



Foto: pololia - stock.adobe.com

REPORT

Paradigmenwechsel in der antidepressiven Therapie

In den letzten Jahren rückte zunehmend ein neues Verständnis des Wirkmechanismus von Johanniskraut in den Fokus. Vor allem der Einfluss auf Nervenzellmembranen scheint für die Wirksamkeit bedeutsam zu sein. Ebenfalls im Fokus steht nach wie vor das erhöhte pharmakokinetische Interaktionspotenzial von Johanniskrautpräparaten [1-3]. Der Inhaltsstoff Hyperforin wurde mittlerweile als Verursacher pharmakokinetischer Wechselwirkungen identifiziert. Daher könnte es sinnvoll sein, bevorzugt hyperforinarme Johanniskrautpräparate einzusetzen [3].

JOHANNISKRAUT-PRÄPARATE: AUF GERINGEN HYPERFORIN- GEHALT ACHTEN

Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die Wirkung des Johanniskrautextraktes nicht nur durch eine Neurotransmitter-Wiederaufnahmehemmung, sondern zusätzlich auch durch eine Normalisierung der Membranfluidität zustande kommen könnte [6]. Hyperforin, einer der Inhaltsstoffe des Johanniskrauts, galt bisher als mitverantwortlich für die antidepressive Wirkung von Johanniskrautextrakten. Es konnte gezeigt werden, dass Hyperforin jedoch die Verstoffwechslung einiger Arzneimittel beeinflusst und daher eine wichtige Rolle bei pharmakokinetischen Wechselwirkungen spielt. Hyperforin induziert Cytochrom-P450-Enzyme wie z. B. CYP3A4 und CYP2C9 sowie Transporterproteine wie das P-Glycoprotein und ist somit die Ursache für das hohe Interaktionspotenzial von Johanniskrautpräparaten [14]. Bei der Anwendung und Verschreibung von Johanniskrautpräparaten empfiehlt es sich daher, auf einen niedrigen Hyperforingehalt zu achten, um das Risiko von pharmakokinetischen Interaktionen zu minimieren. Damit kann die Arzneimittelsicherheit für den Patienten deutlich erhöht werden.

„In der Depressionsforschung hat ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Nicht nur der Neurotransmittermangel im synaptischen Spalt, sondern Signalkaskaden, die die Neurogenese im Cortex und im Hippocampus hemmen, sowie Veränderungen der Neuroplastizität stehen heute im Zentrum des Verständnisses davon, wie depressive Störungen entstehen und wie man diese adäquat therapieren kann“, erklärte Prof. Dr. med. Carsten Culmsee, Universität, Marburg.

Untersuchungen zeigen, dass chronischer Stress, der als eine der Hauptursachen für die Entstehung von depressiven Episoden angesehen wird, die Eigenschaften der Nervenzellmembranen beeinflusst. Das bei chronischem Stress vermehrt ausgeschüttete Cortisol verändert die Fluidität der Zellmembranen negativ und beeinträchtigt so die Neuroplastizität. Das wiederum begünstigt die Entwicklung depressiver Episoden [4, 5].

Normalisierung der Membranfluidität

Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich ein potenzielles Ziel für die antidepressive Behandlung, nämlich die Wiederherstellung der normalen Membranzusammensetzung und der normalen Membranfluidität. Nachweislich beeinflusst wird die Membranfluidität durch

den Johanniskrautextrakt Ze 117 (remotiv®). In einer In-vitro-Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die durch Cortisol induzierte Steigerung der Membranfluidität durch die Gabe von Ze 117 normalisiert wird. Dabei zeigte sich ein deutlicher dosisabhängiger Effekt [6]. „Gestresste Membranen werden durch den Johanniskrautextrakt Ze 117 normalisiert“, fasst Prof. Dr. Hanns Häberlein, Universität Bonn, zusammen.

