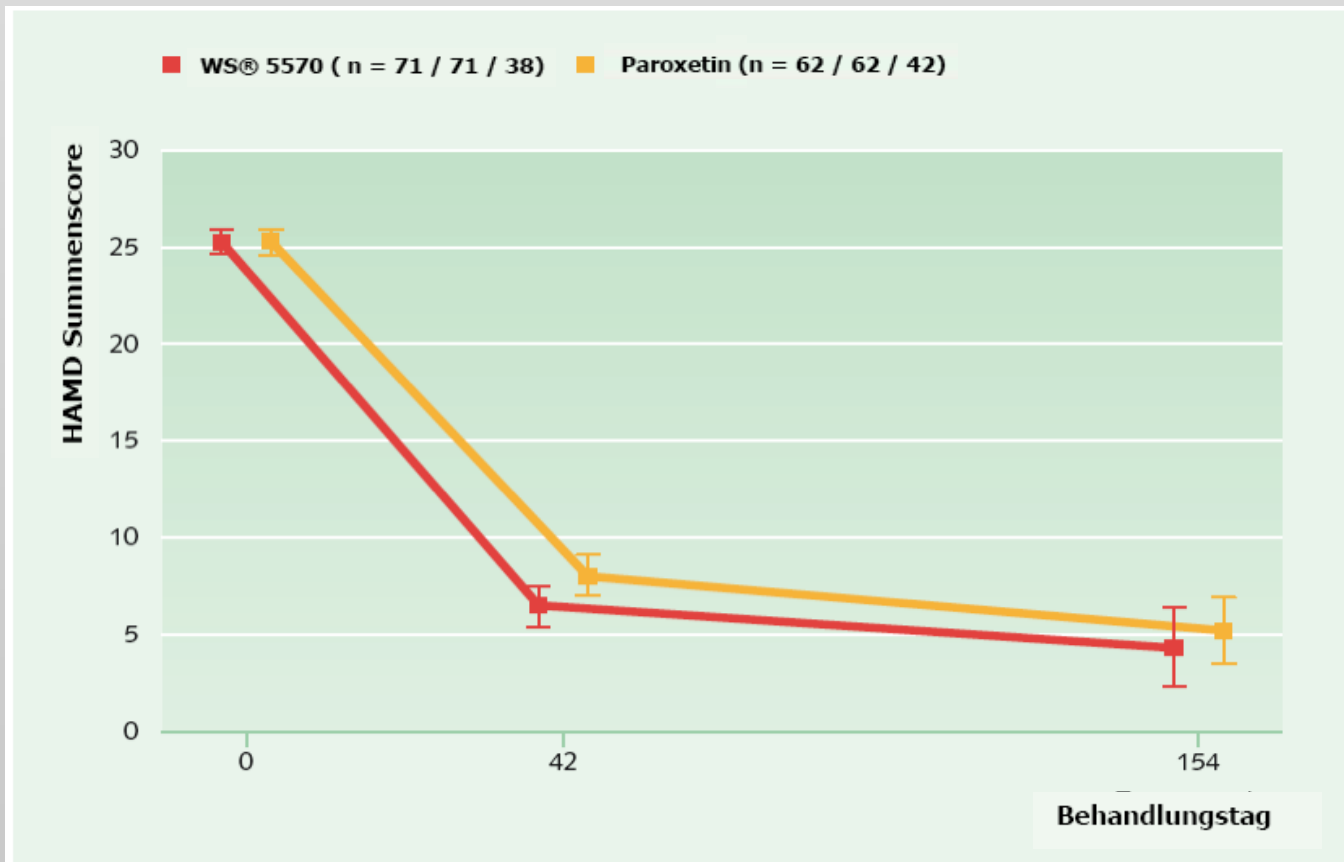
Demographische Daten

(FAS, absolute [relative] Frequenz oder Mittelwert \pm SD)

