

Stellenwert von Johanniskrautextrakt in der hausärztlichen Depressionstherapie

Eine nicht interventionelle Studie

Von B. Musselmann, R. Rychlik, M. Burkart

Depressive Beschwerden sind häufige Beratungsanlässe in Hausarztpraxen. Als Behandlung kommen neben konventionellen Therapien oftmals auch Methoden der Komplementärmedizin zum Einsatz [9]. Hierunter finden sich häufig Johanniskrautpräparate, was sich in 27,7 Mio. verordneten Tagesdosen im Jahr 2009 niederschlägt [24]. Seit 1. April 2009 sind Johanniskrautarzneimittel mit einer Zulassung für mittelschwere Depressionen uneingeschränkt GKV-verordnungsfähig, eine besondere Dokumentationspflicht besteht nicht.

Als Arzneimittel zugelassene Johanniskrautextrakte haben sich in klinischen Doppelblindstudien als überlegen gegenüber Placebo und ebenbürtig wirksam wie Standardantidepressiva wie SSRI bei besserer Verträglichkeit erwiesen [18]. Dies gilt auch für den in Deutschland häufig eingesetzten Extrakt WS®5570* [10, 11, 15, 27].

Diese Studien wurden häufig in psychiatrischen Praxen oder Kliniken durch-

Dr. med. Berthold Musselmann, Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Heidelberg und Praxis für Allgemeinmedizin und Naturheilverfahren, Wiesloch; Prof. Dr. Dr. med. Reinhard Rychlik, Institut für Empirische Gesundheitsökonomie, Burscheid; Dr. med. Martin Burkart, Abteilung Medizinische Wissenschaften, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe

*WS® 5570 ist der Wirkstoff von Neuroplant®; Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe

Die Studie wurde unterstützt von der Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Leichte und mittelschwere Depressionen werden in Deutschland meist vom Hausarzt behandelt, häufig mit Johanniskrautpräparaten. Klinische Studien hingegen werden oft bei Fachärzten oder an Kliniken durchgeführt. Dort herrschen aber andere Behandlungsbedingungen als in der Hausarztpraxis.

Methoden: An einer einarmigen, prospektiven, nicht interventionellen Studie nahmen 408 Allgemeinmediziner und 1300 Patienten mit leichter oder mittelschwerer Depression teil. Die Patienten erhielten 1 × 600 mg Johanniskrautextrakt WS® 5570 pro Tag. Die Beobachtungsdauer betrug acht bis zehn Wochen. Die Ärzte dokumentierten den Therapieerfolg und die Verträglichkeit des Medikaments. Erfahrung und Einstellung der Ärzte zur Depressionstherapie und Komplementärmedizin sowie die Gründe für den Einsatz von Johanniskraut und dessen vermuteter Beitrag zum Therapieerfolg wurden zudem erfasst.

Ergebnisse: 807 Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien. Ihre Ansprechrate (mind. 50% Besserung auf der Hamilton-17-Item-Depressionsskala [HAMD]) betrug 79,3%, die Remissionsrate (Rückgang HAMD auf < 8) 68,4%. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter

Arzneimittelwirkungen lag bei 0,46%. 257 Patienten der Praxisstudie konnten mit Patienten einer überwiegend bei Fachärzten durchgeführten Doppelblindstudie (WS® 5570 600 mg/Tag vs. 1200 mg/Tag vs. Placebo) verglichen werden. Sowohl der HAMD-Ausgangswert (22,9) als auch der Rückgang nach zwei und sechs Wochen (–6,6 und –10,8) entsprach dem der Verumgruppen. In der Praxisstudie lagen 202 auswertbare Arztfragebögen vor. Die Ärzte betrachteten Selbstheilung und Placeboeffekte als wichtige Heilungsfaktoren, sprachen jedoch in 75% der Fälle dem Johanniskrautpräparat mindestens die Hälfte, in 19% die gesamte Therapiewirkung zu.

Schlussfolgerungen: Für die Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen schätzen Hausärzte den Johanniskrautextrakt WS® 5570 als gut verträgliche Therapiekomponente, der sie über die Hälfte des Behandlungserfolgs zuschreiben. Kausale Schlüsse zur Wirksamkeit lassen sich aufgrund des Studiendesigns nicht ziehen. Der Therapieerfolg in diesem Umfeld ist jedoch vergleichbar mit dem in einer kontrollierten Doppelblindstudie.

Schlüsselwörter: Johanniskraut – Depression – nicht-interventionelle Studie – Hausarzt – Komplementärmedizin –

Eingereicht am 16.08.2011 – Revision akzeptiert am 02.11.2011

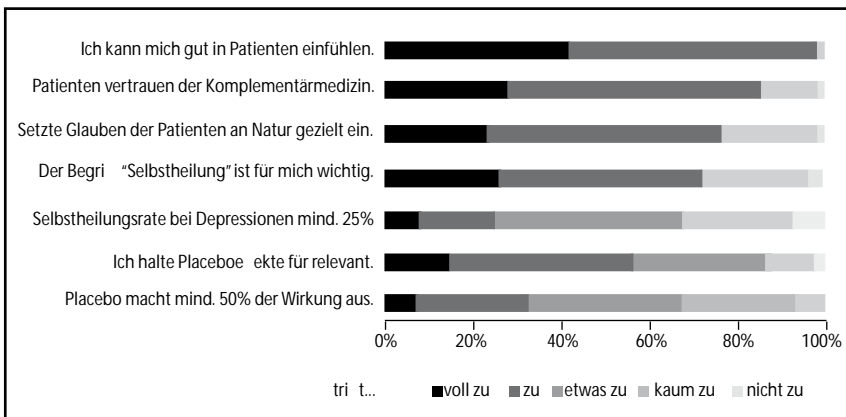


Abb. 1: Einstellungen des Arztes zur Depressionstherapie in der hausärztlichen Praxis (n = 202).

geführt. Die Bedingungen der Depressionstherapie im hausärztlichen Bereich unterscheiden sich allerdings deutlich von denen in psychiatrischen Facharztpraxen oder Kliniken. Hausärzte haben zu den meisten ihrer Patienten eine über längere Zeit aufgebaute Arzt-Patient-Beziehung. Dies hilft ihnen über die Momentaufnahme hinaus Hintergründe, Risiken und Selbstheilungschancen der Erkrankung einzuschätzen. Abwartendes Offenlassen, Gespräche und Verhaltensempfehlungen spielen in diesem Kontext eine bedeutende Rolle, zu der das Arzneimittel bei Bedarf hinzutreten kann. Studien zeigen, dass die Wirkung des Antidepressivums auch davon abhängt, welche Bedeutung Arzt und Patient ihm zumessen [21]. Die Therapieentscheidung fällen Hausarzt und Patient gemeinsam nach Abwägung von Vorgeschichte, Arzneimittelverträglichkeit, eigenen und fremden Ressourcen, körperlichen, psychosozialen sowie weiteren Kriterien [20].

