



UNIVERSITÄT ROSTOCK

REHABILITATIONSKLINIK „MOORBAD“ BAD DOBERAN

Dr. Ebel Fachklinik
für Orthopädie, Rheumatologie, Onkologie, Physikalische Medizin und Naturheilverfahren



Aktuelles zu Hypericum

Prof. Dr. med. Karin Kraft
Lehrstuhl für Naturheilkunde
Universität Rostock

Inhaltsstoffe, pharmakologische Wirkungen

Gesamtextrakt: Expression des Serotoninrezeptors wird deutlich reduziert.

Müller WE et al. *Pharmacopsychiatry* 1997, **30** (Suppl 2):S102-S107.

Bei Tieren wurden nach dem Fressen größerer Mengen von frischem Johanniskraut schwere Photodermatitiden beobachtet.

Hyperforin:

- Hemmt die neuronale Aufnahme von Serotonin, anderen biogenen Aminen und Transmittern. NMDA-Rezeptor-antagonistisch, evtl. neuroprotektiv:
Kumar, V et al. *J Pharmacol Sci.* 2006;102:47-54
- Löst CYP3A4-Induktion aus: Müller SC et al., *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:29-36

Flavonoide, z. B. **Hypericin, Pseudohypericin:**

- Hypericin: Rezeptorantagonist für Adenosin-, Benzodiazepin-GABA-A, GABA-B- und Inositoltriphosphatrezeptoren
- Hypericine absorbieren Strahlung im UVA1-Bereich. In pharmakokinetischen Humanstudien lagen Hypericin-Serum- und -Hautkonzentrationen nach oraler Gabe von *Hypericum*extrakt jedoch stets unter dem phototoxischen Hypericinspiegel (1000 ng/mL).
- Xanthon-Derivate
- Chlorogensäure, Kaffeesäure
- Tannine (Catechin)
- Ätherisches Öl: Wirkungen unbekannt.

Hypericum: Cochrane Review 2005

Einschlusskriterien: Randomisiert, kontrolliert, doppelblind: 26 Studien mit Placebo-, 14 mit Antidepressivavergleich

Wirksamkeit: Relative Ansprechrate (RR): Therapiegruppe / Kontrollgruppe

Studien vs. Placebo:

Bei Major depression: RR bei 6 großen **1,15** (95% CI 1,02-1,29), bei 6 kleinen **2,06** (1,65-2,59).

Bei depressiven Erkrankungen: RR bei 6 großen **1,71** (1,40-2,09), bei 5 kleinen **6,13** (3,63-10,38).

