



**Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie**

Universitätsklinikum Ulm

Phytopharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie: Johanniskraut als Antidepressivum

Rostock 30.09.2011

Michael Kölch





Kinder- und Jugend- psychiatrie / Psychotherapie

Universitätsklinikum Ulm

Forschungsförderung:

BMBF

BMFFSJ

Schweizer Bundesamt für Justiz

Eli Lilly International Foundation

Boehringer Ingelheim

Europäische Akademie

Mitarbeit in klinischen Studien

Eli Lilly

Astra Zeneca

Janssen-Cilag

Reisebeihilfen/Vortragshonorare:

Janssen-Cilag

Universität Rostock

DGKJPP

UCB

diverse gemeinnützige

Organisationen

Keine Aktien, keine Beteiligungen an
Pharmafirmen





Übersicht

- Generelle Aspekte Depression
- Generelle Aspekte Phytopharma
- Was nehmen Kinder und Jugendliche ein?
- Johanniskraut als Substanz
- Wie ist die Evidenz für Johanniskraut?
- Für wen sind Phytopharmaka evt. geeignet?



Depression: Krankheitsmechanismen und postulierte Wirkung von AD I

- Für depressive Erkrankungen wurden bisher verschiedene Ursachen bzw. verantwortliche Faktoren diskutiert.
- Akuter Mechanismus AD: Wiederaufnahme-Hemmung Serotonin/Norepinephrin und Monoaminoxidase-Hemmung
- Dysregulation im System des Stresshormongleichgewichts, möglicherweise stellt eine Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen- Nebennieren- Achse (HPA- Achse) einen relevanten pathogenetischen Faktor dar (Holsboer et al. 2000, Ising et al. 2007).
- Normalisierung und Stabilisierung der HPA- Achsen Aktivität eine notwendige Voraussetzung, um im Rahmen einer antidepressiven Pharmakotherapie eine ausreichende Wirkung (Response) zu erzielen (Holsboer u. Barden 1996).



Depression: Krankheitsmechanismen und postulierte Wirkung von AD

- Mögliche Wirkungsweise der AD könnte hierbei die Beeinflussung des Stresshormongleichgewichts über den Glukokortikoidrezeptor darstellen, durch die es möglich wird, die Funktion des negativen Rückkopplungsmechanismus der HPA- Achse wiederherzustellen (Pariante et al. 2001).
- Montkowski et al. (Studie mit Hilfe von transgenen Mäusen): eine Störung der Funktion des Glukokortikoidrezeptors kann auf genetischer Ebene durch eine Therapie mit Antidepressiva behoben werden. Das positive Ergebnis zeichnete sich in diesem Fall durch eine Normalisierung des Verhaltens der Mäuse, sowie durch eine Restabilisierung des Gleichgewichts innerhalb des neuroendokrinen Systems aus (Montkowski et al. 1995).
- AD Effekt „in vitro“: Steigerung der mRNA- Spiegel der Glukokortikoidrezeptoren. Dieses Phänomen wurde bereits in neuronalen Zellen (Pepin et al. 1989), Fibroblasten (Pepin et al. 1992) sowie in peripheren Blutzellen beobachtet (Vedder et al. 1999).



Definition Phytopharmaka

- Phyton: Pflanze → Phytopharmakon:
Arzneimittel mit Bestandteilen ausschließlich pflanzlicher Herkunft
- meist: Vielstoffgemische mit zahlreichen Inhaltsstoffen
- häufig schwierig, die wirksamen Bestandteile zu identifizieren
- Extrakt stellt das „Arzneimittel“ dar



Phytopharmaka

Unterscheidung geläufig in:

Rationale Phytopharmaka:

Wirksamkeit mit naturwissenschaftlichen Methoden nachgewiesen, d.h. vor allem mit randomisierten, placebokontrollierten Studien. Es handelt sich meist um Monoextraktpräparate, die auf bestimmte Inhaltsstoffe standardisiert sind.

Traditionelle Phytopharmaka:

Basiert vor allem auf Erfahrungswissen oder bestimmten Vorstellungen oder Postulaten.