Die vorliegende Praxisforschungsstudie untersucht die Therapie mit und die Verträglichkeit von WS®5570 bei leichten bis mittelschweren Depressionen unter den Bedingungen in der allgemeinärztlichen Praxis. Sie zielt zusätzlich darauf ab, den Stellenwert und die Kriterien für den Einsatz dieses Arzneimittels zu bestimmen und Erfahrungen und Einstellungen von Ärzten zu erheben.

METHODIK

Studiendesign

Die Studie wurde als einarmige, prospektive, nicht interventionelle Prüfung gemäß § 4 (23) AMG geplant und gemäß § 67 (6) AMG der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie dem BfArM angezeigt. Nach den einschlägigen Rechtsnormen [2, 26] erfolgte keine Beeinflussung der ärztlichen Therapieentscheidung, zusätzliche diagnostische oder therapeutische Maßnahmen waren nicht gefordert. Beobachtungsplan, Patienteninformation, Datenerhe-

bungsblätter und Honorarvereinbarung wurden vor Studienbeginn der für den wissenschaftlichen Studienleiter zuständigen Ethikkommission der Landesärztekammer zur Beratung vorgelegt, die keine Bedenken erhob. Die teilnehmenden Hausärzte wurden im Auftrag des Sponsors von einem unabhängigen Forschungsinstitut schriftlich rekrutiert und während der Studie telefonisch betreut. Der Außendienst des Sponsors war zu keinem Zeitpunkt involviert.

Die teilnehmenden Ärzte sollten die ersten fünf aufeinanderfolgenden Patienten dokumentieren, die die Zielkriterien erfüllten, ohne ihr übliches Verhalten bei der Auswahl und Behandlung der Patienten studienbedingt zu ändern. Patienten durften erst auf eine Teilnahme angesprochen werden, nachdem die Therapieentscheidung für das Johanniskrautpräparat getroffen war. Vor Einschluss eines Patienten wurde dieser vom Arzt über die geplante Datenerhebung und -auswertung aufgeklärt, erhielt eine Patienteninformation und erteilte sein schriftliches Einverständnis, das jederzeit zurückgezogen werden konnte.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer leichten oder mittelschweren de-

Tab. 1: Antworten* der Ärzte auf die Frage: „Bei meinen Patienten wird die Heilung in erster Linie gefördert durch?“

Maßnahme	Anzahl
Antidepressiva (incl. Johanniskrautpräparate)	84 (50,6%)
Arzt-Patienten-Kommunikation Gespräche, begleitendes Zuhören, verbale Intervention, Zuwendung	81 (48,8%)
Psychoedukation Beratung zur Lebensstiländerung bzw. Verhaltensanpassung, Stressmanagement, körperliche Aktivität, bessere Selbstfürsorge, Umdenken	34 (20,5%)
Gesprächs-/Psychotherapie durch speziell ausgebildete Ärzte / Psychologen	34 (20,5%)
Andere Naturheilverfahren	13 (7,8%)
Sonstiges	15 (9,0%)

* Freitextangaben von 166 Ärzten (Mehrfachnennungen möglich) wurden zu Kategorien zusammengefasst.

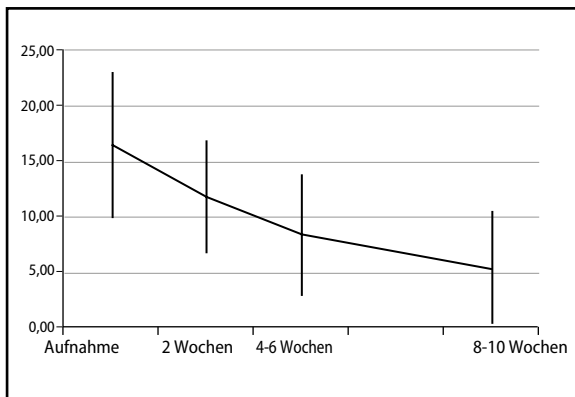


Abb. 2: Verlauf des HAMD-Gesamtscores über die Studiendauer; Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 807).

pressiven Episode nach Einschätzung des Arztes, die bei der Aufnahme mindestens zwei, aber höchstens sechs Wochen andauerte und noch nicht mit einem anderen Antidepressivum behandelt wurde, Volljährigkeit, sprachliche und geistige Verständnisfähigkeit für die Inhalte des Aufklärungsmaterials und der Einverständniserklärung.

Ausschlusskriterien waren Alkoholismus und/oder Drogenkonsum sowie Kontraindikationen gegen die Behandlung mit dem Johanniskrautextrakt.

Behandlung

Die Patienten erhielten, wenn im Einzelfall nicht anders verordnet und dokumentiert, einmal täglich eine Filmtablette mit 600 mg WS®5570. WS®5570 ist ein stabilisierter Trockenextrakt aus Johanniskraut (3–7:1), Auszugsmittel Methanol 80% (V/V) mit einem definierten Gehalt von 3–6% Hyperforin, 0,1–0,3% Hypericin, mindestens 6% Flavonoiden und mindestens 1,5% Rutin.

Untersuchungsparameter

Die Ärzte sollten Gründe für ihre Therapieentscheidung im Einzelfall, demografische und anamnestiche Angaben über die Patienten zu Studienbeginn und den Therapieverlauf sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei zwei bis drei Kontrollbesuchen, nach ca. zwei, vier bis sechs (optional) und acht bis zehn Wochen dokumentieren. Sie erhielten außerdem einen Erhebungsbo-

gen („Arztfragebogen“) zu ihren Einstellungen und persönlichen Erfahrungen mit der Depressionsbehandlung und mit der Komplementärmedizin. Diese wurden anhand von 5er-Likert-Skalen abgefragt, an zwei Stellen konnte Freitext eingefügt werden.

