

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,  
Technische Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

Systematische Übersichtsarbeit  
zur  
Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität von  
Hypericumextrakten  
in der Depressionsbehandlung  
unter Praxisbedingungen

Lars Knüppel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:	Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:	1. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl 2. apl. Prof. Dr. A. Kurz

Die Dissertation wurde am 22.11.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2005 angenommen.

## Inhalt

1. Einleitung und Fragestellungen (S.6)
  
2. Systematische Übersicht der vorliegenden Anwendungsbeobachtungen (S.9)
  - 2.1. Methodik (S.9)
    - 2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien (S.9)
    - 2.1.2. Literatursuche (S.9)
    - 2.1.3. Selektionsprozeß (S.9)
    - 2.1.4. Extraktion und Beurteilung (S.10)
  - 2.2. Ergebnisse (S.12)
    - 2.2.1. Literatursuche und Selektion (S.12)
    - 2.2.2. Allgemeine Studienmerkmale (S.12)
    - 2.2.3. Studienqualität (S.15)
    - 2.2.4. Studienergebnisse (S.17)
  - 2.3. Diskussion Anwendungsbeobachtungen (S.23)
  
3. Analyse von publizierten Kasuistiken und Behördemeldungen zu unerwünschten Ereignissen (S.29)
  - 3.1. Methodik (S.29)
    - 3.1.1. publizierte Kasuistiken (S.29)
      - 3.1.1.1. Einschlusskriterien (S.29)
      - 3.1.1.2. Literatursuche (S.29)
      - 3.1.1.3. Selektionsprozess (S.29)
      - 3.1.1.4. Extraktion und Beurteilung (S.30)
    - 3.1.2. Meldungen an Behörden (S.33)
      - 3.1.2.1. Einschlusskriterien (S.33)
      - 3.1.2.2. Findungsprozess (S.33)
      - 3.1.2.3. Selektionsprozess (S.33)
      - 3.1.2.4. Extraktion und Beurteilung (S.34)
  - 3.2. Ergebnisse (S.35)
    - 3.2.1. Kasuistiken aus Publikationen und detaillierten Melderegistern (S.36)
      - 3.2.1.1. Findungs- und Selektionsprozess (S.36)
      - 3.2.1.2. Allgemeine Merkmale (S.37)
      - 3.2.1.3. Qualitätsmerkmale (S.40)
      - 3.2.1.4. Berichtete Ereignisse (S.40)
    - 3.2.2. publizierte Fallserien (S.60)

- 3.2.3. Kurzmeldungen an behördliche Spontanerfassungssysteme (S.62)
- 3.2.3.1. Findungs- und Selektionsprozess (S.62)
- 3.2.3.2. Allgemeine Merkmale (S.63)
- 3.2.3.3. Ergebnisse (S.63)
- 3.3. Diskussion Kasuistiken und Behördenmeldungen (S.68)
  
- 4. Anhang (S.78)
- 4.1. Standardformulare zur Datenextraktion (S.78)
- 4.2. Tabellen (S.82)
  
- 5. Zusammenfassung (S.109)
  
- 6. Literaturverzeichnis (S.113)

## Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
Abbr.	Therapieabbruch
ADRAC	Adverse Drug Reactions Advisory Committee (Australien)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Al.	Alter
AWB	Anwendungsbeobachtung
CCT	Cranialles Computertomogramm
CYP	Cytochrom-P450
D	Tag
DF	Dosage Form
dl	Deziliter
D-S	Depressivitäts-Selbstbeurteilungsskala nach von Zerssen
DSM	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
EKG	Elektrokardiogramm
F	Female
g	Gramm
Ge.	Geschlecht
Ges.	gesamt
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
h	Stunde
HAMD	Hamilton-Depressions-Skala
HF	Herzfrequenz
HIV	Human immunodeficiency virus
IA	Interaktion
ICD	International Classification of Diseases
IDDM	Insulin Dependend Diabetes Mellitus
INR	International Normalized Ratio
J	Jahre
kg	Kilogramm
Ko.	Kointervention
L	Liter
M	Male
max.	maximal