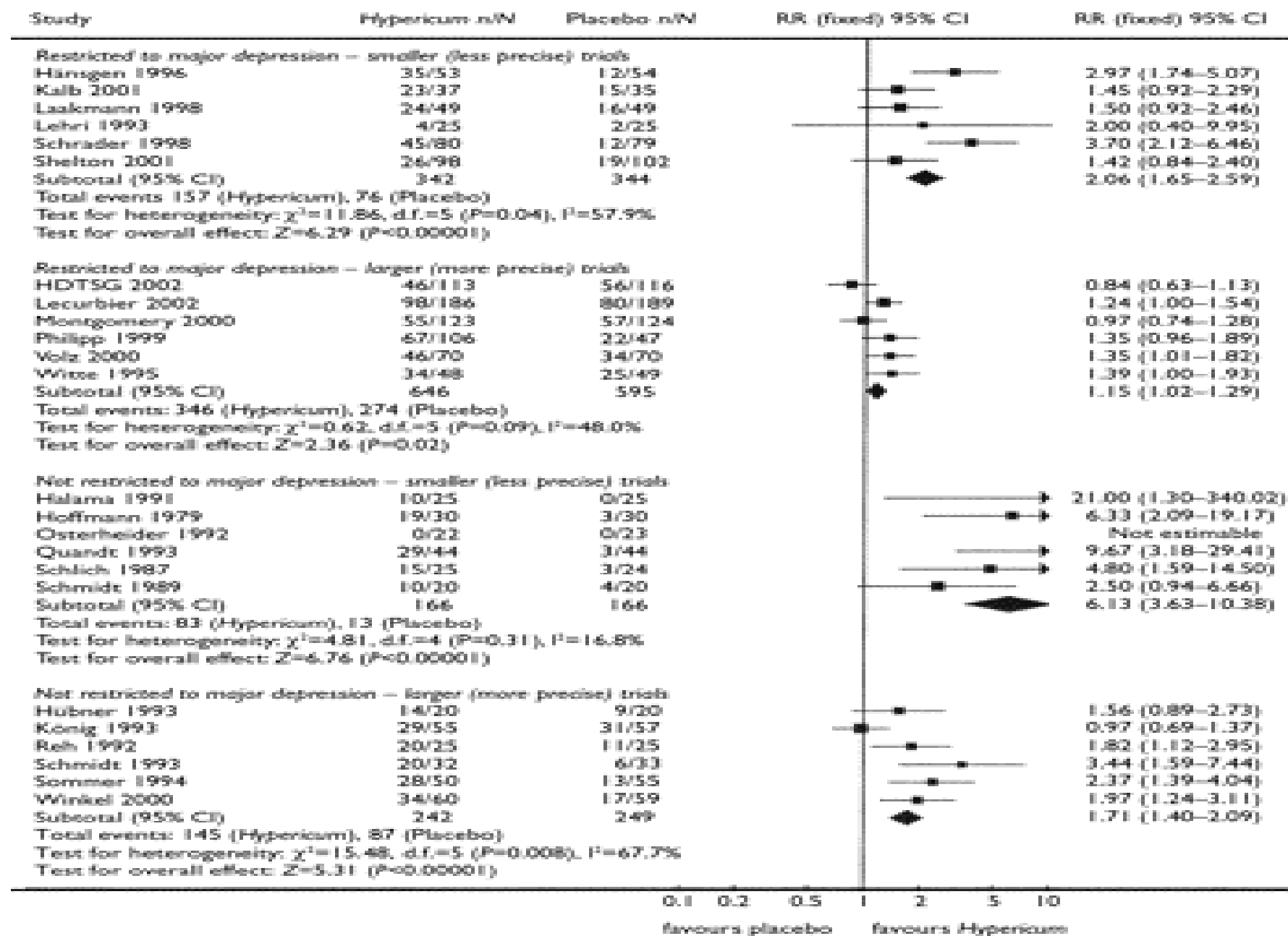
Studien vs. SSRIs (n=6): RR 0,98 (0,85-1,12)

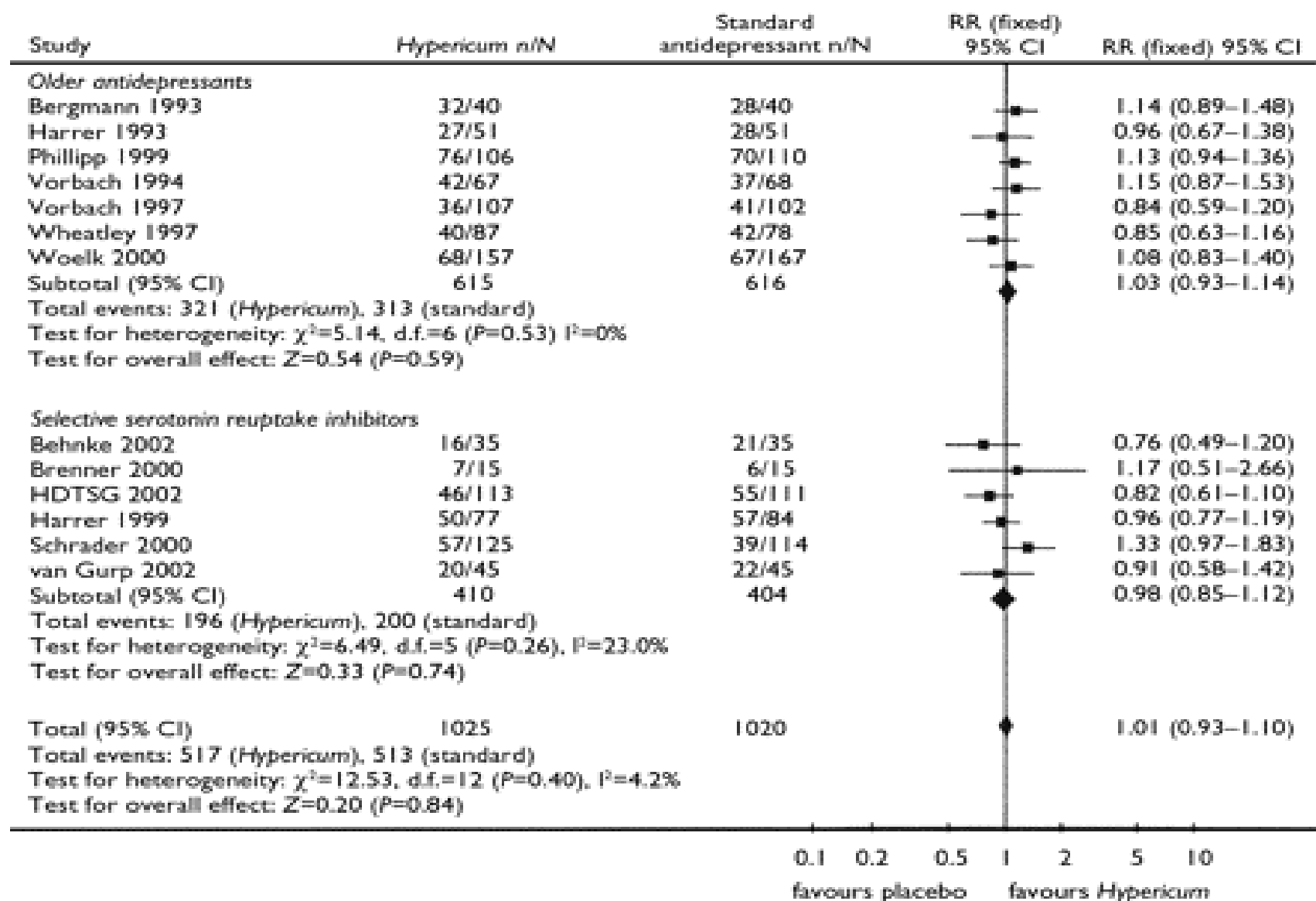
Studien vs. tri- oder tetrazykl. Antidepressiva (n=7): 1,03 (0,93-1,14)