Primärer Parameter für den Therapieerfolg war der Anteil der Patienten, bei denen ein Rückgang des Gesamtscores auf der Hamilton-17-Item-Depressionsskala (HAMD) um mindestens 50% erzielt wurde. Sekundäre Parameter für den Therapieerfolg waren die Remissionsrate (HAMD < 8 bei Studienende), die Beurteilung der Wirksamkeit sowie des Anteils des Johanniskrautextrakts am Therapieerfolg durch den Arzt und die vom Patienten geäußerte Besserung sowie Zufriedenheit.

Primärer Verträglichkeitsparameter war die Abbruchrate aufgrund von UAW. Sekundäre Verträglichkeitsparameter waren Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse mit möglichem Kausalzusammenhang zur Studienmedikation sowie das Arzturteil zur Verträglichkeit.

Auswertung

Die Auswertung erfolgte aufgrund des explorativen Charakters der Studie deskriptiv (SAS 9.1.3.).

Eine erforderliche Fallzahl von 1600 auswertbaren Patienten wurde berechnet, um die Ansprechrate auf die Therapie zum Ende des Beobachtungszeitraums

mit einer Präzision von mindestens 5% zu erfassen. Hierbei wird zugrundegelegt, dass in placebokontrollierten Studien für WS®5570 eine gepoolte Ansprechrate von 54% beschrieben wurde [12]. Als Wirksamkeitskollektiv galten Patienten, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und für die Daten zum primären Wirksamkeitsparameter nach mindestens achtwöchiger Behandlung vorlagen. Fehlende HAMD-Werte wurden mit der LOCF-Methode (Last Observation Carried Forward) ersetzt. Da unerwartet viele Patienten dokumentiert wurden, deren Episode weniger als zwei (n = 266) oder mehr als sechs Wochen (n = 73) andauerte, wurden nachträglich auch die Wirksamkeitsparameter für diese Patienten beschrieben. Das Sicherheitskollektiv umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens einmal den Johanniskrautextrakt einnahmen.

Zum Vergleich des Therapieerfolgs im Praxisalltag mit Resultaten randomisiert-kontrollierter Studien wurden die Ergebnisse dieser Studie mit denen einer randomisiert-kontrollierten Doppelblindstudie mit dem gleichen Medikament verglichen [10]. Dazu wurde ein Teilkollektiv mit Patienten gebildet, die den Einschlusskriterien der Doppelblindstudie entsprachen: Alter 18–65 Jahre, Dauer aktuelle Episode > 2 Wochen und < 1 Jahr, HAMD-Baselinescore 18, Item 1 „Depressive Verstimmung“ 2 oder höher.

Tab. 2: Patientenkollektive

Kollektiv	Patientenzahl	Auswertung
Geplante Rekrutierung	1600	
Dokumentierte Patienten	1300	Sicherheit
Alle Einschlusskriterien erfüllt	807	Wirksamkeit, vorab geplant
Mit Patienten der Doppelblindstudie vergleichbar	257	Vergleich zu Doppelblindstudie
Einschlusskriterium „Dauer der aktuellen Episode“ nicht erfüllt	344	Wirksamkeit, nachträglich

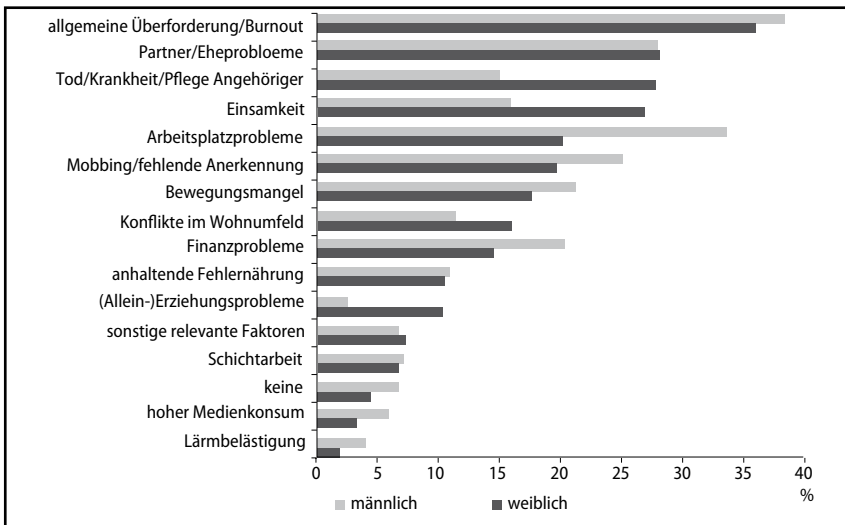


Abb. 3: Psychosoziale Belastungsfaktoren/Begleitumstände in der gegenwärtigen Episode (n = 807).

ERGEBNISSE

Arztfragebogen

An der Studie nahmen 408 Allgemeinmediziner im Zeitraum von Oktober 2009 bis Oktober 2010 teil. 202 (49,5%) füllten den Arztfragebogen aus. Im Mittel praktizierten sie seit 18,2 Jahren. 31% besaßen die Zusatzbezeichnung „Arzt für Naturheilverfahren“.

Über 87% der Ärzte gaben an, pro Woche bei mindestens einem Patienten Johanniskraut einzusetzen, 7% bei mehr als fünf Patienten pro Woche. Andere Naturheilverfahren wurden mit 49,5% bei einem Patienten bzw. 2,5% bei mehr als fünf Patienten deutlich seltener eingesetzt. Die Ärzte schätzten ihre Fähigkeit, sich in Patienten einfühlen zu können, fast ausnahmslos als „gut“ oder „sehr gut“ ein (Abb. 1). Bei ihren Patienten sehen sie großes Vertrauen in die Komplementärmedizin und setzen dies gezielt ein. Selbstheilungsprozessen und Placeboeffekten in der Depressionstherapie gestehen sie einen Stellenwert zu (Abb. 1). Der Anteil der Arzt-Patienten-Kommunikation am Heilungsprozess wurde als sehr hoch angesehen. Nach Meinung der Ärzte tragen Arzt-Patienten-Kommunikation (48,8%) und Pharmakotherapie (50,6%) jeweils etwa zur Hälfte zur Heilung bei Depressionen bei. Weitere

wichtige Faktoren waren mit je 20,5% Psychoedukation und Gesprächs-/Psychotherapie (Tab. 1).

