

Theodor Dinger mann, Frankfurt

Thema zum Statement

Psychotrope Drogen: Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse

Der aktuelle Wissensstand zu drei Drogen soll an dieser Stelle kurz beleuchtet werden. Dabei werden zu jeder Droge unterschiedliche Schwerpunkte gesetzt.

Baldrianextrakt-Präparate

Das Inhaltsstoffspektrum von Baldrian ist sehr komplex und bezüglich der Relevanz der verschiedenen Komponenten nicht verstanden. Über wirksamkeitsrelevante Inhaltsstoffe kann nur spekuliert werden. Wissenschaftliche Belege für relevante Inhaltsstoffe gibt es nicht. Beispielsweise sind die sehr typischen Valepotriate offensichtlich nur von akademischem, nicht jedoch von klinischem Interesse. Sie sind wegen ihrer Instabilität in Fertigarzneimitteln praktisch nicht mehr nachweisbar. Um so wichtiger ist die Forderung nach validierten, klinisch getesteten Extrakten, da der Gesamt-Extrakt als Wirkstoff anzusehen ist.

Klinische Pharmakologie und klinische Wirksamkeit.

Zusammenstellung placebokontrollierte Studien mit wässrigen (w) bzw. 70% ethanolischen (eth.) Baldrianwurzelextrakten

Autor	Dosis Design	Extrakt / Präparat	Fälle	Dauer Tage	Zielgrößen	Ergebnisse
Leathwood et al. (1982)	400 mg (w)	Hova	128	9	Fragebogen zur Schlafbeurteilung	Einschlafzeit verkürzt* Schlafqualität verbessert *
Leathwood et al. (1983)	2 x 400 mg (w) 2 x Placebo	Hova	10	4	Polysomnographie EEG, EOG, EMG	Kein Effekt, aber Einschlafzeit bei älteren Menschen verkürzt
Leathwood et al. (1985)	450, 900 mg (w) Placebo	Hova	8	18	Fragebogen zur Schlafbeurteilung, Dosisabhängigkeit	Einschlafzeit verkürzt*, Schlafqualität verbessert Keine Dosisabhängigkeit
Kamm-Kohl et al. (1984)	270 mg (w)	Valdispert	78	14	Bf-S, NOISIE, Schlafscore	Bf-S*, NOISIE*, Ein- und Durchschlafstörung*
Balderer et al. (1985)	900 mg 450, 900 mg (w)	keine Angaben	8 10	5 21	Polysomnographie Fragebogen zur Schlafbeurteilung	Kein Effekt im Schlaf-EEG Verkürzung der Einschlafzeit und Wachzeit dosisabhängig

	Placebo					
Schulz et al. (1994)	1x 405 mg (w) 3x 405 mg (w) Placebo	Valdispert forte	14	1 7	Schlafpolygraphie Fragebogen zur Schlafbeurteilung	Zunahme Schlafstadium 3 u. 4 Abnahme Schlafstadium 1. Kein Effekt auf Einschlafzeit, Wachzeit, Schlafqualität
Vorbach et al. (1996)	600 mg (eth) Placebo	Li 156 5-7:1 Sedonium	121	28	SF-B, Bf-S, CGI, SRA	CGI*, Bf-S* (SQ, GES), SF-B* Keine Akutwirkung, Effekt nach 2-4 Wochen
Schulz et al. (1998)	1200 mg (eth) Placebo	Li 156 5-7:1	24	1	Pharmako-EEG, 7 Frequenzbänder	Zunahme der δ -, θ -, α -Wellen, Unterschiede zu Diazepam, keine Vigilanzminderung
Donath et al. (2000)	600 mg (eth) 1200 mg (eth) Placebo	Li 156 5-7:1 Sedonium	16	14	Pharmakon-EEG Fragebogen zur Schlafbeurteilung	Im EEG kein Akuteffekt, erst nach Mehrfachgabe, Verbesserung der Schlafeffizienz
Dorn (2000)	600 mg (eth) Oxazepam 10mg	Li 156 5-7:1 Sedonium	75	28	SF-B, Bf-S, SRA, HAMA,	SF-B*, BF-S*, HAMA*, Kein Gruppenunterschied

EEG = Elektroencephalogramm, EOC = Elektrookulogramm, EMG = Elektromyogramm, BF-S = Befindlichkeitsskala nach von Zerssen, NOISIE = Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation, HAMD = Hamilton-Depressions-Skala, CGI = Clinical Global Impression, SF-B = Schlaf-Fragebogen nach Görtelmeyer (SQ = Schlafqualität, GES = Gefühl des Erholsens), SRA = Schlaf-Rating. * = signifikant.