Phytopharmaka

Gruppen nach ATC:

- Pflanzliche Zubereitungen erhalten soweit möglich eigene ATC-Codes, die auf der 4. Ebene mit dem Buchstaben P gekennzeichnet sind. Bsp.:

Klassifikation pflanzlicher Zubereitungen

- ATC-Codes ATC-Bedeutung
- G04B Andere Urologika, inkl. Spasmolytika
- G04B P Pflanzliche Urologika

Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2009

- Typische Vertreter:
Johanniskraut, Baldrian, Ginko....
- Zubereitungsformen:
Fertigarzneimittel: Tabletten, Kapseln, Saft; Tee, Pflanzenextrakte, Tinkturen
- Probleme:
Lösungsformen (Alkohol), Interaktionen, „heimliche“ Medikation





Beispiel: der Buchstabe „G“

- [Galgant](#)
- [Gänsefingerkraut](#)
- [Gartenbohne](#)
- [Gebräuchlicher Honigklee](#)
- [Gelber Hohlzahn](#)
- [Gelbwurzel](#)
- [Gelsemium](#)
- [Gemeiner Beifuss](#)
- [Gemeiner Bocksdorn](#)
- [Geissraute](#)
- [Geranium](#)
- [Gewürnelkenbaum](#)
- [Ginkgo](#)
- [Ginseng](#)
- [Göttersalbei](#)
- [Goji](#)
- [Goldmelisse](#)
- [Goldmohn](#)
- [Goldregen](#)
- [Goldrute](#)
- [Granatapfel](#)
- [Grapefruit](#)
- [Grüntee](#)
- [Guaiacum](#)
- [Guarana](#)
- [Guarbohne](#)



Ein weiteres Feld...

- Omega-3 Fettsäuren: Nahrungsergänzungsmittel



Zulassung Phytopharmaka

- Es gibt verschiedene Zulassungsmöglichkeiten für Phytopharmaka
- 1. Zulassung wie für konventionelle Arzneimittel nach AMG §§26, 34, 105, 109
- 2. als traditionell verwendete Arzneimittel registriert, Grundlage: §39a,b AMG
 - Eine Registrierung erfordert die selben Unterlagen wie eine Zulassung, aber: Wirksamkeitsnachweis durch Studien ist durch sogenanntes "anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial" wie z.B. Erfahrungsberichte, Bibliographien oder Ähnliches zu erbringen.
 - Anwendung des betreffenden Phytopharmakons seit mindestens 30 Jahren, davon 15 Jahre in der EU belegt sein.



Teilnehmer in Studien mit Phytopharmaka (Dietrich et al. 2007)