Patientenkollektive

Die teilnehmenden Ärzte dokumentierten 1300 Patienten, die in die Sicherheitsauswertung eingingen. Von diesen erfüllten 493 (38%) nicht alle vorab definierten Einschlusskriterien: In 344 Fällen dauerte die gegenwärtige Episode weniger als zwei oder mehr als sechs Wochen, 87 Patienten wurden weniger als acht Wochen dokumentiert. Damit verblieben für die primäre Wirksamkeitsauswertung 807 Patienten (30,5% männlich, mittleres Alter 54 ± 16 Jahre, Tab. 2). Der mittlere HAMD-Score bei der Erstuntersuchung betrug 16,5 und entsprach damit einem leichten bis mittleren Schweregrad (Abb. 2). Bei 52,6% der Erkrankten handelte es sich um eine Erstmanifestation, bei 41,2% um ein Rezidiv und bei 6,3% um eine Verschlimmerung aus chronischem Zustand. Im Durchschnitt hatte jeder Patient 2,5 Vorepisoden; die gegenwärtige Episode bestand durchschnittlich seit 22 ± 7 Tage. 70% der Patienten hatten anamnestisch bereits andere psychiatrische Diagnosen: am häufigsten Anpassungs- (31%) und Angststörungen (26%). Psychosoziale Belastungsfaktoren unterschieden sich

zum Teil deutlich zwischen den Geschlechtern (Abb. 3).

Therapieverlauf

Die Standarddosis von 1×600 mg WS® 5570 täglich wurde 97,4% der Patienten verordnet; abweichende Dosierungen waren 2×1 Tablette (1,4%), 3×1 Tablette (0,7%) und 3×2 Tabletten (0,1%).

Die Patienten wurden über im Mittel 71 Tage beobachtet, bis zum Studienende beendeten 160 Patienten (12,3%) nach durchschnittlich 58 Tagen die Therapie. In 89 Fällen wurde Besserung der Symptome als Grund angegeben, 73-mal Patientenwunsch, 48-mal zu geringe Wirksamkeit, 8-mal unerwünschte Ereignisse (davon sechs UAW), 6-mal mangelnde Compliance, 16-mal Sonstiges (Mehrfachnennungen möglich).

Ein Therapieerfolg (mind. 50% Abnahme des HAMD) wurde bei 79,3% (95% Konfidenz-Intervall: 76,5%; 82,1%) der Patienten erzielt. Bei 68,4% der Patienten verbesserte sich der HAMD im Sinne einer Remission auf weniger als 8. Der HAMD sank von $16,5 \pm 6,5$ am Aufnahmezeitpunkt auf $5,4 \pm 4,8$ bei Studienende (Abb. 4). Vergleichbare Raten wurden bei Patienten beobachtet, deren aktuelle Episode bei Behandlungsbeginn weniger als zwei oder mehr als sechs Wochen dauerte, als auch bei beiden Geschlechtern (Tab. 3).

In der abschließenden Beurteilung berichteten die Patienten überwiegend über eine sehr gute oder gute Besserung ihrer Beschwerden und über eine hohe Zufriedenheit. Die Ärzte beurteilten Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Regel als sehr gut oder gut (Abb. 5).

In 19,1% der Fälle führten die Ärzte die gesamte Therapiewirkung auf das Präparat zurück, in 47,5% sprachen sie ihm die Hauptwirkung zu. In weiteren 8,4% schätzten sie den Anteil auf etwa die Hälfte der Wirkung und in 18,3% sahen sie darin einen Teil der Wirkung begründet. Bei den Entscheidungsgründen für die Therapie mit dem Johanniskrautextrakt waren die guten Erfahrungen der Ärzte mit der Wirksamkeit mit 75% führend, gefolgt von guter Verträglichkeit (67%).

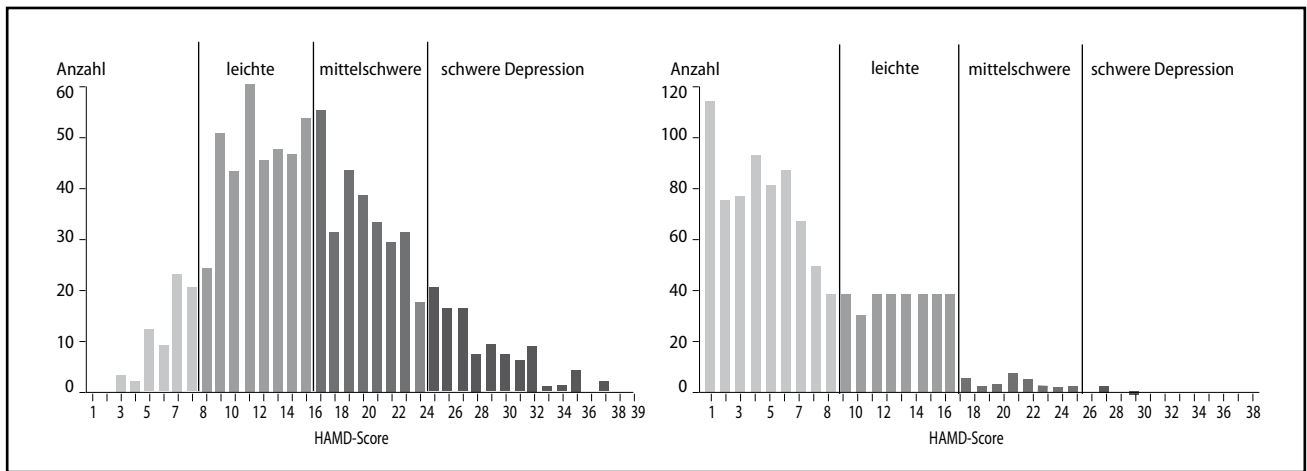


Abb. 4: Verteilung der HAMD-Gesamtscores zu Therapiebeginn (links) und bei der Abschlussvisite (rechts).

Bei 58,4% spielte auch der Patientenwunsch eine Rolle. Nebenwirkungen und Kontraindikationen synthetischer Präparate wurden in 15,2% und die fehlende Wirkung bisheriger Maßnahmen wurde in 10,2% der Fälle als Entscheidungsgrund genannt.