Nach diesen humanpharmakologischen und klinischen Studien sind von den untersuchten Baldrian-Extrakten keine Akuteffekte zu erwarten. Dies zeigt sich u.a. in den schlafpolygraphischen Untersuchungen, wobei der ethanolische Extrakt eher Effekte zeigte als der wässrige Extrakt. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der höheren Konzentration von lipophilen Fraktionen liegen, die besser und schneller die Blut-Hirnschranke passieren als hydrophile Fraktionen. In den klinischen Studien waren wässrige und ethanolische Extrakte gegenüber Placebo signifikant bzw. der ethanolische Baldrianextrakt im Vergleich zu Oxazepam ähnlich wirksam. Wegen des schwächeren Akuteffektes und der erst nach Tagen einsetzten Wirkung sind insbesondere bei Patienten, die an Benzodiazepine oder sonstige Hypnotika gewöhnt sind, begleitende Verhaltens- und psychotherapeutische Maßnahmen in den ersten Wochen der Umstellung erforderlich, um die Compliance zu gewährleisten. Verbessert werden Einschlafzeit, Zunahme der tiefen Schlafstadien, Schlafqualität und Gesamtbefindlichkeit.

Im Wirkprofil unterschieden sich Baldrianwurzel-Extrakte deutlich von den Benzodiazepinen. Auf Grund jahrhundertlanger Erfahrung und vorliegendem Erkenntnismaterial mit Baldrianzubereitungen gibt es bis heute keine Hinweise für eine Abhängigkeitsentwicklung und Tachyphylaxie.

Nachteilig ist jedoch der verzögerter Wirkungseintritt, worauf die Patienten hingewiesen werden müssen. Wünschenswert sind weitere kontrollierte klinische Studien gegenüber chemisch definierten Hypnotika/ Sedativa.

Dosierung, Anwendungsdauer

Anwendungsgebiete für standardisierte Trockenextrakte aus Baldrianwurzel sind "nervös bedingte Einschlafstörungen, Unruhezustände". Die Dosis ist präparatespezifisch und beträgt beispielsweise für einem 70%igen ethanolischen Auszug 2 x 300 mg ca. 2 Stunden vor dem Schlafengehen. Die Wirkung setzt nicht sofort, sondern im allgemeinen erst nach 10 - 14 Tagen ein. Die Anwendungsdauer ist nicht begrenzt.

Weitere, in Markt befindliche Trockenextrakt-Präparate sind wie folgt spezifiziert:

DEV	Extraktionsmittel	mittlere Tagesdosis Extrakt
6 - 7,4 : 1	(Ethanol 70 %)	450 - 900 mg*
4 - 6,7 : 1	(Ethanol 35 %)	550 - 1100 mg*
3 - 6 : 1	(Methanol 45 %)	650 - 1300 mg*
4 - 6,7 : 1	(Ethanol 70 %)	550 - 1100 mg*
3 - 7 : 1	(Ethanol 70 %)	600 - 1200 mg*

*Die von der Kommission E empfohlene Tagesdosis Trockenextrakt bezogen auf das Mittel von DEV und empfohlener Drogenäquivalentmenge. Dabei wird berücksichtigt, dass die Kommission E 2 – 3 g Drogenäquivalente ein- bis mehrmals täglich empfiehlt.

Kava-Kava-Extrakt-Präparate

Die Extrakte werden aus dem getrockneten Wurzelstock von *Piper methysticum* (G. Forst), dem so genannten Rauschpfeffer, hergestellt. Diese werden größtenteils aus Kulturpflanzen gewonnen, die in Polynesien und Melanesien angebaut werden. Anders als beim Baldrian sind hier die wertgebenden Inhaltsstoffe bekannt. Es sind die Kavalactone, die auch als Kavapyrone bezeichnet werden. In der Droge ist diese Fraktion zu über 5 % vertreten. Die wichtigsten Vertreter dieser Stoffgruppe sind Kavain, Dihydrokavain, Methysticin, Dihydromethysticin, Yangonin und Desmethoxyyangonin.