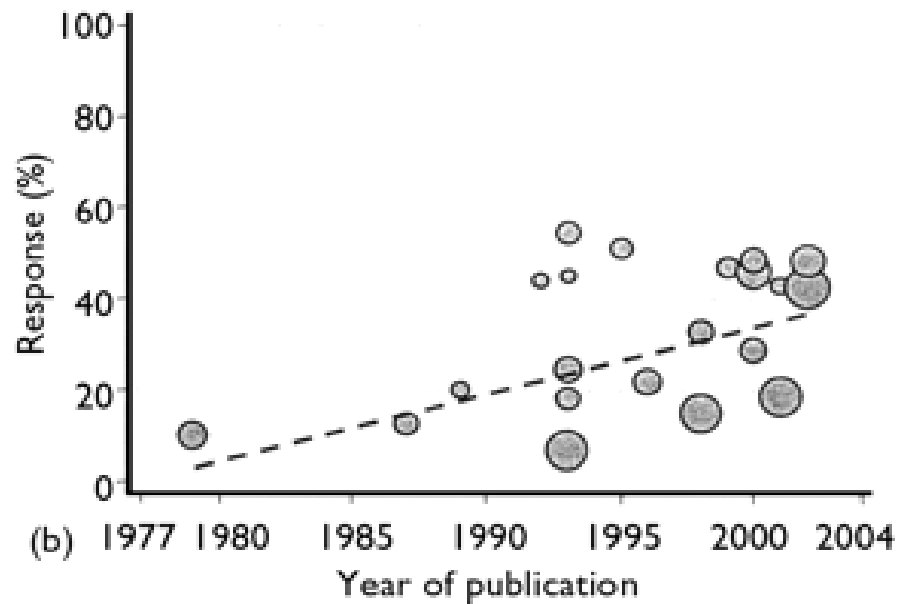
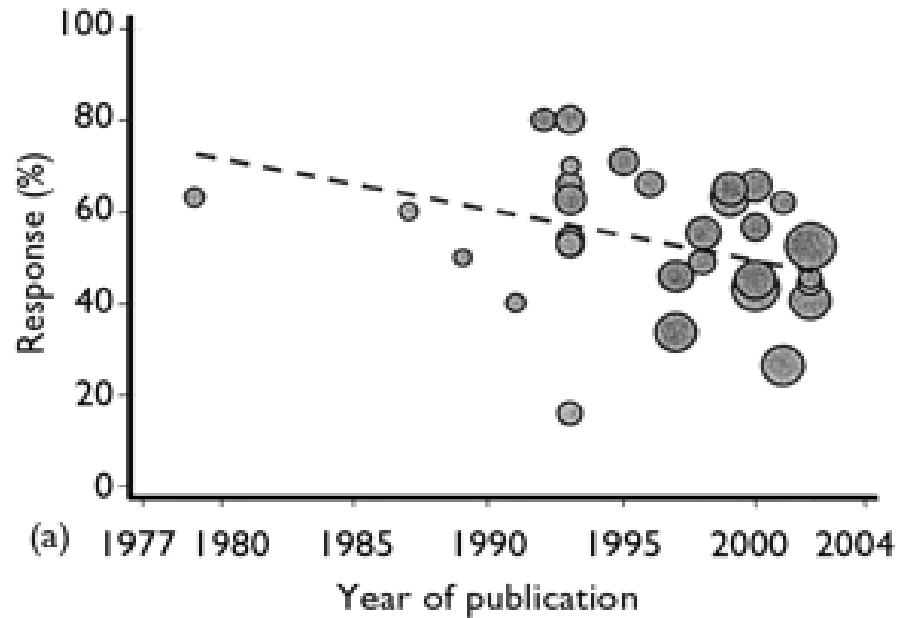
Verträglichkeit: Drop-out-Raten: Hypericum vs. ältere Antidepressiva: OR 0,25; 0,14-0,45; Hypericum vs. SSRIs: OR 0,60; 0,31-1,15, n.s.).