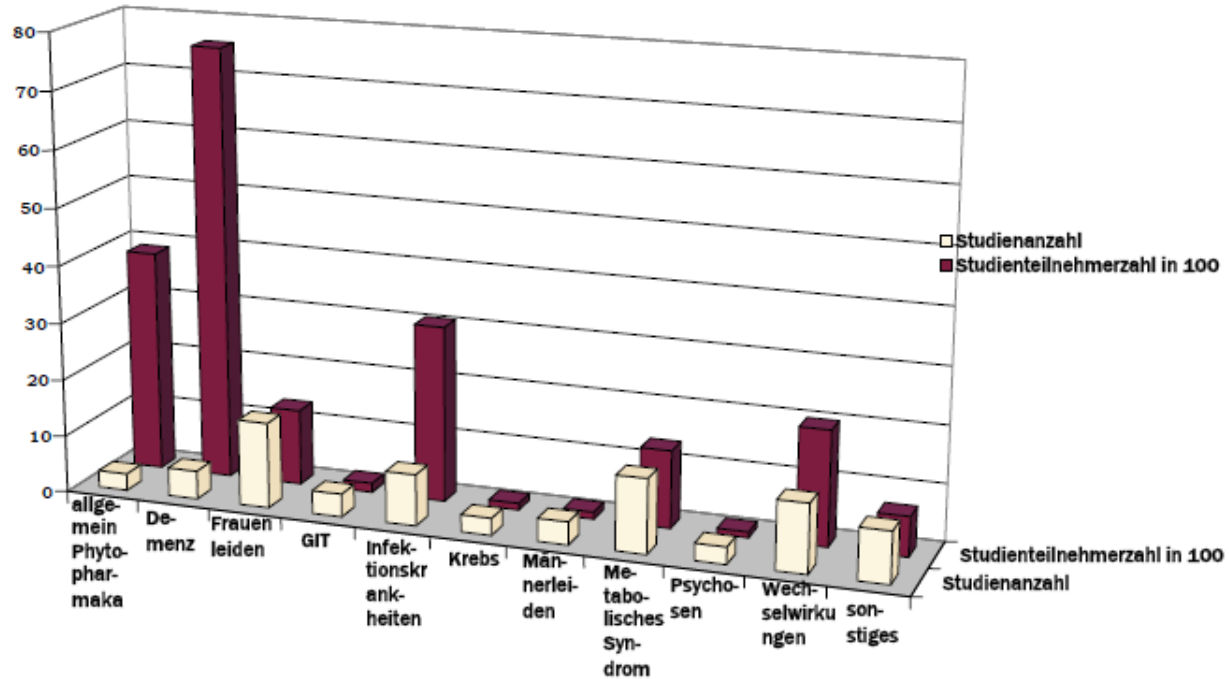


Abbildung 5 Aufteilung der Studien nach Themengebieten



Was nehmen Kinder und Jugendliche ein?



KiGGS (Koelch et al. 2010)

PSYCHOTROPIC MEDICATION IN GERMANY

TABLE 1. PREVALENCE (PER 1000) OF PSYCHOTROPIC MEDICATION BY GENDER, DISTRIBUTION OF SDQ SCORES, AND SES OF THE USERS OF PSYCHOTROPIC MEDICATION

	<i>Psychotropic medication</i>		<i>Antipsychotics</i>		<i>Antidepressants</i>		<i>Anxiolytics</i>		<i>Sedatives</i>	
Total <i>n</i> of participants (male/female)	82 (53/29)		22 (18/4)		13 (4/9)		7 (4/3)		42 (28/14)	
Total prevalence (weighted)	4.81 (95% CI, 3.70–6.26)		1.09 (95% CI, 0.67–1.78)		0.71 (95% CI, 0.36–1.41)		0.44 (95% CI, 0.20–0.95)		2.73 (95% CI, 1.95–3.81)	
<i>Prevalence by sex (weighted)</i>	<i>Boys</i>	<i>Girls</i>	<i>Boys</i>	<i>Girls</i>	<i>Boys</i>	<i>Girls</i>	<i>Boys</i>	<i>Girls</i>	<i>Boys</i>	<i>Girls</i>
95% CI	6.03 4.40–8.26	3.53 2.38–5.24	1.83 1.07–3.13	0.32 0.10–1.01	0.35 0.10–1.21	1.10 0.48–2.48	0.51 0.18–1.44	0.36 –0.11–1.20	3.49 2.36–5.16	1.93 1.10–3.35
<i>SDQ-TDS (weighted)^a</i>										
Abnormal	39.1%		59.2%		67.9%		25.9%		27.9%	
Borderline	21.3%		21.8%		—		—		28.7%	
Normal	39.6%		19.0%		32.1%		74.1%		43.4%	
<i>Distribution by SES (weighted)^b</i>										
Low	30.8%		53.0%		35.7%		37.0%		23.4%	
Middle	52.9%		44.9%		37.0%		63.0%		56.3%	
High	16.4%		2.1%		27.3%		0%		20.3%	





Verordnung SJW vs. andere AD

- Bei Erwachsenen:
 - SJW vs. andere AD: 1:20
 - 1: 10 SSRI
- Bei Kindern: 20-40% der AD Verordnungen (Schwabe et al. 2006)
- Über Studien hinweg hoher Anteil Phytopharmaka in D (2002 47.6%; 2003 37.4% aller AD)