	WS [®] 5570 (n=71)	Paroxetin (n=62)
Geschlecht		
weiblich	54 (76.1%)	49 (79.0%)
männlich	17 (23.9%)	13 (21.0%)
Alter (Jahre)	48.6 \pm 12.0	46.9 \pm 12.1
HAMD	25.3 \pm 2.5	25.3 \pm 2.6
MADRS	29.8 \pm 5.2	29.3 \pm 4.9
BDI	25.4 \pm 7.7	24.6 \pm 7.0
WKCS Score mood items	3.4 \pm 1.3	3.5 \pm 1.4

Initialbehandlung referenzkontrolliert, 6 Wochen - Weiterführung der Responder im Vergleich zur Referenzbehandlung, 16 Wochen

HAMD Summenscore im Zeitverlauf (FAS, Mittelwerte, 95 % Konfidenzintervall)



Szegedi et al., BMJ 2005

Angelescu et al.,
Pharmacopsychiatry 2006

Zusammenfassung Langzeitdaten mit WS[®] 5570

Weiterführung der Responder placebokontrolliert, 16 Wochen

- Erhalt von Response und weitere Verbesserung der Symptomatik unter 16 Wochen WS[®] 5570 600 mg bzw. 1200 mg tgl.
- Verschlechterung der Patienten unter Placebo
- signifikant höherer Anteil von Patienten mit "continued response"

Kasper et al., 2007

Weiterführung der Responder nach Randomisierung im Vergleich zu Placebo, 26 Wochen

- signifikant längere Zeit bis zum Rückfall im Vergleich zu Placebo unter WS[®] 5570 900 mg tgl.

Kasper et al., 2008

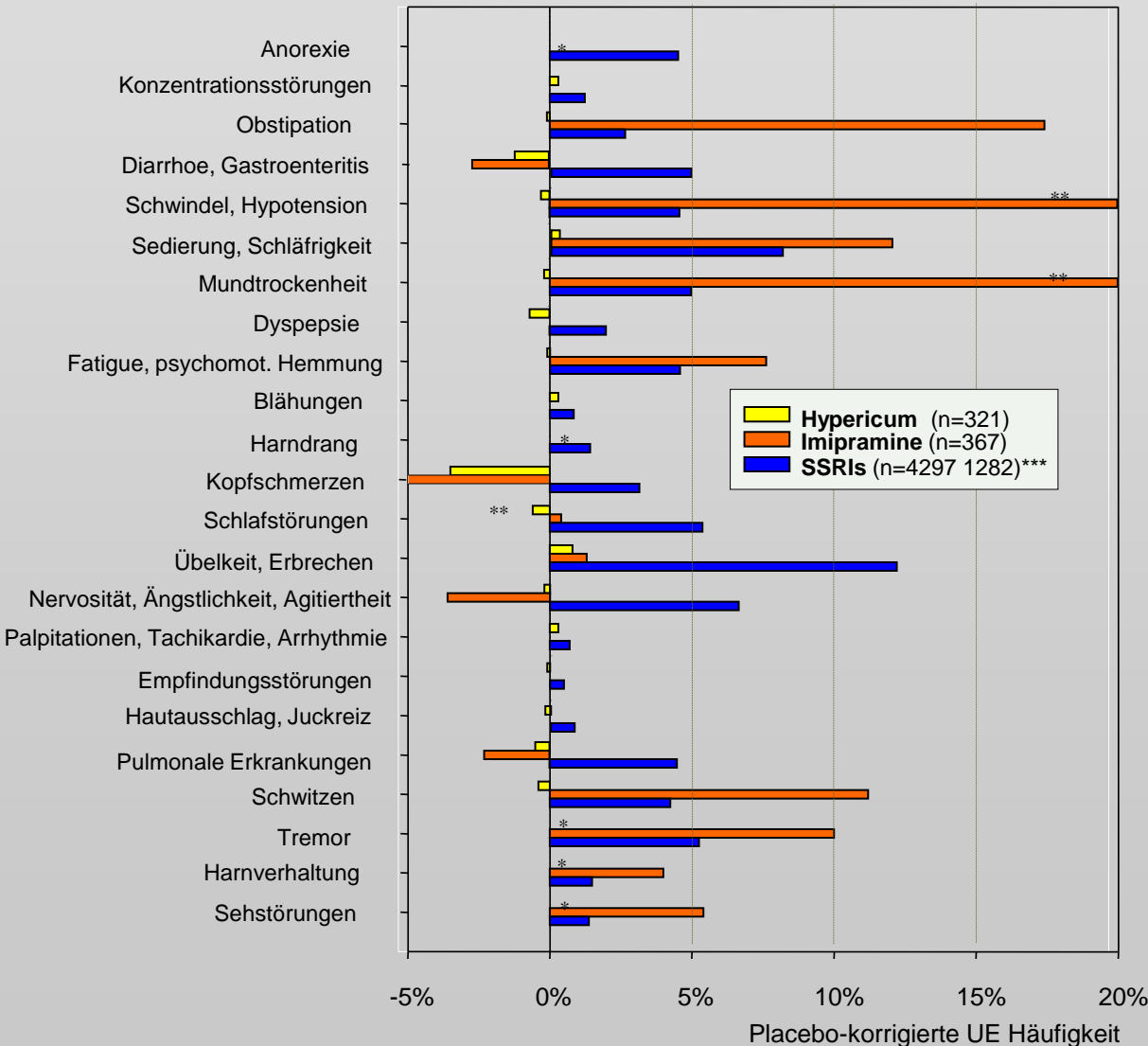
Weiterführung der Responder im Vergleich zur Referenzbehandlung mit Paroxetin, 16 Wochen