Fazit: Bei Major Depression für mehrere placebo-kontrollierte Studien minimale günstige Effekte für Hypericumextrakte, Hypericum und Standardantidepressiva sind vergleichbar wirksam.

Linde K et al : Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD000448







Relative Ansprechraten über die Zeit für
 (a) *Hypericum perforatum*-Extrakte und (b) Placebo bei Pat. mit depressiven Erkrankungen

Frühe Wirkung als Hinweis auf Response

Kieser M et al, Pharmacopsychiatry. 2005;38:194-200

Hinweis durch Standardantidepressiva: Besserung bei Major Depression in den ersten Therapiewochen offenbar sehr sensibler Hinweis auf Wirksamkeit.

Fragestellung: Ist Abnahme von $\geq 20\%$ der HAM-D nach 14 Tagen Hypericum Hinweis auf späteren Response ($\geq 50\%$ Abnahme der HAM-D)?

- Datenbasis: 3 doppelblinde placebokontr. RKTs. 594 Patienten mit Major Depression, Therapie über 6 Wochen.
- Hypericum Tag 14: Sensitivität: 87%; Spezifität: 54% für Vorhersage von relevantem Response.
- **78 % der Patienten ohne Besserung zu diesem Zeitpunkt reagierten auch später nicht.**

Einmal tägl. Hypericum bei depressiven Episoden ausreichend? Bisher Standard: 3x300 mg Extrakt

Doppelblind, RKT, mittelschwere depressive Episode (mind. zwei Wochen, max. 1 Jahr) (DSM-IV), HAMD-17 ≥ 18 .

Hypericum Extrakt WS® 5570: **600 mg (n= 123) oder 2x600mg/Tag (n=127); Placebo (n=82)**