„Gestresste
Membranen können
durch Ze 117
normalisiert
werden“

Prof. Dr. med.
Hanns Häberlein, Bonn

Deutlich wurde in der In-vitro-Studie außerdem, dass Johanniskrautpräparate sich deutlich im

Wirkmechanismus von chemisch-synthetischen Antidepressiva unterscheiden. Letztere erzielten in der Studie keine oder nur geringe Effekte auf die Membranfluidität [6].

Nachgewiesene antidepressive Wirksamkeit

Ze 117 hat das Potenzial, als Dauermedikation depressive Episoden wirksam zu lindern. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ze 117 im Vergleich zu Placebo und synthetischen Antidepressiva belegen mehrere Studien [7-10]. Gleichzeitig zeichnet sich Ze 117 durch ein äußerst geringes pharmakokinetisches Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten aus [1-3]. Verantwortlich für Interaktionen ist Hyperforin (siehe Kasten).

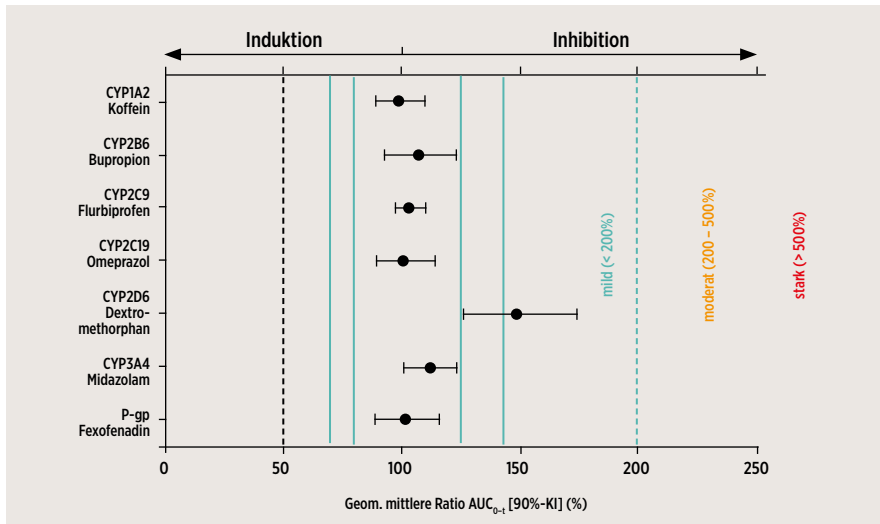


Abb. 1: Der Johanniskrautextrakt Ze 117 führte zu keiner Induktion von CYP450-Enzymen oder dem P-Glykoprotein-Transporter [3].

Ze 117 weist den niedrigsten Hyperforingehalt aller zugelassenen Johanniskrautextrakte auf.

Hyperforinärmer Johanniskrautextrakt ohne pharmakokinetische Interaktionen

In der aktuellen klinischen Studie konnte nun umfassend gezeigt werden, dass keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Ze 117 auftreten (Abb. 1) [3]. Dabei wurde das Interaktionspotenzial von Ze 117 mit Enzymen des Cytochrom-P450-Systems und dem P-Glykoprotein-Transporter (P-gp) anhand von Modellsubstraten (Geneva-Cocktail) an 20 gesunden Erwachsenen untersucht. Der validierte Geneva-Cocktail beinhaltet insgesamt sieben verschiedene, häufig eingesetzte Wirkstoffe (u. a. Midazolam, Omeprazol oder Fexofenadin), für deren Verstoffwechslung bzw. Transport das CYP-System bzw. P-gp maßgeblich sind [3]. In andere Studien wurden weder mit oralen Kontrazeptiva noch mit dem Herzglykosid Digoxin Interaktionen beobachtet [1, 2].

Somit weist Ze 117 einen Vorteil gegenüber hyperforinreichen Johanniskrautpräparaten

hinsichtlich der Anwendungssicherheit auf.