Johanniskraut als Substanz

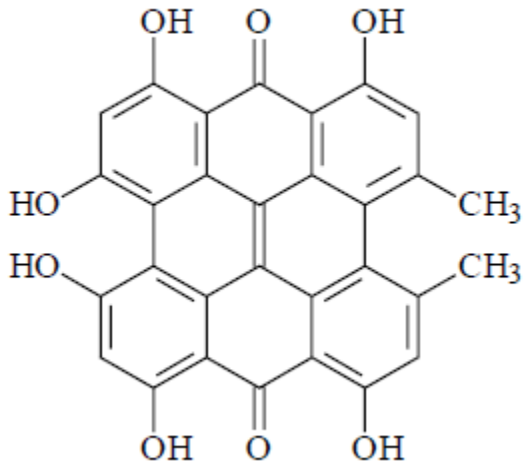


Hypericum perforatum

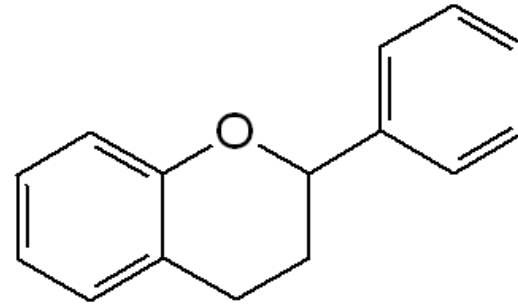
- Viele Inhaltsstoffe: mehr als 10 Stoffgruppen identifiziert
 - u.a. Flavonoide (Rutin), Xanthone, Naphthodianthrone (Hypericin), Phloroglucinol-Derivat (Hyperforin)



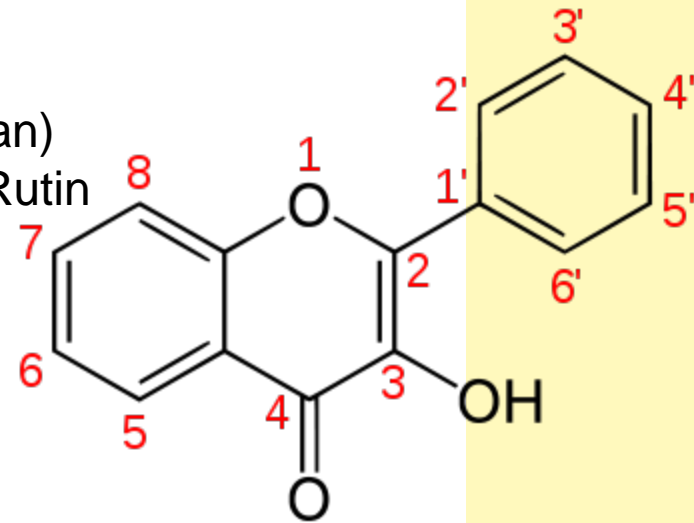
Hauptinhaltsstoffe



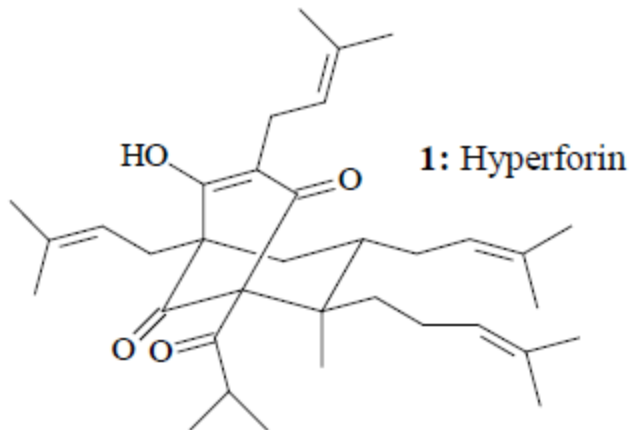
Naphtodianthrone
z.B. Hypericin



Flavonoide
(2-Phenylchroman)
z.B. Quercetin, Rutin



Phloroglucinole





Hypericum perforatum

- Flavon-Derivate & Naphthodianthrone (Hypericin): antidepressiver Effekt? - oder eher Nebenwirkungen?
- Phototoxizität Hypericinvermittelt
- Phloroglucinol-Derivat: Hyperforin
- Hyperforin und Hypericin induziert CYP3A4 mRNA Expression (Gutmann et al. 2006),
- CYP3A4 Induktion hängt vom Hyperforingehalt ab
- Starke Variabilität an Hyperforin-Gehalt zwischen den Produkten (Gödtel-Armbrust et al. 2007)



Johanniskraut

- P-Glykoprotein: wichtig für enterale Absorption und Resorption
- Johanniskraut induziert Expression und Funktion von P-Glykoprotein: Arzneimittelspiegel können sinken
- Aber: nur bei kontinuierlicher Gabe?