Hauptzielkriterium: Abfall des HAM-D-17 nach 6 Wochen Therapie

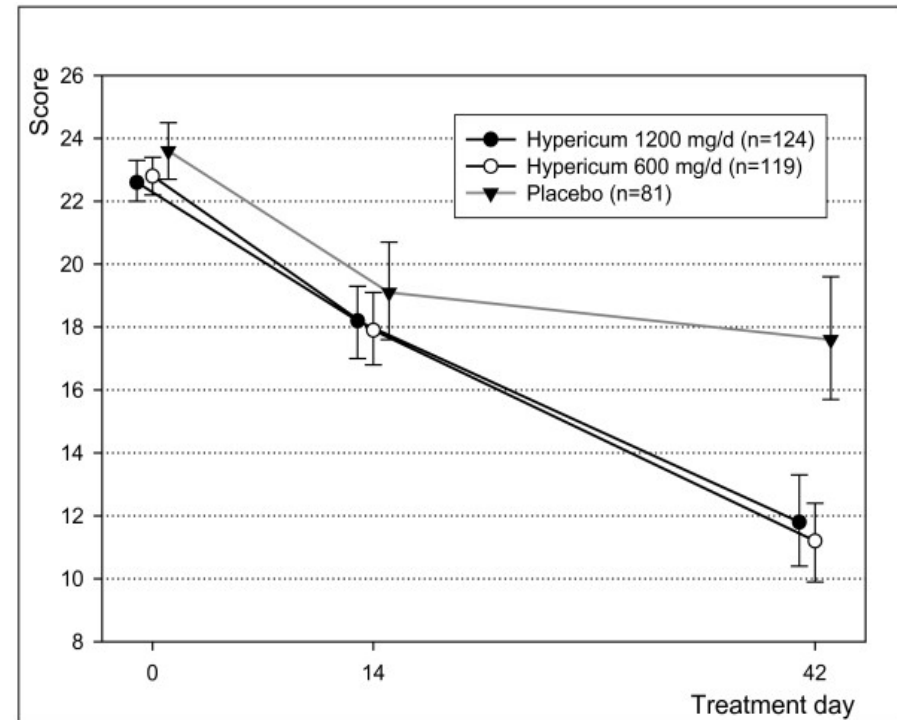
Ergebnisse:

HAM-D-17: $-11,6 \pm 6,4$ (600mg); $-10,8 \pm 7,3$ (1200 mg); $-6,0 \pm 8,1$ (Placebo).

Responder (HAMD -50%): Rate 61 bzw. 70% (Hypericum), 32% (Placebo (p<0,001)

Remission (HAMD -7 Punkte): 33%, 40% (Hypericum), 14% (Placebo) (p<0,001).

Kasper S. et al. BMC Med. 2006,4:14-28



Einmaldosis: Hypericum vs. SSRI

RKT, doppelblind, mittelschwere \pm Depression, 193 Pat.

612 mg Hypericumextrakt STW 3 (H) vs. 50 mg **Sertralin** (S)

HAMD-17 initial: **22,0 \pm 1,1 (H), 22,1 \pm 1,1 (S)**

HAMD-17 nach 12 Wochen: **8,3 \pm 5,5 (H), 8,1 \pm 5,6 (S).** Äquivalenz ($p < 0,0001$)

HAMD-17 nach 24 Wochen: **5,7 \pm 4,8 (H), 7,1 \pm 6,3 (S).**

Responder: **68,6% (H), 70,4% (S)** (n.s.).

UAW: H: 9,8%, S: 13,6%, Zusammenhang möglich.

Kaspar M et al., Pharmacopsychiatry 2005;38:78-86

RKT, doppelblind, mittelschwere Depression, 388 Pat.

900 mg STW 3-VI (H) vs 20 mg **Citalopram** (C) vs **Placebo** (P).

HAMD-17 initial: **21,9 \pm 1,2 (H), 21,8 \pm 1,2 (C), 22,0 \pm 1,2 (P)**

HAMD-17 nach 6 Wochen: **10,3 \pm 6,4 (H), 10,3 \pm 6,4 (C), 13,0 \pm 6,9 (P).**

Äquivalenz von H und C ($p < 0,0001$), H ist P überlegen ($p < 0,0001$).

Responder: **54,2% (H), 55,9% (C), 39,2 % (P).**

UAW: H: 17,2%, C: 53,2%, P: 30%. Zusammenhang möglich bis sicher.

Gastpar MK. Pharmacopsychiatry. 2006; 39:66-75

Winterdepression, Dysthymie, Raucherentwöhnung

Winterdepression (SAD):

- Hypericumextrakt 900 mg/Tag über 4 Wochen: sign. Besserung;
- zusätzlich helles Licht: Kein Zusatzeffekt.

Kasper S. Pharmacopsychiatry 1997;30:89-93

Wheatley D. Current Opin. Pharmacotherapy 1999;15:33-37

Leichte bis mittelschwere Depression bzw. Dysthymie

- RKT, doppelblind, 150 Pat., HAM-D-17, initial 7 -17
- 2x270 mg PM235 (Cederroth International AB, Schweden)(H)/Tag oder Placebo (P) für 6 Wochen.
- H bei depr. Episoden im Vergleich zur Dysthymie tendenziell überlegen (p=0,057).

Randløv C et al. Phytomedicine 2006; 13: 215-21.