MCA/CSM	Medical Control Agency / Committee on Safety of Medicines (Grossbritannien)
Min	Minute
mJ	Milli Joule
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mo	Monat
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MPA	Medical Product Agency (Schweden)
n	Anzahl
ng	Nanogramm
NNRTI	Nicht-Nukleosid Hemmstoff der reversen Transkriptase
NSAR	Nicht Steroidale Antirheumatika
NW	Nebenwirkung
OP	Operation
Pat.	Patient
RNA	Ribonucleic Acid
RR	Blutdruck
SSRI	Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren
Tab.	Tabelle
Tabl.	Tabletten
U	Unit
Wo	Woche
WHO	World Health Organisation

## **1. Einleitung und Fragestellungen**

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) hat in der Volksmedizin eine lange Tradition. Bereits Dioskorides und Hippokrates, zwei der bekanntesten Ärzte der Antike setzten Johanniskraut zur Behandlung vieler Krankheiten ein. In der Volksmedizin wurde Johanniskraut seit alters her zur Behandlung von Wunden (wegen seiner antibakteriellen und antiviralen Eigenschaften), Nieren- und Lungenbeschwerden, und lange bevor die Depression von der westlichen Schulmedizin als eigenes Krankheitsbild anerkannt wurde, zur Behandlung von „Kummer“, innerer Unruhe und Schlafstörungen eingesetzt [11]. In der modernen Pflanzenheilkunde finden *Hypericum*extrakte in erster Linie bei der Behandlung von depressiven Störungen Verwendung. Nach Antidepressiva aus der Gruppe der SSRI sind *Hypericum*extrakte die am zweithäufigsten verschriebene Medikamentengruppe zur Behandlung von Depressionen und depressiven Verstimmungen in Deutschland [81]. Verordnet werden primär alkoholische Extrakte, in der Selbstmedikation kommen aber auch ölige Auszüge oder Teemischungen zum Einsatz.

Johanniskraut enthält mindestens 10 pharmakologisch potentiell relevante Wirkstoffgruppen. Die Zusammensetzung und die Konzentrationen dieser Inhaltsstoffe variieren von Pflanze zu Pflanze, z.B. aufgrund unterschiedlicher Arten, Anbaubedingungen, Erntezeiten oder unterschiedlicher Gewinnungsverfahren, wobei der bioaktive Bestandteil etwa 20% des gewonnenen Pflanzenextraktes ausmacht [75]. Naphtodianthron, namentlich Hypericin und Pseudohypericin, sind in der Blüte der Pflanze auffindbar. Diese beiden Bestandteile wurden in der Vergangenheit in erster Linie für den antidepressiven Effekt von *Hypericum* verantwortlich gemacht. Zahlreiche marktgängige Produkte waren auf einen Gehalt von 0,3 mg Hypericin standardisiert, insgesamt jedoch existieren viele kommerzielle Extrakte, unter denen der Hypericingehalt weitreichend variiert [75]. Auch Hyperforin, welches eine chemische Verwandtschaft zu den Hopfenbitterstoffen Humulon und Lupulon aufweist, leistet einen Beitrag zur Wirksamkeit [108]. In vielen in-vitro Studien zeigte sich ein signifikanter Effekt des Hyperforins auf serotonerge, noradrenerge, dopaminerge, cholinerge und opioide Systeme, darüber hinaus wurden in weiteren Versuchen Hinweise auf eine angstlösende und antidepressive Aktivität des Hyperforins festgestellt, die zu der Vermutung führten, dass dem Hyperforin eine Schlüsselrolle in Bezug auf die antidepressive Wirkung des *Hypericum*s zukommt [35]. Zu den weiteren bioaktiven Bestandteilen des Johanniskrauts gehören unter anderem Flavonoide (z.B. Quercetin, Rutin), Xanthone und Biflavonoide [75; 76]. Insgesamt ist der exakte Wirkungsmechanismus der häufig beschriebenen antidepressiven Effekte jedoch noch nicht vollkommen klar [68]. Es besteht weitgehend Einigkeit darüber, dass die

Wirkung des Gesamtextraktes auf einem synergistischen Effekt multipler bioaktiver Bestandteile beruht [35; 76]. Die vielfältigen pharmakologischen Aktivitäten einzelner Inhaltsstoffe begründen zwar die Wirksamkeit des Gesamtextraktes auf molekularer Basis, sind aber nur Abbild des wirksamen Prinzips, nämlich des Gesamtextraktes in seiner ganzen Komplexität und nicht das Wirkprinzip selbst [76].