- Flavonoide Wirkungen im frontale Cortex???
- In vitro: Flavonole MAO-A und COMT hemmend
- In vitro SJW Einfluß auf Neurogenese: in klinisch relevanten Dosen zytotoxische Effekte und Apoptose ähnlich zu anderen AD (Schaz et al. 2008)
- Keine pharmakokinetischen Daten für Minderjährige verfügbar



Wie ist die Evidenz für Hypericum perforatum/SJW?



Evidenz

- Bei Erwachsenen: relativ breite Datenbasis
- Insbesondere hohe Tolerabilität (Linde et al. 2005, Szegedi et al. 2005)
- Wirksamkeit bei leichter bis mittlerer Depression gut (Cochrane Review 2005, Re-analyse Kasper et al. 2008)
- Dennoch: methodische Aspekte der Studien werden immer wieder diskutiert (alte vs. neuere Studien etc.)

- Je neuer die Studie, desto geringer der Effekt des Präparates und desto höher der Effekt von Pbo (Linde et al. 2005)
- Bis 2005: 28 klin. Studien im deutschsprachigen Raum, 9 im nicht-deutschsprachigen Raum
- Aber: über alle Studien blieb die Verträglichkeit recht stabil



Hyperforin Plasma Level as a Marker of Treatment Adherence in the National Institutes of Health Hypericum Depression Trial

Benedetto Vitiello, MD, Richard I. Shader, MD,† Corette B. Parker, Dr.PH,‡ Louise Ritz, MBA,* William Harlan, MD,* David J. Greenblatt, MD,† Kishore M. Gadde, MD,§ K. Ranga R. Krishnan, MD,§ and Jonathan R.T. Davidson, MD§*

(J Clin Psychopharmacol 2005;25:243–249)

- Knapp 20% die in Pbo Gruppen waren hatten relevante Hyperforinspiegel !
- Ebensoviele hatten keinen relevanten Spiegel

TABLE 3. Daily Dose and Plasma Level

<i>H. perforatum</i>			
Daily Dose (mg/d)	N	Hyperforin Plasma Level (ng/mL)	
		Range	Mean ± SD
900	27	0.0–93.2	38.4 ± 29.0
1,200	16	0.0–172.8	42.5 ± 51.9
1,500	54	0.0–314.9	62.0 ± 72.3





SJW und Depression bei Minderjährigen

Kölch, Bücheler, Fegert, Gleiter Psychopharmakotherapie 2006

- International 2 Studien mit MJ mit SJW und Depression publiziert

- Studientyp

- Geringes N

- Kurze Dauer

- outcome-measures

Findling 2003

Huebner 2001

Open-label

PMSS/AWB

33

101

6 w

8 w

CDRS

Rating Ärzte

- Huebner et al. nicht verwertbar

- Findling et al. als pilot-trial



DEMIJO Studie

Johanniskraut bei jugendlichen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Depression

EudraCT 2009-013956-62, ISRCTN 99665363

Ziel

Wirksamkeit, Sicherheit (insbesondere somatische und Verhaltens-Nebenwirkungen) und Pharmakokinetik von Johanniskraut (zweimal täglich Neuroplant® 300mg N) bei Jugendlichen mit leichter bis mittlerer Depression (MDD) – entsprechend DSM-IV – untersucht