Die am besten getesteten Extrakte werden mit lipophilen Lösungsmitteln (Ethanol 96 %, Aceton 75 % oder Aceton 96 %) hergestellt. Dadurch werden die Kavalactone in den Extrakten auf 30 % bis über 70 % angereichert. Da die Kavalactone als "wirksamkeitsbestimmende" Inhaltsstoffe angesehen werden, sollten alle Extrakte auf diese Stoffgruppe **normiert** sein.

Obwohl für Kavalactone klare pharmakodynamische Effekte nachgewiesen wurden, geht man davon aus, dass der Extrakt den einzelnen Kavalactonen überlegen ist. Das scheint daran liegen, dass die Extrakte lösungsvermittelnde Stoffe enthalten. Denn eine Voraussetzung für eine gute Bioverfügbarkeit ist eine sehr feine Verteilung der stark lipophilen Kavalactone nach der Freisetzung aus der Arzneiform. Dies legt nahe, dass gerade bei Kava-Extrakt-Präparaten die Galenik einen signifikanten Einfluss auf die Güte des Arzneimittels haben sollte.

Klinische Pharmakologie und klinische Wirksamkeit

Anhand der durchgeführten Studien tritt die Wirkung von Kava-Kava nach etwa 10–14 Tagen ein. Da nicht mit einem schnellen Erfolg zu rechnen ist, sollte die Behandlung langfristig angelegt werden und mindestens 8 Wochen betragen. Erst danach kann über einen Therapieerfolg entschieden werden. Falls nach 8 Wochen eine deutliche Verminderung der Angstsymptomatik erreicht ist, sollte die Therapie für weitere 4 Monate, unter Umständen mit Dosisreduktion, fortgesetzt werden. Mit einer Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung ist auch nach längerer Einnahme nicht zu rechnen.

Auf Grund bestimmter Wirkungen, die mit einer Abnahme des Skelettmuskeltonus und einer Dämpfung tonischer Dehnungsreflexe einhergehen, bieten sich als weitere Indikationen Muskelverspannungen bei Lumbago, Myalgien und extraartikulärem Weichteil-Rheumatismus als Alternative zu chemisch definierten Muskelrelaxanzien an. Diese Anwendungsgebiete sind jedoch bisher in kontrollierten klinischen Studien nicht belegt.

Humanpharmakologische Untersuchungen mit normierten Kava-Kava-Extrakten

Autor	Dosis, Dauer	Extrakt/ Präparat	Zielgrößen	Ergebnisse
Herberg (1991)	3 x 100 mg/Tag Kava – Extrakt bzw. Placebo 15 Tage (n = 40)	Laitan	Orientierung, Konzentration, Reaktion auf Reize, in Auswahlsituation, Reaktionsfähigkeit unter Stress, motorische Koordination, Vigilanz.	Keine Störung der Reaktionsfähigkeit, Vigilanz, optischen Orientierung, Konzentration, motorischen Koordination, kein negativer Einfluss auf sicherheitsbedeutsames Leistungsvermögen, Befinden.
Herberg (1993)	300 mg/Tag Kava - Extrakt Placebo 0,5‰ Blutalkohol 8 Tage (n = 40)	Laitan	Orientierung, Konzentration, Reaktion auf Reize, in Auswahlsituation, Reaktionsfähigkeit unter Stress, motorische Koordination, Vigilanz.	Zwischen Kava - Extrakt und Placebo kein Unterschiede auf zusätzliche Alkoholgabe, d.h. keine die Alkoholwirkung übersteigende Leistungsstörung.
Johnson et al. (1991)	300 mg/Tag 600 mg/Tag Kava-Extrakt bzw. Placebo (n = 6)	Laitan	Quantitatives Ruhe-EEG, evozierte Potenziale, psychometrische Tests zur Beurteilung kognitiver Leistung, emotionalen, allgemeinen Persönlichkeitsbereichs.	↑ β -insbes. α_2 -Welle, ↓ α - Aktivität, Delta/Theta- Aktivität unbeeinflusst, keine sedierende, hypnotische Wirkung, verbesserte Informationsverarbeitung, Zunahme emotionaler Stabilität, erhöhte Aktiviertheit.
Emser et al. (1991)	3 x 50 mg/Tag (n=6) Kava Extrakt 3 x 100 mg/Tag (n=6) Kava Extrakt bzw. Placebo	Laitan	Polygraphische Schlaf- EEG (Schlafspindeldichte, Schlafstadien), Elektromyogramm, Elektrookulogramm Schlafqualität, subjektive Befindlichkeit.	Einschlaf-, Slow-Wave- Sleep-, REM-Latenz verkürzt, Abnahme Schlafstadium 1, Zunahme des Stadium 3 u. 4 (Tiefschlaf), REM-Schlaf unbeeinflusst, Schlafqualität verbessert.
Geßner et al. (1994)	120 mg Kava-Extrakt, 10 mg Diazepam bzw. Placebo Einmalgabe (n = 12)	Antares	Ruhe-EEG, Vigilanz-EEG, Flimmerverschmelzungsfr equenz, Pauli-Test, Reaktionszeit, Mehrfachwahlreaktionste st.	Delta/Theta-Aktivität ↓ Diazepam, Kava-Extrakt ↑, relative α -Aktivität ↓ nach Kava-Extrakt und Diazepam. β -Aktivität ↑ unter Diazepam, Kava- Extrakt fördert