Raucherentwöhnung:

- Phase II Studie, 37 Raucher (≥10 Zigaretten/Tag), 2x450 mg Hypericum über 1 Woche + 1 Woche gezielte Beratung
- 24 Raucher waren auswertbar, 13 versäumten Studienstart
- 12 Wochen nach Studienstart waren noch 37,5% (9/24) nicht rückfällig (eigene Angaben und CO-Test). Keine Gewichtszunahme innerhalb der 12 Wochen.

Lawvere S et al., Complement Ther Med. 2006;14:175-84.

Hypericum: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

- 16 Anwendungsbeobachtungen (insgesamt 34 804 Patienten): Inzidenz von UAW zwischen 0 und 6%.
- Untersuchung mit 14 245 Patienten: Drop-out-Rate infolge UAW: 0,1-0,9%.
- Nebenwirkungsraten: Trizyklika: 30-69%, SSRI: 15-30%, Hypericum: 0,1-2,4%.
- UAW assoziiert mit Hypericum sind leicht und vorübergehend in fast allen Fällen.

Schulz V. Phytomedicine. 2006;13:199-204.

Studien zu Photosensibilisierung

Randomisierte Studie zur Empfindlichkeit gegenüber **UVB, UVA, sichtbarem Licht und simuliertem Sonnenlicht bei Probanden** (Hauttyp II und III).

48 Probanden erhielten einmalig 6 oder 12 Tabletten Hypericumextract LI 160 (entspr. 5,4 oder 10,8 mg Hypericin).

24 Probanden erhielten initial 6 Tabletten LI 160 (5,4 mg Hypericin), dann für 7 Tage 3 x 1 Tablette (2,7mg).

Testung am volaren Unterarm vor und 6 h nach der letzten Therapie: Erythem- und Melaninindex **nicht signifikant verändert**.

Schempp C. Phytother Res. 2003;17:141-6

2 offene Studien, je 20 Probanden, Hypericumextrakte STW 3 und STW 3-VI, tägl 14 Tage. Minimale Erythemdosis (MED) initial und nach 14 Tagen, **Sonnenlichtsimulation** (285-350 nm). Hautreaktionen 12, 24, 48h und 7 Tage nach Bestrahlung: 24h MED **nicht unterschiedlich**. Unter STW 3 2 Fälle von Hypersensitivität auf Licht (geringe Intensität).

Schulz HU et al. Arzneimittelforschung. 2006;56:212-21.

11 Probanden (Hauttyp I and II), Testbereiche wurden mit **UVA1 (70-77 mW/cm²)** vor und nach Hypericumextrakt (1020 mg, entspr. 3 mg Hypericin/Tag; 10 Tage) bestrahlt.

Messungen 4, 8, 24 und 48 h nach Bestrahlung.

Minimale Erythemdosis: **Nach Hypericum niedriger** als initial (signif. nach 4 und 48h).

Maximale Erythemschwelle: **Nach Hypericum niedriger** als initial (signif. nach 8h) (14 J/cm² vs. 20 J/cm²; P = 0,047).

Anstieg der medianen Intensität des Postbestrahlungserythems zu allen Zeitpunkten nach Hypericum. Beattie PE et al., Br J Dermatol. 2005;153:1187-91

Interaktionen

Komedication mit Hypericumextrakt: Reduzierte Plasmakonzentrationen von Amitriptylin, Cyclosporin, Digoxin, Indinavir, Irinotecan, Warfarin, Phenprocoumon, Alprazolam, Dextrometorphan, Simvastatin und oralen Kontrazeptiva.

Interaktionsstudien und Fallberichte:

- Johanniskrautextrakt induziert die Cytochrom P450 Enzyme (speziell CYP3A4) und das P-Glycoprotein
- der Grad der Enzyminduction korreliert stark mit dem **Hyperforingehalt** des Produktes.

Bei Johanniskrautextrakten, die keine wesentlichen Hyperforingehalte haben (<1%), fanden sich keine klinisch relevanten Enzyminduktionen.