Fast die Hälfte der Patienten (45,8%) nahm den Johanniskrautextrakt als einzige Therapie, 24,9% erhielten zusätzlich Bewegungstherapie/Sport, 18,2% Autogenes Training/Yoga/Entspannungstherapie, 17,2% Psychotherapie und 14,0% psychosoziale Beratung.

Bei 80,5% der Patienten sollte die Therapie zumeist über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden.

Vergleich mit klinischer Doppelblindstudie

In den Vergleich mit der Doppelblindstudie wurden 257 Patienten eingeschlossen. Die Gruppen der beiden Studien waren hinsichtlich Alter, Geschlecht und HAMD-Baseline-Score (Praxisforschungsstudie: 22,9, dreiarimige klinische Studie: 22,8; 22,6; 23,6) vergleichbar. Die Beobachtungsdauer betrug jedoch in der Studie von Kasper et al. [10] 42 Tage mit einem Zwischentermin nach 14 Tagen, in der Praxisforschungsstudie durchschnittlich 71 bzw. 18 Tage.

Die Patienten der Praxisforschungsstudie erzielten in allen vergleichbaren

Wirksamkeitsparametern scheinbar deutlich bessere Ergebnisse als die drei Gruppen der klinischen Studie. Hauptgrund dafür könnte die längere Beobachtungsdauer sein.

Abbildung 6 zeigt eine lineare Transformation der durchschnittlichen HAMD-Scorewerte für die Population aus der Praxisforschungsstudie auf den Tag 42. Sie ergibt für diesen Zeitpunkt einen Rückgang um 10,8, der denen der Verumgruppen aus der Doppelblindstudie (11,6 bzw. 10,8) entspricht.

Verträglichkeit

Im Laufe der Beobachtungsphase wurden neun UAW bei sieben Patienten gemeldet, von denen sechs Patienten die Therapie daraufhin abbrachen (Tab. 4). Die Rate lag bei 0,46%. Schwere oder schwerwiegende UAW wurden nicht berichtet.

Tab. 3: Subgruppenanalyse von Therapieerfolg (Reduktion HAMD > 50%) und Remissionsrate (HAMD Rückgang auf < 8) nach Dauer der depressiven Episode und Geschlecht

Kriterium	Subgruppe	N	% Therapieerfolg	N*	% Remission
Dauer der Episode	< 2 Wochen	266	81,6	234	75,2
	2–6 Wochen	807	79,3	757	72,9
	> 6 Wochen	73	76,7	62	64,5
Geschlecht	Männer	245	80,8	229	70,2
	Frauen	559	78,7	526	67,6

*Patienten mit HAMD-Ausgangswerten < 8 wurden nicht berücksichtigt.

DISKUSSION

Wirksamkeit und therapeutische Bedeutung

Die hausärztliche Behandlung leichter bis mittelschwerer Depression mit WS® 5570 erwies sich mit einer Besserungsrate von 79,3%, einer Remissionsrate von 68,4% und einem Rückgang des HAMD um 76,8% als so effektiv wie die Behandlung im psychiatrischen bzw. Kliniksetting (hier im Mittel eine Besserungsrate von 54% [12]). Nur neun Patienten berichteten leichte bis mäßige UAW. Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen nicht interventionellen Studien mit Johanniskrautextrakten berichtet [17, 25]. Ergänzend zu den Wirksamkeits- und Sicherheitsparametern wurden in der vorliegenden Studie Einstellungen und Erfahrungen der Ärzte abgefragt. Bei ihren Patienten sehen die Ärzte großes

Vertrauen in die Komplementärmedizin und nutzen dies gezielt. Selbstheilungsprozessen und Placeboeffekten in der Depressionstherapie gestehen sie einen nicht unbeträchtlichen Stellenwert zu. Der Anteil der Arzt-Patienten-Kommunikation am Heilungsprozess wurde als sehr hoch angesehen. Weitere therapeutisch relevante Faktoren neben chemischen und pflanzlichen Antidepressiva sind für die Ärzte Psychoedukation und Gesprächs-/Psychotherapie. Kontrovers waren die Fragebogenbeiträge zum Thema Placebo. Die außerordentliche Heterogenität der Antworten könnte ein Hinweis auf die Problematik des Begriffs an sich sein. Neueste Ergebnisse aus der Placeboforschung weisen darauf hin, dass dem Placeboeffekt ver-

schiedene neurobiologische Mechanismen verknüpft mit Erwartungen und Konditionierungsvorgängen zugrunde liegen [1].

Oft begegnet man Äußerungen in dem Sinne, dass Depressionen von Hausärzten zu selten erkannt und behandelt würden [8, 28]. Ein Fehler solcher Betrachtungen der hausärztlichen Wirklichkeit ist, dass Momentaufnahmen in einem Praxisgeschehen keine Auskunft darüber geben, ob ein länger anhaltender und damit ernsterer depressiver Zustand vorliegt. Eine weitere Fehlannahme ist, dass mit dem Stellen der Diagnose „Depression“ und der resultierenden Pharmakotherapie möglichst allen aktuell depressiven Patienten automatisch genutzt sei. Ein solcher Nutzen ist nicht belegt [5, 7].

Johanniskrautpräparate sind ein fester Bestandteil der primärärztlichen Therapie. Ihre Überlegenheit gegenüber Placebo und ihre Ebenbürtigkeit mit synthetischen Antidepressiva bei der Behandlung leichter bis mittelschwerer depressiver Störungen wurden in zahlreichen klinischen Doppelblindstudien demonstriert [18, 22]. Der quantitative Vergleich einer Subgruppe dieser Studie mit den Ergebnissen der randomisierten klinischen Doppelblindstudie [10], in der das gleiche Präparat in gleicher Dosierung angewendet worden war, ergab eine praktisch gleiche Wirksamkeit im hausärztlichen Setting wie im Rahmen eines randomisiert-kontrollierten Designs, bei dem die Behandlung mittelschwerer Depressionen von Psychiatern durchgeführt worden war. WS®5570 war dabei statistisch signifikant besser als Placebo. Die in der Praxisforschungsstudie verwendete Dosierung des Johanniskrautextrakts war vergleichbar wirksam wie eine höhere Tagesdosis bei Kasper et al. [10] und scheint für einen Großteil der Patienten auszureichen; in der vorliegenden Praxisforschungsstudie wichen 97% nicht von der empfohlenen Dosis ab. Die langjährige Arzt-Patient-Beziehung im hausärztlichen Setting mag zu einer besseren Vorauswahl der Patienten durch eine genauere Kenntnis des Persönlichkeits- und psychosozialen Profils beitragen.

Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten waren mit einem Altersgipfel bei 54 Jahren und 70% Frauen typisch für Depressionsstudien. Psychosoziale Belastungsfaktoren, die das Krankheitsgeschehen auslösen oder beeinflussen können, waren bei Männern und Frauen entsprechend den teilweise noch traditionellen Geschlechterrollen unterschiedlich häufig. Trotzdem gab es keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede im Therapieerfolg. Dies bestätigt die Befunde früherer Untersuchungen [6, 16] und zeigt, dass Johanniskrautextrakt bei Frauen und Männern gleichermaßen eingesetzt werden kann.

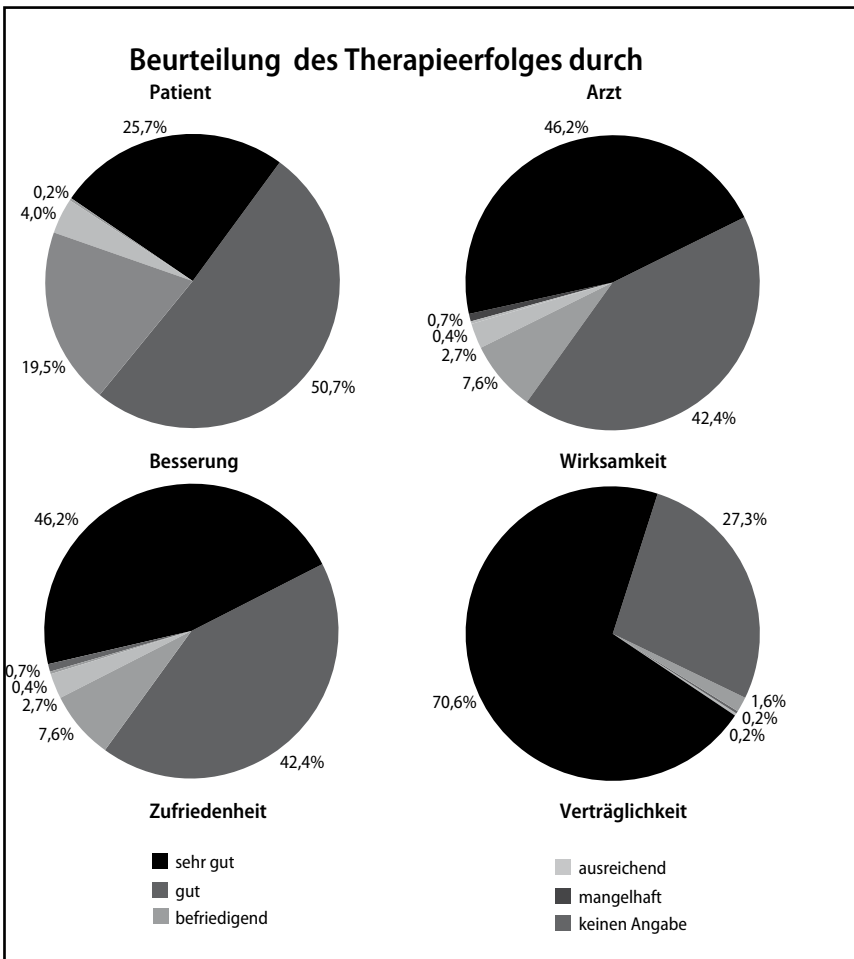


Abb. 5: Abschließende Beurteilung des Therapieerfolges (n = 807).

Dies wirft die Frage nach Bedeutung und Funktionsweise des Arzneimittels in diesem konkreten therapeutischen Umfeld auf. Die gute Kenntnis des Arztes seiner Patienten, das zwischen beiden bestehende Vertrauensverhältnis, das hohe Vertrauen der Patienten in die Naturmedizin und die Bereitschaft vieler Ärzte, diese positive Erwartung des Patienten gezielt für die Therapie zu nutzen, lassen eine starke psychodynamische Komponente am Erfolg erwarten.

Kirsch et al. [14] kamen zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Antidepressiva bei leichten und mittelgradigen Depressionen kaum besser als Placebo und nur bei schweren Depressionen Placebo wirklich überlegen sei. Bereits 1998 waren sie zu der Einschätzung gekommen, dass der Placeboeffekt ca. 50% der Besserung unter einer Antidepressiva-Therapie ausmache, weitere 25% entsprächen der natürlichen Tendenz von Depressionen zur Besserung [13]. Rief et al. [21] kamen in einer Metaanalyse von 96 Depressionsstudien auf einen Anteil des Placeboeffektes von 68%. Auch bei der Verwendung von Johanniskrautextrakt ist von einem durchaus erwünschten Placeboeffekt auszugehen. Dennoch sahen die Ärzte bei der Beurteilung des Therapieerfolgs in der vorliegenden Studie etwa die Hälfte der Wirkung beim Arzneimittel, 20% vermuteten darin sogar die einzige Erklärung für die Besserung. Ein Hauptgrund für die Auswahl des Medikamentes waren die guten Erfahrungen aus der Vergangenheit, und bei immerhin einem Fünftel der Rezidivfälle die Tatsache, dass eine andere Therapie in der Vergangenheit erfolglos geblieben war.

Für die Ärzte stellt das Johanniskrautpräparat also kein Edelplacebo dar, sondern eine wissenschaftlich belegte und aus eigener Erfahrung wirksame Therapieoption. Diese Gewissheit kann sich wiederum in erwünschter Weise auf die Überzeugungskraft im Patientengespräch und eine Stärkung der psychodynamischen Komponente auswirken. Sicherlich sind hierbei die Gefahren ei-

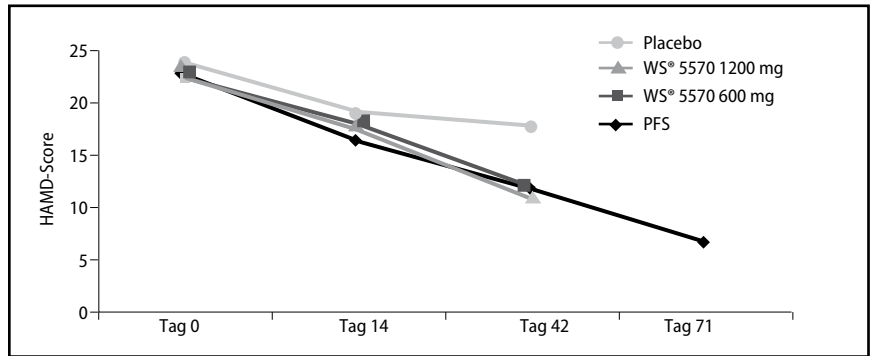


Abb. 6: Vergleich des HAMD-Verlaufs zwischen der klinischen Doppelblindstudie von Kasper et al. [10] (n = 119, 124 und 81) und dem Vergleichskollektiv der Praxisforschungsstudie (PFS, n = 257).