				Entspannung, steigert Leistungsfähigkeit.
Heinze et al. (1994)	3 x 200 mg/Tag Kava-Extrakt, 1 x 15 vor, 1 x 75 mg am Test Oxazepam Placebo (n = 12)	Laitan	Verhaltensparameter, ereigniskorrelierte Hirnpotenziale, visuelles Suchexperiment, Worterkennungsexperiment, psychometrische Tests, Zahlensymboltest, Zahlennachsprechttest.	Kava Extrakt erhöht gegenüber Placebo und Oxazepam die Amplitude parietaler N1-, frontaler N2-, posterioren kontralateralen N2-, okzipitalen P3-Komponenten, steigert tendenziell die Leistung und die cerebrale Informationsverarbeitung.
Herberg 1996	2 x 120 mg Antares 2 x 4,5 mg Bromazepam Kombination (n = 18)	Antares	Alltagssicherheit, optische Orientierung, Konzentration, Reaktionsvermögen, Vigilanz, motorische Koordination	Antares kein Einfluss, Bromazepam und Kombination signifikante Verschlechterung bei Stresstoleranz, Vigilanz, motorischer Koordination, kein überadditiver Effekt

Randomisierte Doppelblind-Studien von Kava-Kava-Extrakten als Axiolytikum

Autor	Fälle/Referenz	Dosis/Tag	Dauer	Indikation	Ergebnisse
Bhate et al.(1989)	30 Kavasporal 29 Placebo	60 mg	2 Tage	Prämedikation vor Operation	Schlafqualität*, Psychostatus*, Angstskala*
Warnecke et al (1990)	20 Kavasporal 20 Placebo	2 x 150 mg	12 Wo	Klimakterisches Syndrom	Kuppermann-Index*, ASI*, Tagebuch*
Warnecke (1991)	20 Laitan 20 Placebo	3 x 100 mg	8 Wo	Klimakterisches Syndrom	HAMA*, DSI*, Kuppermann-Index*, CGI*, Tagebuch*
Kinzler et al (1991)	29 Laitan 29 Placebo	3 x 100 mg	4 Wo	Erregung, Angst, Spannung	HAMA*, EWL*, CGI*
Woelk (1993)	57 Laitan 59 Oxazepam 56 Bromazepam	3 x 100 mg 3 x 5 mg 3 x 3 mg	6 Wo	Angst, nicht-psychotischer Genese	HAMA, EAAS, EWL, CGI, kein Unterschied
Lehmann et al. 1996	29 Laitan 29 Placebo	3 x 100 mg	4 Wo	Angst, Spannungs - Unruhezustände	HAMA*, EWL*, CGI*
Volz et al (1997)	52 Verum 49 Placebo	3 x 100 mg	24 Wo	Angst, Unruhe, Spannung,	HAMA*, CGI*, SCL-90-R*, Bf-S*
Lehmann (1998)	10 Kavasporal forte 10 Placebo	3 x 150 mg	1 Wo	Situative, reaktive Angst	EWL*, Responder und Non-Responder*, STAI, VAS
Boerner et al.(2000)	43 Maoni forte 42 Buspiron 42 Opipramol	120 mg 10 mg 100 mg	8 Wo	Generalisierte Angst ICD 10 F 41.1	HAMA, AMDP, SF-B, BF-S, CGI, AL, SAS. Kein Guppenunterschied
Geier et al. (xx)	25 Laitan 25 Placebo	3x 50 mg	4 Wo	Nichtpsychotische Angst (DSM-IV-R)	HAMA*, EAAS, EWL 60-S und CGI zugunten von Laitan
Lehrl (xx)	34 Laitan 27 Placebo	200 mg	4 Wo	Schlafstörungen, Angst, Spannung Unruhezustände	SF-B*, HAMA*, HAMA-Subgrppe*, Bf-S*, CGI*.
Gastpar et al. (x)	71 Laitan 70 Placebo	3 x 50 mg	4 Wo	Angst, Spannung Unruhezustände nichtpsychotische r Genese	ASI*, EAAS*, Bf-S*, CGI*,