Ein Grund für die weit verbreitete Verabreichung von Johanniskrautextrakten ist sicherlich die große Anzahl Placebo-kontrollierter klinischer Studien, die zeigen, dass Hypericumextrakte bei leichten und mittelschweren Depressionen gut wirksam [54; 100 ; 84 ; 60] und gut verträglich sind [101; 27]. Im Vergleich mit herkömmlichen Antidepressiva zeigte sich eine ähnliche Wirksamkeit [17; 84; 99; 104] bei geringeren Nebenwirkungsraten [27]. Allerdings wurden speziell in jüngster Vergangenheit ebenso Studien publiziert, die keinen über Placebo hinausgehenden Effekt zeigten [105]. Zudem sind in den letzten Jahren vermehrt Erfahrungen zu möglichen Nebenwirkungen und Interaktionen von Johanniskrautpräparaten mit verschiedenen anderen Arzneimitteln bekannt geworden [26; 31]. So muss nach der anfänglich durchweg positiven Beurteilung die Frage nach Unbedenklichkeit und Verträglichkeit nochmals kritisch geprüft werden. In der vorliegenden Monographie wird dieses Thema mit zwei verschiedenen Ansätzen bearbeitet.

Teil 1 (Kapitel 2) der Monographie präsentiert eine systematische Übersicht der vorliegenden Anwendungsbeobachtungen zu Hypericumextrakten. Neben dem Problem der Sicherheit und Verträglichkeit wird hierbei auch untersucht, ob die in kontrollierten klinischen Studien beobachteten positiven Ergebnisse sich im Praxisalltag bestätigen lassen. Folgende Fragen werden bearbeitet:

1. Welche Art von und welche Anzahl an unerwünschten Ereignissen werden berichtet?
2. Wie groß war der Anteil der berichteten unerwünschten Ereignisse am gesamten Patientenkollektiv?
3. Wie hoch war der Anteil der Therapieabbruchraten (insgesamt, sowie infolge von Nebenwirkungen oder ausbleibendem Therapieerfolg)?
4. Wie hoch sind die Therapieresponderraten?

Teil 2 (Kapitel 3) der Monographie ist eine systematische Zusammenstellung aller verfügbaren Kasuistiken zu Nebenwirkungen und Interaktionen mit andern Arzneimitteln, die bis Ende 2002 publiziert bzw. bis 2001 bei amtlichen Melderegistern registriert wurden. Folgende Fragestellungen werden bearbeitet:

1. Über welche schwerwiegenden Nebenwirkungen wird berichtet?

2. Über welche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln wird berichtet?
3. Besteht zwischen den berichteten Ereignissen und der Einnahme von Johanniskraut ein kausaler Zusammenhang?
4. Welchen Schweregrad und welche Relevanz haben die jeweils berichteten Ereignisse?



## **2. Systematische Übersicht der vorliegenden Anwendungsbeobachtungen**

### 2.1. Methodik

#### 2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Untersuchungen, die den folgenden Kriterien entsprachen, wurden in die Analyse einbezogen:

1. Teilnehmer und Intervention: Patienten, die Hypericumextrakte (Mono- und Kombinationspräparate) erhalten haben;
2. Zielkriterien: Unerwünschte Ereignisse und/oder klinischer Verlauf;
3. Design: Prospektive, nicht randomisierte klinische Studien mit mindestens 100 teilnehmenden Patienten.

Eine Einschränkung der Publikationssprache gab es nicht.