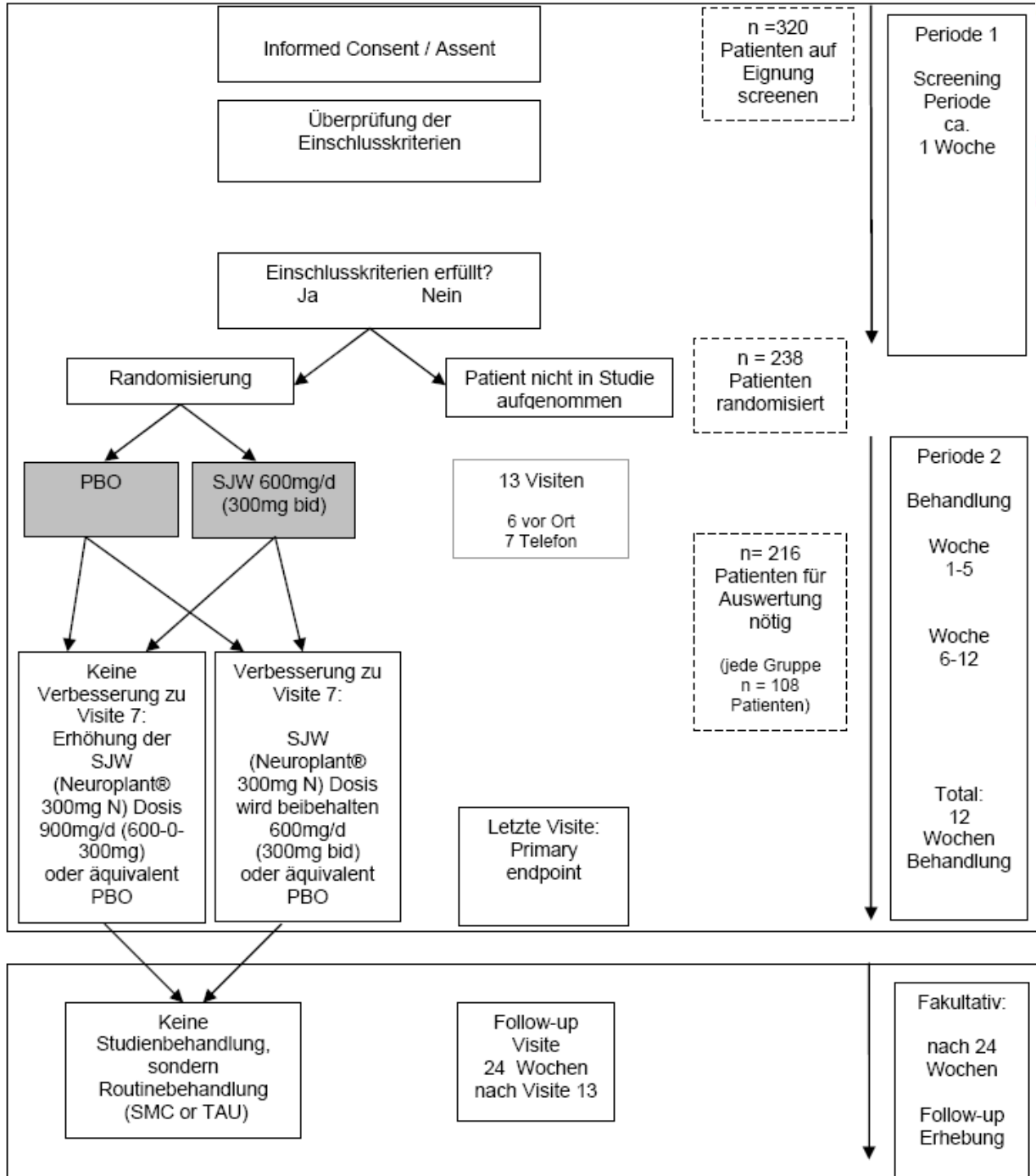
DEMIJO: Charakterisierung der Studie II



Design

- Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie
- Patienten: 238; 12 bis einschließlich 17-jährige Jugendliche
- Zeitraum: 12 Wochen.
- Für die Kontrolle von Dosis-Wirksamkeits-Beziehung und Zeiteffekten ist eine verblindete Dosiserhöhung auf 900 mg/d nach sechs Wochen möglich.
- In beiden Studienarmen erhalten die Patienten als Standardbehandlung eine psychosoziale Unterstützung





n = 320
Patienten auf
Eignung
screenen

Periode 1
Screening
Periode
ca.
1 Woche

n = 238
Patienten
randomisiert

Periode 2
Behandlung

Woche
1-5

Woche
6-12

Total:
12
Wochen
Behandlung

n = 216
Patienten für
Auswertung
nötig

(jede Gruppe
n = 108
Patienten)