ASI = Angst-Status-Inventar, AMDP = Angstmanual der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie, Bf-B = Befindlichkeits-Skala nach von Zerssen, CGI = Clinical Global Impression, DSI = Depressions-Status-Inventar, EAAS = Erlanger Skala für Angst, Aggression, Spannung, EWL = Eigenschaftswörterliste. HAMA = Hamilton-Angst-Skala, SCL-90-R = Self-report symptom inventory 90 items-revised, SF-B = Schlafbogen, STAI = State Trait Angstinventor * = signifikant.

Dosierung, Anwendungsdauer

In den vorliegenden Studien wurden klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Kava-Kava-Extrakten bei nervösen Angst-, Spannung- und Unruhezustände vorrangig mit Dosen von 3 x 50 mg, 200 mg und 3 x 100 mg Kava-Kava-Extrakt ausreichend belegt. In Abhängigkeit vom Beschwerdebild sollten entsprechende Zubereitungen ohne ärztlichen Rat nicht länger als 3 Monate eingenommen werden. Vor und während einer längerfristigen Einnahme sollten die leberspezifischen Enzyme kontrolliert werden.

Weitere, in Markt befindliche Trockenextrakt-Präparate sind wie folgt spezifiziert:

Weitere, in Markt befindliche Trockenextrakt-Präparate sind wie folgt spezifiziert:

DEV	Extraktionsmittel	
12,5 – 20 : 1	(Ethanol 96 %)	Normiert auf Kavalactone*
11,5 – 21,5 : 1	(Ethanol 96 %)	Normiert auf Kavalactone*
9 – 13 : 1	(Ethanol 96 %)	Normiert auf Kavalactone*
13 – 20 : 1	(Ethanol 96 %)	Normiert auf Kavalactone*
11 – 20 : 1	(Aceton 75 % oder Aceton 90 %)	Normiert auf Kavalactone*

*Acetonische Extrakte enthalten ca. 70 % Kavalactone, wohingegen ethanolische Extrakte ca. 40 – 60 % Kavalactone enthalten.

Toxikologie, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Interaktionen

Beim Menschen wurden nach Genuss von Kava-Getränken vornehmlich aus frisch gekauten und eingespeichelten Zubereitungen Sehstörungen, unsicherer, schwankender Gang und Schlafbedürfnis registriert. Nach Einnahme von 600 ml eines aus der pulverisierten Droge hergestellten Aufgusses wurden Akkomodationsstörungen, Pupillenerweiterung und Gleichgewichtsstörungen beobachtet. Diese Befunde wurden mit Extrakten nicht bestätigt.

In der letzten Zeit sind nach Einnahme von Kava-Kava-Extrakten unabhängig vom Auszugsmittel, vom Kavalacton-Gehalt und der Dosis Spontanberichte über Verdachtsfälle mit z.T. schwerwiegenden hepatotoxischen Reaktionen wie nekrotisierende Hepatitis, Ikterus, Leberzellschädigung, Bilirubinämie, Erhöhung der Leberenzyme bis hin zum Leberversagen und in einem Fall mit tödlichem Ausgang berichtet worden. Bei vier Fällen war eine Lebertransplantation erforderlich.