„In die Praxis übersetzt heißt das, dass die gute antidepressive Wirksamkeit des Johanniskrauts nicht mehr mit einem erhöhten Interaktionsrisiko erkauft werden muss“, so Prof. Dr. Dr. Martin Keck, Vorstandsvorsitzender des Münchner Bündnis

„Die gute antidepressive Wirksamkeit des Johanniskrauts muss nicht mehr mit einem erhöhten Interaktionsrisiko erkauft werden“

Prof. Dr. Dr. Martin Keck, Gailingen

gegen Depression und Chefarzt Schmieder Kliniken Gailingen.

Sicher und verträglich auch in der Langzeittherapie

Für eine langfristige antidepressive Wirkung sollten Johanniskrautpräparate als Langzeitbehandlung verabreicht werden. Aus diesem Grund sind neben der Wirksamkeit auch die Arzneimittelsicherheit, eine gute Verträglichkeit und ein geringes Risiko für pharmakokinetische Wechselwirkungen wichtig.

„Unabhängig davon, welche Medikamente ein Patient erhält, sollte man bei der Auswahl eines Johanniskrautpräparats immer sicher gehen, dass keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten sind“, bestätigt Prof. Häberlein.

„Viele durch Hyperforin verursachte pharmakokinetische Interaktionen sind klinisch rele-

vant, es kommt zu Konzentrationsreduktionen von Arzneimitteln, die einschneidende Auswirkungen auf deren Wirksamkeit haben“, erklärt Prof. Dr. med. Stephan Krähenbühl, Basel. Einige Substanzen sind bei täglicher Einnahme von Johanniskrautextrakten mit einem Hyperforingehalt von mehr als 1 mg laut Europäischer Arzneimittelagentur (EMA) sogar kontraindiziert [11]. Bei einer täglichen Einnahme von bis zu 1 mg Hyperforin sind dagegen keine klinisch relevanten Interaktionen zu erwarten, urteilt die EMA [11, 12].

Überlegenes Nutzen-Risiko-Profil

Ze 117 zeichnet sich somit durch ein überlegenes Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu anderen Hypericum-Präparaten aus [13]. **Die-ser Ansicht ist auch Prof. Keck: „Da depressive Patienten in der Regel mehrere Medikamente einnehmen, sind Präparate mit hyperforinarmen Johanniskrautextrakten wie Ze 117 die Zukunft. Denn die Patienten können aufgrund dessen geringen pharmakokinetischen Interaktions- bzw. Wechselwirkungspotenzials von diesem Johanniskrautextrakt profitieren.“**

Literatur

- Müller SC et al. Clin Pharmacol Ther 2004;75(6):546-57
- Will-Shahab L. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(3):287-94
- Zahner C et al. Clin Pharmacol Ther 2019;106(2):432-40
- Liu et al. SSM Popul Health 2016;2:531-5
- Otoki et al. Lipids 2017;52(6):559-71
- Keksel N et al. Phytomedicine 2019;54:66-76
- Schrader E et al. Human Psychopharmacol 1998;13:163-9
- Schrader E et al. Int Clin Psychopharmacol 2000;15(2):61-8
- Woelk H et al. BMJ 2000;321(7260):536-9
- Brattström et al. Phytomedicine 2009;16(4):277-83
- EMA/HMPC. Assessment report on Hypericum perforatum L., herba, 2018
- EMA/PRAC. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC PSUR assessment report. Active substance(s): hypericum perforatum L, herba, 2018
- Nicolussi et al. Br J Pharmacol. 2020;177(6):1212-26
- Hänsel, Sticher. Pharmakognosie Phytopharmazie 2010, 9. Auflage

Impressum

Report in „Der Hausarzt“ 20/2020.
Bericht: Dr. Judith Neumaier Vi.S.d.P.: Dr. Monika von Berg,
Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Inhalte

Mit freundlicher Unterstützung von **zeller**