#### 2.1.2. Literatursuche

Potentiell relevante Studien wurden in folgenden Datenbanken bzw. auf folgende Weise gesucht:

1. Medline 1966 – 2002 Nov (Suchbegriffe: hypericum and (adverse effects or interaction));
2. Anfragen bei Herstellern und Experten;
3. Durchsicht von Kongressbänden von Phytotherapietagungen.

#### 2.1.3. Selektionsprozess

Durch die Suche in Medline wurde eine Menge von 189 Publikationen erhalten, die anschließend vom Autor anhand von Titeln, Zusammenfassungen und Schlagwörtern durchgesehen wurden. In einem ersten Screeningschritt wurden nur die Referenzen, die eindeutig nicht die Einschlusskriterien erfüllten oder irrelevante Informationen enthielten (Studien mit Tieren, in-vitro Studien, kontrollierte und randomisierte klinische Studien, Reviews, Kasuistiken), aussortiert. Von den 189 Publikationen wurden 3 [42; 94; 115] als relevant identifiziert, vollständige Kopien angefordert und mit in die Auswertung einbezogen.

Die eindeutige Mehrzahl (21 Publikationen) wurde jedoch durch Anfragen bei Herstellern und Experten identifiziert.

#### 2.1.4. Extraktion und Beurteilung

Die Extraktion von bibliographischen Daten, Informationen zu Patienten, zum verabreichten Hypericumextrakt, zu unerwünschten Ereignissen, zur Methodik, zu Ergebnissen und Schlussfolgerungen sowie die Beurteilung der Studienqualität erfolgte mit einem Standardformular durch den Autor (siehe Anhang 4.1). Ergebnisdaten wurden nach Möglichkeit zu folgenden Parametern extrahiert: Anzahl der Responder bei Therapieende (mit Dokumentation der Responderdefinition), Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen (mit Unterteilung der Nebenwirkungen in folgende 4 Untergruppen: Gastrointestinaltrakt, Psyche, Hauterscheinungen/Allergien, Allgemeinsymptome/weitere Nebenwirkungen), Anzahl der Studienabbrüche (insgesamt sowie wegen Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit).

Die Bewertung der Qualität der Anwendungsbeobachtungen erfolgte mit Hilfe einer durch den Betreuer der Arbeit (K. Linde) entwickelten Skala, die 10 Fragen hinsichtlich der Vollständigkeit der in Berichterstattung enthaltenen Informationen beinhaltet, die jeweils mit „ja“ und „nein“ beantwortet werden konnten:

1. Wurde die Patientenselektion beschrieben?

Antwort „ja“ ankreuzen, wenn zumindest ansatzweise beschrieben ist, wie die Stichprobe zustande kam. Mindestanforderung sind dabei ein Statement, woher die Patienten kamen (z.B. Formulierungen wie „in X Allgemeinarztpraxen wurden insgesamt X Patienten mit depressiver Symptomatik mit in die Untersuchung eingeschlossen“ – also Informationen zur Art der Prüfzentren und der Rekrutierung der Patienten) sowie zumindest die Angabe basaler Ein- und Ausschlusskriterien.

2. War die Patientenselektion repräsentativ?

Antwort „ja“ ankreuzen, wenn plausibel erscheint, dass die Patienten in der Studie für Patienten in der Primärversorgung (wo Hypericumpräparate typischerweise eingesetzt werden) unter Berücksichtigung des jeweils zur Untersuchung stehenden Schweregrads repräsentativ sind.

3. Wurde eine klare Diagnose beschrieben?

Antwort „ja“ ankreuzen, wenn die Diagnose nach einem standardisierten Manual (z.B. DSM IV) oder nach klaren Kriterien (zumindest ICD 10, nicht ICD 9) erfolgte.

4. Wurden die Patienten ausreichend beschrieben?

Antwort „ja“ ankreuzen, wenn für die Patienten jeder Gruppe Diagnose, Geschlecht, Alter, Dauer der aktuellen depressiven Episode und Schweregrad bei Aufnahme (jeweils mindestens Mittelwert und Standardabweichung oder Bereich oder ähnliches) angegeben wird.