Tab. 4: Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW); m: männlich, w: weiblich

Art der UAW (Geschlecht), jeweils n = 1	Intensität	Kausalität	Abbruch?
Allergische Hautreaktion (m)	leicht	möglich	ja
Schwellung der Nasenschleimhaut (m)	leicht	unwahrsch.	ja
Hitzewallungen (m)	mäßig	unwahrsch.	ja
Hautausschlag (m)	mäßig	möglich	ja
Lichtempfindlichkeit (m)	mäßig	möglich	ja
Unerwartete Regelblutung (w)	mäßig	unwahrsch.	nein
Diarrhö (w)	mäßig	unwahrsch.	ja
Obstipation (m)	mäßig	unwahrsch.	ja
Hautrötung (w)	mäßig	möglich	ja

ner Medikalisierung sorgfältig abzuwägen, was insbesondere vom Hausarzt, der den Patienten im optimalen Falle lange und gut kennt, geleistet werden kann. In diesem Zusammenhang sind mögliche Nebenwirkungen und die Verträglichkeit ein wichtiges Kriterium. Häufig wirken Beipackzettel und spürbare Nebenwirkungen von chemisch-synthetischen Präparaten als Nocebo. Die als wichtiger Grund für die Therapieentscheidung angeführte gute Verträglichkeit von Johanniskraut ließ sich auch in dieser Studie bei systematischer Dokumentation bestätigen: 98% der Ärzte beurteilten sie mit „sehr gut“ oder „gut“. Die Abbruchrate aufgrund von UAW war mit 0,46% sehr gering.

Stärken und Schwächen

Die berechnete Fallzahl von 1600 auswertbaren Patienten wurde mit 807 bei weitem nicht erreicht. Von 1151 Patienten des Wirksamkeitskollektivs plus der Subgruppenanalyse verzeichneten 918 (79,8%) einen Therapieerfolg, das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall für den Therapieerfolg beträgt somit [77,44%; 82,08%]. Die Weite des Konfidenzintervalls liegt mit 4,64% unter den angestrebten 5%, d. h. trotz der relativ deutlichen Unterschreitung der geplanten Fallzahl wurde eine hinreichend präzise Abschätzung der Ansprechrate erreicht. Die Ursache dafür liegt in der wegen der Länge der Beobachtung erheblich höheren Erfolgsrate (79,8%) im

Vergleich zu der für die Fallzahlplanung angenommenen Rate von 54%. Aufgrund der Selektion von Therapeuten mit einem großen Vertrauen in die Komplementärmedizin (s. Ergebnisteil) ist von einem Beobachtungsbias der Ärzte zugunsten einer guten Wirkung auszugehen. Ziel der Arbeit war, die Versorgungsphilosophie der Ärzte, die Johanniskraut in erster Linie einsetzen, näher zu ergründen. Dies sind in erster Linie naturheilkundlich arbeitende Ärzte, wodurch die Ergebnisse nicht auf alle Hausärzte übertragbar sind.

Fazit

Für die Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen schätzen berufserfahrene naturheilkundlich arbeitende Hausärzte den Johanniskrautextrakt WS®5570 (1 × 600 mg/Tag) als gut verträgliche Therapiekomponente, dem sie die Hälfte des Behandlungserfolgs zuschreiben. Kausale Schlüsse lassen sich aufgrund des Studiendesigns zwar nicht ziehen, aber in der vorliegenden, im hausärztlichen Setting durchgeführten nicht interventionellen Studie zeigen sich bei guter Power Wirksamkeitsergebnisse, die denen in kontrollierten, fachärztlichen Studien ebenbürtig sind bei insgesamt sehr wenigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Damit stellt Johanniskrautextrakt WS®5570 eine im hausärztlichen Setting sinnvoll einsetzbare Therapiemöglichkeit bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Depression dar. Kontexteffekte, die über die reine Arzneimittelwirkung hinausgehen, stellen wichtige Einflussfaktoren dar und sollten im Rahmen der Versorgung mit bedacht und genutzt werden.

Use of St. John's Wort for depression in primary care – a non-interventional study

Background: Mild to moderate depression is frequently treated by general practitioners in Germany, quite often with St. John's Wort preparations. In contrast, controlled clinical trials were usually performed in psychiatric specialist centers or hospitals.

Methods: In this one-armed, prospective non-interventional study 408 general practitioners documented 1300 patients with mild or moderate depression, which received 600 mg St. John's Wort extract WS®

5570 once daily. The observation period was 8 to 10 weeks. Therapeutic effect and tolerability of WS® 5570 were investigated. Additionally, doctors were asked for their experiences with and attitudes to depression therapy and complementary medicine, reasons for administration of St. John's Wort and its contribution to treatment success.

Results: 807 patients, who were included in the analysis corresponding to the protocol, had rates for successful treatment (> 50% decrease of the Hamilton 17-item depression scale [HAMD]) 79,3%, respectively for remission 68,4%. Six patients (0.46%) dropped out for adverse drug reactions. For comparison with the results of an earlier controlled clinical study (WS® 5570 600 mg/d vs. 1200 mg/d vs. placebo), which was conducted mainly by medical specialists, 257 patients complying with the inclusion criteria of the controlled study were analysed. HAMD-scores at entry (22.9) and improvement after 2 (–6.6) and 6 weeks (–10.8) were very similar to those reported in the controlled clinical trial. 202 evaluable questionnaires completed by 408 doctors were available. Doctors regarded self-healing and placebo effects as important therapeutic factors; however, in 75% of the cases they assigned at least 50% of treatment success to the St. John's Wort preparation, and in 19% it was regarded as the only reason for improvement.