- Rückfallprophylaxe mit Erhalt der Response unter WS[®] 5570 900 mg - 1800 mg tgl. für 16 Wochen adäquat Paroxetin 20 - 40 mg tgl.

Angheliescu et al, 2006

Vergleich Antidepressiva

Placebo-korrigierte UE Häufigkeit (%)



UE = unerwünschte Ereignisse

- * Hypericum:
keine Ereignisse in beiden Beh.gruppen
- ** Imipramine:
Schwindel, Hypotension +23%;
Mundtrockenheit +47%; Kopfschmerzen -9%
- *** SSRIs:
citalopram (n=1063), fluoxetine (n=1730),
fluvoxamine (n=222), paroxetine (n=421),
sertraline (n=861)

Preskorn S.H., 1996, 2000,
Trautmann-Sponsel RD, Diemel A,
Journal of Affective Disorders, 2004
Vol 82 (2) 303 - 307

Zu beachtende Kontraindikationen/besondere Vorsicht

Johanniskrautextrakt

Zu beachtende Interaktionsmöglichkeiten:

Verminderung der Wirksamkeit möglich:

Antikoagulantien: Phenprocoumon, Warfarin

Orale Kontrazeptiva, Digoxin, Theophyllin

Midazolam, Amitriptylin, Nortriptylin

Paroxetin

Zu beachtende Interaktionsmöglichkeiten, gefährliche Nebenwirkungen:

pathologischen Hautblutungen (selten gynäkologischen oder gastrointestinalen Blutungen), bsd. bei Einnahme oraler Antikoagulantien (z.B. Acetylsalicylsäure).