5. Erfolgte eine Beobachtung für mindestens 6 Wochen?

Die Observation (nach Therapiebeginn) schließt Behandlungsdauer und evtl. Follow-up-Phasen, nicht aber Baselinephasen mit ein.

6. Wurden die Kointerventionen beschrieben?

Antwort „ja“ ankreuzen, wenn zumindest orientierend beschrieben ist, wie viele Patienten welche Medikation zur Behandlung von Depressionen in welchem Ausmaß benutzten (z.B. „bei 43% der Patienten lag eine Begleitmedikation vor, wovon 10% synthetische Psychopharmaka-Verordnungen darstellten, wovon...“).

7. Wurde der Therapieerfolg durch den Patient bewertet?

Antwort „ja“ ankreuzen, wenn ein validiertes Patienten-Selbstbeurteilungsinstrument benutzt wurde oder zumindest am Ende der Therapie Ergebnisse (exakte oder aus Prozentzahlen direkt berechenbare Zahlen) der Beurteilung durch den Patient präsentiert werden.

8. Wurde der Therapieerfolg durch den Arzt bewertet?

Antwort „ja“ ankreuzen, wenn ein validiertes Fremdbeurteilungsinstrument benutzt wurde oder zumindest am Ende der Therapie Ergebnisse (exakte oder aus Prozentzahlen direkt berechenbare Zahlen) der Beurteilung durch den Arzt präsentiert werden.

9. Wurden die Therapieabbrüche beschrieben?

Antwort „ja“ ankreuzen, wenn für sämtliche Patienten Zahl und Gründe für Therapieabbrüche genannt werden.

10. Wurden die eigenen Methoden und Ergebnisse vom Autor kritisch hinterfragt?

Antwort „ja“ ankreuzen, wenn in der Diskussion der Studie nicht nur die positiven Ergebnisse, sondern auch die Schwachpunkte und Grenzen der eigenen Methodik und Ergebnisse aufgezeigt werden.

## 2.2. Ergebnisse

### 2.2.1. Literatursuche und Selektion

Durch die Literatursuche wurden insgesamt 24 potenziell relevante Anwendungsbeobachtungen (unkontrollierte, nicht randomisierte Studien) zu Hypericumpräparaten identifiziert, die formal auf die Erfüllung der Einschlusskriterien hin geprüft wurden. 20 von 24 Studien entsprachen den Einschlusskriterien [36; 2; 40; 42; 53; 59; 47; 69; 73; 74; 88; 95; 94; 106; 113; 64; 114; 115; 4; 117]. 4 Studien wurden nicht in die Betrachtung und Auswertung eingeschlossen, weil die angeforderte Mindestpatientenanzahl von 100 Patienten unterschritten wurde [97; 96; 85; 61].