13 Visiten
6 vor Ort
7 Telefon

Letzte Visite:
Primary
endpoint

Keine
Studienbehandlung,
sondern
Routinebehandlung
(SMC or TAU)

Follow-up
Visite
24 Wochen
nach Visite 13

Fakultativ:
nach 24
Wochen

Follow-up
Erhebung





Hypericum perforatum (St John's Wort) for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents

A Randomized Controlled Trial

Wendy Weber, ND, PhD, MPH

Ann Vander Stoep, PhD

Rachelle L. McCarty, ND, MPH

Noel S. Weiss, MD, DrPH

Joseph Biederman, MD

Jon McClellan, MD

ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY disorder (ADHD) affects 3% to 12% of children in the United States.^{1,2} Up to 30% of these children do not respond to pharmaceutical medications or have adverse effects such as nausea, insomnia, or weight loss from the medications.³ For these reasons, many parents seek complementary or alternative medicine for their children with ADHD. *JAMA*. 2008;299(22):2633-2641

Context Stimulant medication can effectively treat 60% to 70% of youth with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Yet many parents seek alternative therapies, and *Hypericum perforatum* (St John's wort) is 1 of the top 3 botanicals used.

Objective To determine the efficacy and safety of *H perforatum* for the treatment of ADHD in children.

Design, Setting, and Participants Randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted between March 2005 and August 2006 at Bastyr University, Kenmore, Washington, among a volunteer sample of 54 children aged 6 to 17 years who met *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fourth Edition) criteria for ADHD by structured interview.

Intervention After a placebo run-in phase of 1 week, participants were randomly assigned to receive 300 mg of *H perforatum* standardized to 0.3% hypericin (n=27) or a matched placebo (n=27) 3 times daily for 8 weeks. Other medications for ADHD were not allowed during the trial.

Main Outcome Measures Performance on the ADHD Rating Scale-IV (range, 0-54) and Clinical Global Impression Improvement Scale (range, 0-7), and adverse events.

Results One patient in the placebo group withdrew because of an adverse event. No significant difference was found in the change in ADHD Rating Scale-IV scores from baseline to week 8 between the treatment and placebo groups: inattentiveness





Hypericum perforatum: was ist auf dem Markt?

- Wenn, welches Präparat?
- Möglichst stabiler Extrakt: Verhältnis Hypericin : Hyperforin konstant
- Ausreichende Verfügbarkeit und Dosis: 600mg und mehr?
- Zweimal täglich?
- Neu retardierte Formen verfügbar (aber nur für Erwachsene zugelassen)
- Hände weg von Tees, Drogeriepräparaten etc.



Sicherheitsuntersuchungen bzw. -maßnahmen

- Haut: Allergie, Ausschlag?
- Suizidale Gedanken wie bei jedem AD explorieren
- An Aufklärung über Schwangerschaft und Verhütung denken

- Bei Behandlung an *„Bekanntmachung über die Registrierung, Zulassung und Nachzulassung von Arzneimitteln Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II hier: Johanniskraut (Hypericum)-haltige Humanarzneimittel zur innerlichen Anwendung vom 10. Oktober 2005“* vom BfArM denken
- also Vorsicht bei somatisch kranken Patienten (hämatologisch-onkologisch, HIV etc.) bei der Behandlung mit „sanfter“ Naturheilkunde

Abschnitt ‚Wechselwirkungen mit anderen Mitteln‘

„[Arzneimittelname] kann mit zahlreichen anderen Arzneistoffen in dem Sinne interagieren, dass es die Plasmakonzentration dieser Stoffe senkt und dadurch deren Wirksamkeit abschwächt (s. Abschnitt 5.2). Zu diesen Stoffen gehören insbesondere die folgenden Arzneistoffe:

- *Immunsuppressiva*
 - Cyclosporin
 - Tacrolimus zur innerlichen Anwendung
 - Sirolimus
- *Anti-HIV-Arzneimittel*
 - Proteinase-Inhibitoren wie Indinavir
 - Non-Nucleosid-Reverse-Transcriptase-Inhibitoren wie Nevirapin
- *Zytostatika wie*
 - Imatinib
 - Irinotecan

mit Ausnahme von monoklonalen Antikörpern
- *Antikoagulanzen*
 - Phenprocoumon
 - Warfarin
- *Theophyllin*
- *Digoxin*
- *Verapamil*
- *Simvastatin*
- *Midazolam*
- *Hormonelle Kontrazeptiva, außerdem*
- *Trizyklische Antidepressiva wie*
 - Amitriptylin und
 - Nortriptylin.