In einigen Fällen ist der Zusammenhang mit Kava-Kava oder Kavain-haltigen Arzneimitteln wahrscheinlich oder sogar möglich, zumal keine Komedikation bestand und eine Reexposition zu ähnlichen klinischen und laborchemischen Befunden führten, die den Verdacht einer medikamentös-toxischen Leberschädigung durch Kava-Kava-haltige Arzneimittel erhärten.

Andererseits handelte es sich auch um Fälle, bei denen bis zu drei weitere leberschädigende Arzneimittel gleichzeitig eingenommen wurden, weshalb ein Kausalzusammenhang mit dem Kava-Kava-Extrakt fraglich ist.

Der Wirkungsmechanismus Intoxikation und die hepatotoxische Fraktion im Kava-Kava-Extrakt sind bisher nicht bekannt.

Bei einer Überdosierung ist mit verstärkten zentralen Symptomen und hepatotoxischen Wirkungen zu rechnen. Darüber hinaus wird über paradoxe Reaktionen mit verstärkten Angstzuständen berichtet. Nach Absetzen bildeten sich die Symptome in der Regel vollständig zurück. Entsprechende Nebenwirkungen sind symptomatisch zu behandeln.

Johanniskrautextrakt-Präparate

Johanniskrautextrakt-Präparate gehören zu den pharmakologisch mit am besten untersuchten und verstandenen Phytopharmaka. Sie werden aus dem getrockneten Kraut von *Hypericum perforatum* L. hergestellt. Wegen des deutlichen Einflusses der Drogenqualität auf die Extraktqualität sollte eine Droge für die Extrakterstellung eingesetzt werden, die aus einem kontrollierten Anbau stammt.

Als relevante Inhaltsstoffe gelten Flavon- und Flavonolderivate, Xanthone, Naphthodianthrone, Phloroglucine, Procyanidine und Gerbstoffe. Die Bedeutung der einzelnen Inhaltsstoffe für die Wirksamkeit von Johanniskrautextrakten ist z.T. heftig umstritten. Offensichtlich ist jedoch der Extrakt immer Einzelkomponenten mit klarem pharmakologischen Profil überlegen. Dies könnte an lösungsvermittelnden Substanzen wie den Procyanidinen liegen.

Die plausibelsten pharmakologischen Daten wurden in den letzten Jahren mit den Phloroglucinderivaten Hyperforin und Adhyperforin erhoben. Durch diese Arbeiten kommen Extrakte immer stärker in Verlegenheit, die diese Komponenten aufgrund verfahrenstechnischer Spezifikationen praktisch nicht enthalten. Andererseits liegen auch Wirksamkeitshinweise zu Hyperforin-freien Extrakten vor. Wegen der unklaren Wichtung einzelner Inhaltsstoffe an dem komplexen Wirkprofil von Johanniskrautextrakten hat das BfArM die lange Zeit übliche Deklaration der Hypericin-Konzentration untersagt. Zwischenzeitlich ist diese Aussage dahingehend gelockert worden, dass Spannen wichtiger Inhaltsstoffe von der Kerndeklaration abgesetzt deklariert werden dürfen. Dies ist prinzipiell zu begrüßen, da so die stofflichen Charakteristika der Extrakte transparenter werden.

Da "Johanniskraut-Extrakte" heute zu den weithin anerkannten Antidepressiva gezählt werden, sollten in der rationalen Phytotherapie nur solche Präparate eingesetzt werden, die sehr gut standardisierte und charakterisierte Extrakte enthalten, für die genuine Daten vorliegen. In die evidenzbasierte Beurteilung von klinischen Studien sollten ebenfalls nur solche Publikationen eingeschlossen werden, die mit eindeutig identifizierbaren Extrakten durchgeführt wurden. Unterscheiden sich die Extrakte signifikant, beispielsweise durch An- bzw. Abwesenheit von Hyperforin, ist eine Äquivalenz ausgeschlossen.