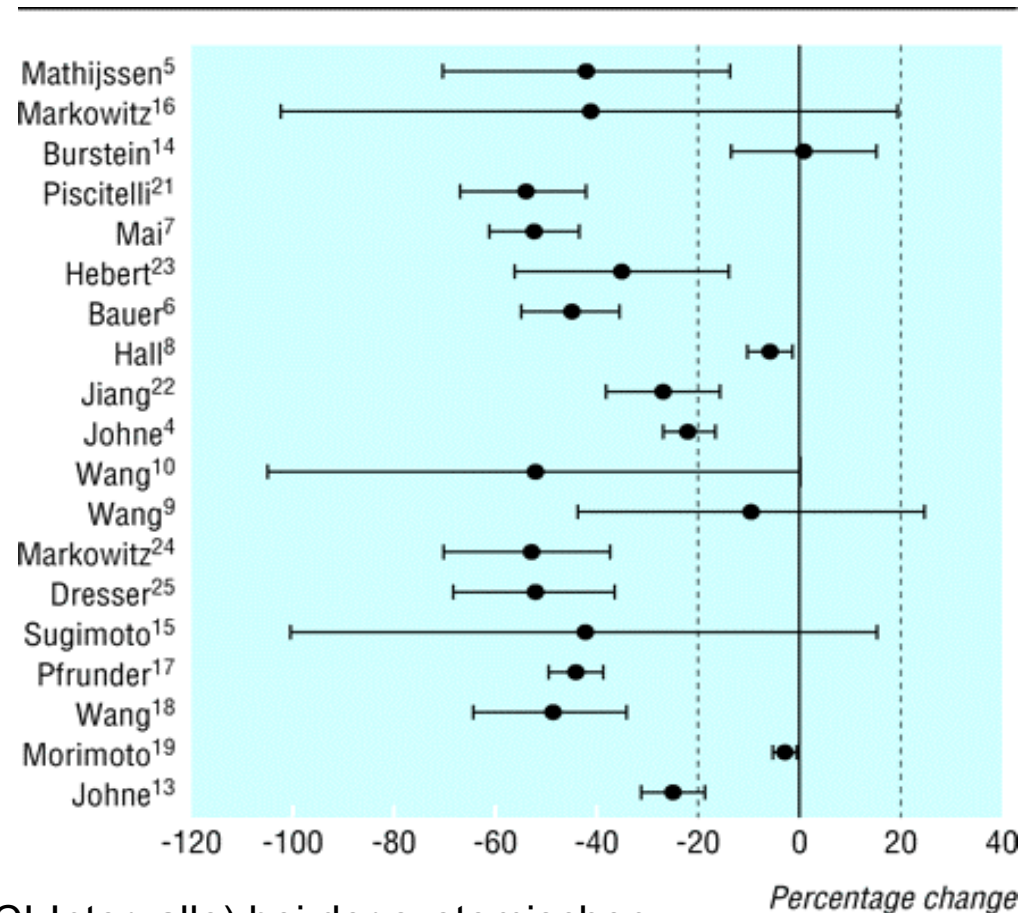
Klinische Studien mit diesen Extrakten zeigten überzeugend eine Überlegenheit über Placebo und seine Äquivalenz zu Imipramin und Fluoxetin bei der Therapie milder bis mittelschwerer Depression.

Dennoch soll auch Hyperforin zur klinischen Wirkung beitragen.

Madabushi R et al, Eur J Clin Pharmacol. 2006;62:225-33.

Pharmakokinetische Studien zu Interaktionen von Hypericum und anderen Pharmaka

- In den 19 Studien mit Plasmadaten fanden drei keine klinisch relevante Interaktion (Änderung der AUC < 20%)
- Bei 7 Studien lag das 95% CI außerhalb des Abfalls um < 20%.
- Edward Mills et al., BMJ 2004;329:27-30



Mittlere prozentuale Änderung (95% CI-Intervalle) bei der systemischen Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen im Plasma nach Hypericum.

Interaktion mit Kontrazeptiva

Drei Studien mit insgesamt 46 Probandinnen vorliegen.

In den Studien aus 2004 keine Hinweise auf Auslösung einer Ovulation, jedoch Hinweise auf eine Tendenz zur beschleunigten Elimination der synthetischen Östrogene und Gestagene.

In der Studie von Murphy wird aus den Follikelgrößen und den Plasma-Progesteron-Spiegeln auf eingetretene Ovulationen zurück geschlossen.

Murphy PA et al., Contraception 2005;71:402-8

Parameter	Kontrollzyklus (20 µg Ethinylestradiol +1000 µg Norethindron)	E+N+ 900mg Johanniskrautextrakt	Differenz
Progesteron > 3 ng/ml	1/16 (6%)	3/16 (19%)	13% n.s.
Follikel > 20 mm	6/16 (38%)	9/16 (56%)	n.s.
Ovulation?	1/16 (6%)	6/16 (38%)	??