[Arzneimittelname] interagiert mit anderen Antidepressiva vom SRI- bzw. SSRI-Typ und kann die Serotoninkonzentration im ZNS so weit heraufsetzen, dass es dadurch u. U. zu einem lebensbedrohlichen Serotoninsyndrom kommt. Das sind insbesondere:

- Paroxetin
- Sertralin und
- Trazodon.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die photosensibilisierend wirken, ist eine Verstärkung phototoxischer Wirkungen möglich (siehe Abschnitt ‚Nebenwirkungen‘).“



Für wen sind Hypericum Präparate geeignet?



Einstellungen zu Medikamenten

Einstellungen in der Behandlung wichtig:

Für Therapiewahl

Für Therapietreue

Für Wahrnehmung von Nebenwirkungen

- Generelle Haltung: es werden zuviele Arzneimittel verordnet (z.B. DosReis et al. 2003)
- Sorgen über Abhängigkeit bei Antidepressive-Einnahme bei 74% der Eltern (Lazaratou et al. 2007)
- Medikamentenerfahrung führt zu positiverer Einstellung bei Patienten (Cuevas et al. 2007) und bei Eltern (Chavira et al. 2003)
- Information führt zu höherer Therapietreue (Conn et al. 2005)
- Positive Einstellung führt zu höher Therapietreue (Horne et al. 1999, 2004)



Die AMQ-Studie

- Einstellungen zu Medikamenten von Schülern und jugendlichen KJP-Patienten, sowie deren Eltern
- Instrument: Fragebogen mit 23 Items, bewertbar auf einer 5-Punkt-Likert-Skala
- Befragungszeitraum: März 2009 bis März 2010
- Erhebung sozioökonomischer Daten:
 - Jugendliche:
Alter, Geschlecht, Klassenstufe, Nationalität und Medikamentenerfahrung
 - Eltern:
Alter, Geschlecht, Alter des Kindes, Bildungsstand, Nationalität



Einfluss der Medikamentenerfahrung bei KJP-Patienten – Fazit

- KJP-Patienten mit Medikamentenerfahrung dachten positiver über Medikamente als Medikamentenunerfahrene.
- Medikamentenerfahrung führte zu einer positiveren Bewertung pflanzlicher Medikamente.



Praktische Pharmakotherapie

- Substanzwahl:
- Wer will was?
- Wie schwer ist die Erkrankung?
- Wahl der Substanz anhand Evidenz, Zulassung und Erfahrung:
- z.B. Fluoxetin bei MDD, Fluvoxamin bei OCD 1. Wahl in Deutschland
- Wenn leichte depressive Episode und positive Einstellung gegenüber Johanniskraut: warum nicht?
- Wenn sexuell aktiv und Verhütung nur mit oraler Kontrazeption: auf Risiko hinweisen, bzw. Substanzwahl sehr gut abwägen
- Nach zusätzlichen Arzneimitteln und Einnahme von OTC-Präparaten fragen

- Sicherheitsuntersuchungen
- Rationale für Wechsel der Substanz festlegen



Fazit

- ▶ Johanniskraut wird von vielen Patienten akzeptiert
- ▶ bei Erwachsenen scheint SJW zumindest bei leichter MDD wirksam
- ▶ bei Kindern fehlen bis dato aussagefähige Untersuchungen
- ▶ wenn Einsatz: ausreichende Dosierung und Sicherheitsuntersuchungen



Vivantes

Netzwerk für Gesundheit

**Kliniken für Kinder- und
Jugendpsychiatrie, Psychotherapie
und Psychosomatik**

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

PD Dr. Michael Kölch

michael.koelch@vivantes.de

michael.koelch@uniklinik-ulm.de