Dosierung, Anwendungsdauer

Im Hinblick auf das Anwendungsgebiet ist zwischen der monographiekonformen und der präparatespezifischen Indikation zu unterscheiden. In der Monographie zu *Hyperici herba* vom 1984 lautet das Anwendungsgebiet: "Psychovegetative Störungen, leichte depressive Verstimmungszustände, Angst und nervöse Unruhe". Demgegenüber ist bisher ein Spezialextrakt mit der Indikation "leichte und mittelschwere depressive Episode" zugelassen. Mit Fortschreiten des amtlichen

Nachzulassungsverfahren wird das Anwendungsgebiet zunehmend vereinheitlicht. Unklarheiten bestehen bzgl. der Einzeldosis, der Tagesdosis und dem Dosisintervall bei den verschiedenen Anwendungssituationen wie depressive Verstimmung, leichte bis mittelschwere oder schwere depressive Episode. Denn bisher liegen keine kontrollierten Dosiswirkungsstudien vor. Da sich die jeweiligen Präparate im DEV und somit auch bezüglich der inneren Zusammensetzung im Hinblick auf Hypericin und Hyperforin unterscheiden, sollten nur zugelassene bzw. für die entsprechende Indikation klinisch geprüfte Präparate mit der jeweilig festgelegten Dosis verordnet werden.

Für die Indikation "leichte und mittelschwere depressive Episode" beträgt die Tagesdosis 3 x 300 mg eines methanolischen (80 % V/V)

Trockenextrakts (DEV 4 – 7 : 1). Erste Hinweise zur Wirksamkeit der Einmalgabe von 600 mg des ethanolischen Hypericum-Trockenextraktes WS 5572 (60 % V/V, DEV 2,5 – 5 : 1, Hyperforingehalt >3 %) liegen aus einer Anwendungsbeobachtung bei 2104 ambulanten Patienten mit depressiver Verstimmung vor. Für die Mehrzahl der Patienten reichte die Einmaldosis aus. Die Responderrate lag bei 84 %. Bei einer mitgeführten Gruppe von stärker depressiven Patienten mit 2 x 600 mg Extrakt lag die Responderquote bei 89 %. Inwieweit hieraus eine praxisnahe Stufentherapie abgeleitet werden kann mit einer Initialdosis von 1 x 600 mg/Tag bei leichten depressiven Episoden und 2 x 600 mg bei stärker depressiven Patienten, bleibt weiteren Dosisfindungsstudien vorbehalten.

Weitere, in Markt befindliche Trockenextrakt-Präparate sind wie folgt spezifiziert:

DEV	Extraktionsmittel	mittlere Tagesdosis Extrakt
4 - 7 : 1	(Ethanol 50 %)	545 mg*
5 - 8 : 1	(Ethanol 50 %)	460 mg*
2,5 - 5 : 1	(Ethanol 60 %)	800 mg*
3,5 - 6 : 1	(Ethanol 60 %)	630 mg*
3,5 - 6,1 : 1	(Ethanol 60 %)	630 mg*
4 - 6 : 1	(Ethanol 60 %)	600 mg*
4,2 - 6,5 : 1	(Ethanol 60 %)	560 mg*
4,5 - 6,7 : 1	(Ethanol 60 %)	540 mg*
5,4 - 6,6 : 1	(Ethanol 60 %)	500 mg*
5 - 7 : 1	(Ethanol 60 %)	500 mg*
6 - 7 : 1	(Ethanol 60 %)	460 mg*
6 - 7 : 1	(Ethanol 70 %)	460 mg*
2,5 - 5 : 1	(Methanol 76 %)	800 mg*
4 - 7 : 1	(Methanol 80 %)	545 mg*
3 - 6 : 1	(Methanol 80 %)	670 mg*

* Bezogen auf das Mittel von DEV und die von der Komm. E empfohlene Menge Arzneidroge

Erfahrungsgemäß ist nach 4 – 6 Wochen mit einer deutlichen Besserung der Symptome zu rechnen. Sollte innerhalb dieser Zeit keine Änderung eingetreten sein, oder sollte sich die Symptomatik sogar weiter verschlechtern, ist eine fachärztliche Abklärung und Therapieumstellung erforderlich. Gegen eine ärztlich begründete Langzeitanwendung bestehen keine Bedenken.

Toxikologie, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Interaktion

Vereinzelt sind in den letzten Jahren klinische Berichte und pharmakokinetische Ergebnisse zu Wechselwirkungen von Johanniskraut-Extrakten mit verschiedenen chemisch definierten Substanzen bekannt geworden. Bei gleichzeitiger Einnahme von Johanniskraut-Extrakt mit selektiven SSRI-Präparaten trat ein charakteristisches Serotonin-Syndrom auf, u.a. mit den Symptomen Schwindel, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Angst, Ruhelosigkeit, Übelkeit, Erbrechen. Im Rahmen der Spontanerfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Schweiz liegen 3 Meldungen von Zwischenblutungen während längerer Einnahme eines oralen Kontrazeptivums, 1 Fall mit Anstieg des Quick-Wertes bei einer gut auf Phenprocoumon eingestellten Patientin und 2 Kasuistiken mit Abfall der Cyclosporin-Spiegel im Plasma bei einer herztransplantierten Patientin bzw. einer Patientin mit Lungenfibrose vor, die auf eine enzyminduzierende Wirkung von Johanniskraut-Extrakten hinweisen.