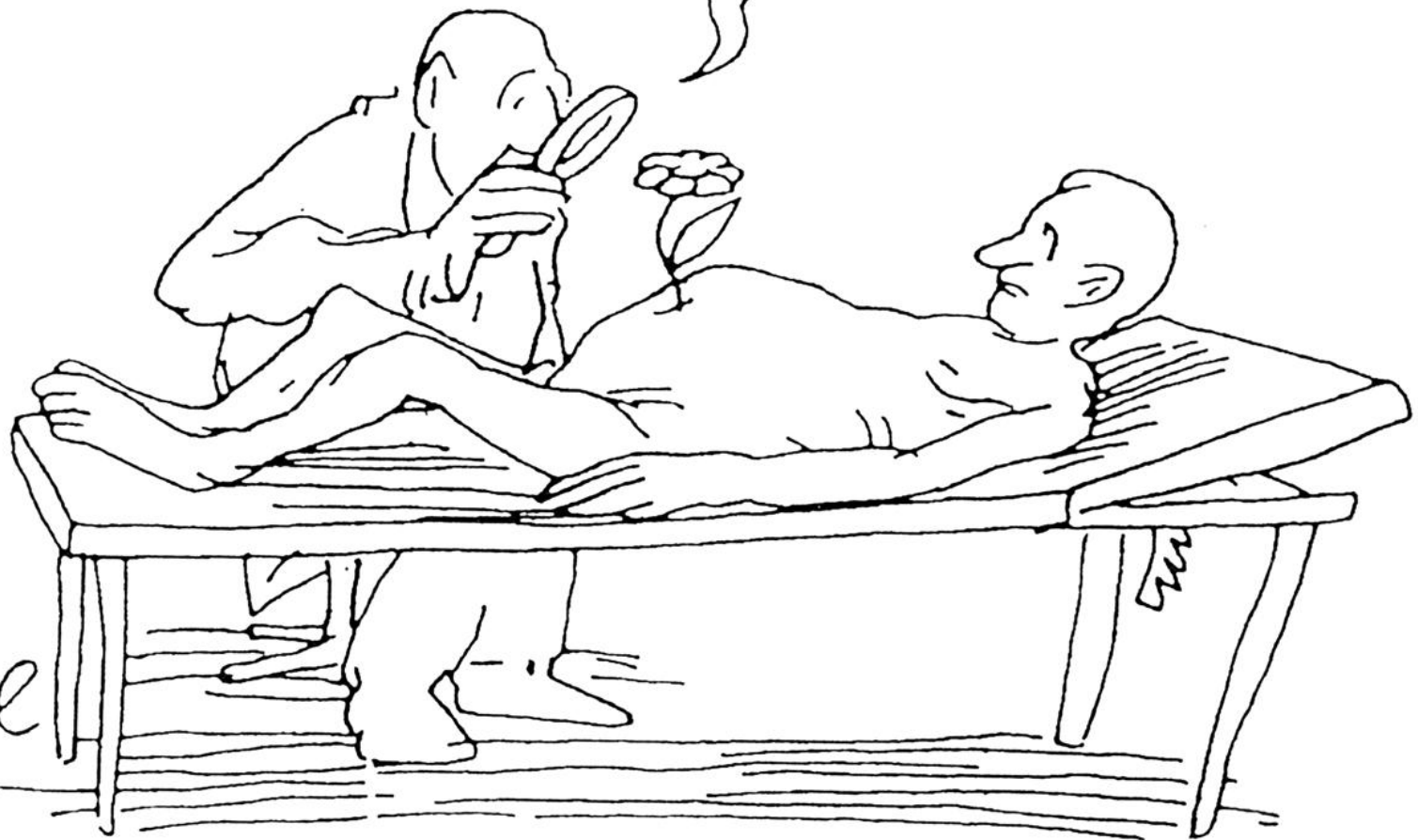
Hyponatriämie, besonders bei älteren Pat.

Erhöhung der Plasmaspiegel (Hemmung CYP2D6): Trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika vom Phenothiazintyp (z.B. Perphenazin [z.B. Decetentan[®]]), Typ Ic-Antiarrhythmika (z.B. Propafenon, Flecainid), Metoprolol.

Zusammenfassung

- Wichtig in der Praxis ist die Beachtung klinisch relevanter Interaktionen und deren Abwägung unter Nutzen-Risiko-Aspekten.
- Das Ausmaß klinisch relevanter Interaktionen unter Johanniskraut ist geringer als unter den vergleichbaren Synthetika.

The first side effect which I see
with St John 's Wort



vitaine

**Herzlichen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!**



siegfried.kasper@meduniwien.ac.at