Conclusions: General practitioners consider St. John's Wort extract WS® 5570 a well tolerable therapeutic instrument contributing more than 50% to total treatment effect. Causal conclusions to the efficacy of WS® 5570 cannot be drawn in this study because of the non-interventional design. Efficacy of treatment of mild to moderate depression in primary care is comparable to findings in specialist-based controlled clinical studies.

Key words: St. John's Wort – Depression – Non-interventional study – General practitioner – Complementary medicine

LITERATUR

- Benedetti, F., Carlino, E., Pollo, A.: How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology* 36 (2011), 339–354.
- BfArM und PEI: Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 7. Juli 2010. http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/1_vorDerZul/klinPr/nichtInterventPruef/nichtInterventPruef-home.html.
- Bundesärztekammer: Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer „Placebo in der Medizin“. *Dtsch. Ärztebl.* 107 (2010), A1417–A1421.
- Donner-Banzhoff, N.: Die Zukunft der Primärvorsorgung. *Z. Allg. Med.* 85 (2009), 234–239.
- Gilbody, S., Sheldon, T., Wessely, S.: Should we screen for depression? *Br. Med. J.* 332 (2006), 1027–1030, doi:10.1136/bmj.332.7548.1027
- Grube, B., Grünwald, J., Walper, A., Hopfenmüller, W.: Johanniskraut bei leichten temporären Verstimmungen. *Natura Med.* 11 (1996), 21–27.
- Hensler, S., Engesser, P., Kaduszkiewicz, H.: Screening bei der hausärztlichen Versorgung der chronischen Erkrankungen Depression, pAVK und Demenz. *Z. Allg. Med.* 82 (2006), 199–204.
- Jacobi, F., Wittchen, H. U., Holting, C., et al.: Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol. Med.* 34 (2004), 597–611.
- Joos, S., Musselmann, B., Szecsenyi, J.: Integration of complementary and alternative medicine into family practices in Germany: results of a national survey. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2009; doi: 10.1093/ecam/nep019.
- Kasper, S., Angheliescu, I., Szegedi, A., Dienel, A., Kieser, M.: Superior efficacy of St. John's wort extract WS (R) 5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial. *BMC Med.* 4 (2006), 14–27.
- Kasper, S., Volz, H. P., Möller, H. J., Dienel, 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.* 18 (2008), 803–813.
- Kieser, M., Szegedi, A.: Predicting stable treatment response in patients with major depression treated with Hypericum Extract WS® 5570/5572. *Pharmacopsychiatry* 38 (2005), 194–200.
- Kirsch, I., Sapirstein, G.: Listening to prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment* 1998; 1, Article 0002a. <http://journals.apa.org/prevention/volume1/pre0010002a.html>
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., Johnson, B. T.: Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PLoS Med.* 5 (2008), e45. Doi: 10.1371/journal.pmed.0050045
- Lecrubier, Y., Clerc, G., Didi, R., Kieser, M.: Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry* 159 (2002), 1361–1366.
- Lemmer, W., von den Driesch, V., Klieser, E.: Johanniskraut-Spezialextrakt WS 5572 bei leichter bis mittelschwerer Depression. *Fortschr. Med.* 117 (1999), 143–154.
- Linde, K., Knüppel, L.: Large-scale observational studies of hypericum extracts in patients with depressive disorders – a systematic review. *Phytomedicine* 12 (2005b), 148–157.
- Linde, K., Berner, M. M., Kriston, L.: St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD000448.
- Macinko, J., Starfield, B., Shi, L.: The contribution of primary care systems to health outcomes within Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) countries, 1970–1998. *Health Serv. Res.* 38 (2003), 831–865.
- Musselmann, B., Szecsenyi, J., Joos, S.: Komplementärmedizin in der Praxis – der diagnostisch-therapeutische Prozess aus Sicht von Hausärzten (eine qualitative Studie). *Forsch. Komplementmed.* 16 (2009), 392–399.
- Rief, W., Nestoriuc, Y., Weiss, S., Welzel, E., Barsky, A. J., Hofmann, S. G.: Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J. Affect. Disord.* 118 (2009), 1–8.
- Röder, C., Schaefer, M., Leucht, S.: Meta-Analyse zu Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung der leichten und mittelschweren Depression mit Johanniskraut. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 72 (2004), 330–343.
- S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression, Langfassung November 2009 Vers. 1.0; <http://leitlinien.net/>
- Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2010, Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare.* Springer, Heidelberg 2010.

25. Seelinger, G.: Beeinflussung spezifischer Symptome der Depression durch Hypericum-Extrakt LI 160 in nicht interventionellen Studien mit etwa 20000 Patienten. ZPT Zeitschr. Phytother. 30 (2009), 296–302.

26. Sickmüller, B., Breitkopf, S.: „Points to Consider“ zu Anwendungsbeobachtungen. Pharm. Ind. 71 (2009), 1–6.

27. Szegedi, A., Kohlen, R., Dienel, A., Kieser, M.: 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. Br. Med. J. 330 (2005), 503–507.

28. Wittchen, H. U., Pittrow, D.: Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. Hum. Psychopharmacol. 17 (2002), 1–11.

29. ZI-ADT-Panel Nordrhein, I-IV 2004: ZENTRALINSTITUT für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland – Stiftung der Kassenärztlichen Vereinigungen der Bundesländer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, Herbert-Lewin-Platz 2 (Wegelystr.) – 10623 Berlin.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde von der Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG finanziert, die Research & Public Relations (R&P), Burscheid mit der Studiendurchführung und Auswertung beauftragte.

B. Musselmann erhielt ein Honorar für die wissenschaftliche Leitung und Veröffentlichung der Studie. R. Rychlik ist Gründer von R&P, M. Burkart ist Mitarbeiter der Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG.

Für die Verfasser:

Dr. med. Berthold Musselmann
Abteilung Allgemeinmedizin &
Versorgungsforschung des
Universitätsklinikums Heidelberg
Voßstraße 2, D-69115 Heidelberg

Praxis:

Hauptstraße 120, D-69168 Wiesloch

Tel. : +49 (0) 621-56-6263 oder

+49 (0) 6222-81236

Fax: +49 (0) 6221-56-1972

E-Mail: dr.musselmann@t-online.de