Diese klinischen Befunde wurden durch pharmakokinetische Untersuchungen untermauert, in denen eine Interaktion von Johanniskraut-Extrakt auf Arzneimitteln mit geringer therapeutische Breite besteht. In placebo-kontrollierten cross-over-Studien konnte im steady state anhand pharmakokinetischer Parameter eine statistisch signifikante negative Beeinflussung von Digoxin, Phenprocoumon und Amitriptylin nachgewiesen werden. Statistisch ist mit einer Meldung über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auf 300 000 Behandlungen mit Johanniskraut zu rechnen, wobei über klinisch relevante Abschwächung von Plasmaspiegeln von Digoxin, Theophyllin und Amitriptylin in Komedikation mit Johanniskraut bisher nicht bekannt wurden.

Der Wirkungsmechanismus und die für die Interaktion verantwortlichen Inhaltsstoffe in Johanniskraut sind bisher noch unbekannt. Diskutiert werden Induktion des für die Metabolisierung von Fremdstoffen wichtige Cytochrom-P450-Isoenzym CYP 3A4 oder des für die enterale Resorption verantwortliche P-Glykoprotein im Gastrointestinaltrakt. Die mittlere Hemmkonzentration (IC_{50}) des Enzyms CYP 3A4 beträgt für Biapigenin $0,082 \mu\text{M}$, für Hyperforin $2,3 \mu\text{M}$, für Hypericin $8,7 \mu\text{M}$, Quercetin $22 \mu\text{M}$ und Chlorogensäure $> 100 \mu\text{M}$

Johanniskraut hemmt deutlich schwächer CYP 3A4 als Grapefruit-Saft. Der schwache Einfluss auf CYP1A2 und die N-Acetyltransferase ist inzwischen durch eine weitere klinisch pharmakologische Studie bestätigt worden. Als Risikogruppen sind Patienten einzustufen, die Ciclosporin, Proteasehemmer und Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitoren, Serotonin-Re-Uptake Inhibitoren (SRI), Nefazodon, Trazodon einnehmen. Wegen Absinken der Plasmaspiegel und damit Abschwächung der therapeutischen Wirksamkeit besteht bei diesen Patienten eine Kontraindikation für Johanniskraut-Extrakte. Weitere Gegenanzeigen sind Patienten mit schwerer Depression und Fälle mit bekannter Lichtüberempfindlichkeit. Bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen vom Cumarintyp, von Digoxin, Theophyllin, Carbamazepin, oralen Kontrazeptiva und von einigen Antidepressiva (Nefazodon, Amitriptylin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertalin) ist mit einer Wirkungsabschwächung zu rechnen.

Biopharmazie

In letzter Zeit erscheinen mehr und mehr wissenschaftliche Artikel zur Biopharmazie von Johanniskraut-Präparaten. Die Ergebnisse dieser wichtigen Arbeiten lassen sich derzeit nur schwer interpretieren, so dass vor eine Überbewertung zum jetzigen Zeitpunkt gewarnt sein soll.

Aut-idem

Die durch das Arzneimittelausgaben-Begrenzungs-gesetz eingeführte Aut-idem-Regelung hat auch Relevanz für Phytopharmaka. Aus pharmazeutischer Sicht sollte man diese Regelung bei pflanzlichen Arzneimitteln sehr zurückhaltend anwenden. Empfehlungen wurden kürzlich in der Leitlinie „Gute-Substitutionspraxis (GSP)“ der DPhG publiziert (<http://www.dphg.de/Statements/Gsp.pdf>).

*Prof. Dr. Theodor Dingermann
Institut für Pharmazeutische Biologie der
Universität Frankfurt
Marie-Curie-Straße 9
D – 60439 Frankfurt
Tel. 069 / 798 296 50*