### 2.2.2. Allgemeine Studienmerkmale

Eine Zusammenstellung der Patientendaten, Methoden, Interventionen, unerwünschten Ereignisse und Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien befindet sich in der Tabelle A.1 im Anhang. Die im folgenden dargestellten Tabellen 1 und 2 geben einen Überblick der wesentlichen allgemeinen Studienmerkmale aller eingeschlossenen Anwendungsbeobachtungen. Die Studien wurden in den Jahren 1993 bis 2001 publiziert, wobei mehr als die Hälfte (n=11) in den Jahren von 1998 bis 2001 veröffentlicht wurde. 19 der 20 Studien stammen aus Deutschland, lediglich eine einzige aus einem anderen Land, nämlich der Schweiz [42]. Sämtliche Studien stammen somit aus dem deutschen Sprachraum und nur 3 sind in englischer Sprache publiziert worden [53; 94; 59]. Nur 3 der Studien [42; 94; 115] waren über die Datenbank Medline verfügbar. 4 der Studien lagen nur als Abstract [40; 53; 114 ; 117], eine weitere als unpublizierter Report [4] vor. Insgesamt nahmen 44868 Patienten an den Anwendungsbeobachtungen teil, wovon 44713 in die allgemeinen Auswertungen mit eingeschlossen wurden. Im Mittelwert nahmen 2236 Patienten an den Studien teil, der Median lag jedoch nur bei 909 Patienten pro Studie. Das durchschnittliche Alter der teilnehmenden Patienten lag bei 47 Jahren und der durchschnittliche Anteil der Patienten weiblichen Geschlechts bei 73%. Die Gruppe der geprüften Hypericumextrakte war sehr heterogen. Jarsin 300® und Neuroplant®, die jeweils in 3 Anwendungsbeobachtungen die zu beurteilende Medikation darstellten, waren die am häufigsten verwendeten Extrakte [42; 53; 47; 59; 94; 4]. Insgesamt wurden 10 unterschiedliche Hypericumextrakte (Jarsin 300®, Jarsin®, Kira®, HY51K1, Neuroplant® (WS 5572), ZE 117, HYP811, STEI 300®, TEXX300®, LAIF600®) und 2 Kombinationspräparate (Sedariston®, Neuropas®) als Medikation eingesetzt. Ebenso heterogen waren die jeweils verwendeten

Dosierungen der Hypericumextrakte. Nur 14 von 20 Studien machten überhaupt genaue Angaben wie viel Milligramm (mg) Hypericumextrakt pro Patient pro Tag verabreicht wurde. Der Bereich der verwendeten Dosierungen reichte von 450 mg/Patient/d bis zu 1700 mg/Patient/d und die durchschnittlich verabreichte Extraktmenge lag bei ca. 820 mg pro Tag (Median 825 mg/Patient/d). Aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Klassifikationssysteme (ICD 9, ICD 10 und DSM) ist es schwer, die Studien diagnostisch sinnvoll zu gruppieren. In lediglich 4 der Studien wurde eine Klassifikation nach ICD 10 [40; 42; 64; 114], in einer nach DSM IV [47] und in 2 nach ICD 9 [95; 106] vorgenommen. In der überwiegenden Mehrzahl der Studien (n=15) erfolgte keine Einteilung der Diagnose nach standardisiertem Manual (DSM) oder klaren Kriterien (ICD 10). In knapp der Hälfte (n=9) wurden Patienten mit leichten bis mittelschweren Depressionen, in 7 der Studien allgemein Patienten mit depressiver Symptomatik eingeschlossen, 2 der Studien umfassten Patienten mit leichter bis hin zu schwerer Depression [69; 115] und 2 Studien gaben als Diagnose der teilnehmenden Patienten eine psychovegetative Dysfunktion an [74; 106]. 3 der Studien machten keine Angaben zur Dauer der Beobachtung [69; 113; 117], 5 keine Angaben zur Dauer der Behandlung [73; 74; 106; 64; 117]. Die Dauer der Beobachtung reichte von 4 bis zu 52 Wochen und lag im Median bei ca. 6 Wochen. Die Dauer der Behandlung reichte von 4 bis zu 66 Wochen und lag im Median bei ca. 6 Wochen. In einem Großteil der Studien (n=14) lag die Beobachtungsdauer zwischen 4 und 7 Wochen. Zwei der Studien [47; 114] stechen durch eine besonders lange Beobachtungsdauer (52 Wochen) heraus. Die Behandlungsdauer lag größtenteils (n=9) zwischen 4 und 7 Wochen, besonders lange Behandlungszeiten (52 Wochen) lagen in 2 Studien [47; 114] vor. In einer Studie [69], die keine Angaben zur Dauer der Beobachtung enthielt, lag die durchschnittliche Behandlungsdauer sogar bei 66 Wochen.

Tabelle 1

Allgemeine Merkmale der eingeschlossenen Studien.

	Anwendungsbeobachtungen
Anzahl	20
Intervention	Hypericumextrakte
Dosis Mittelwert (Bereich) in mg/Patient/d	820 (450-1700)
Diagnose	Depression, psychovegetative Dysfunktion
Alter Mittelwert (J)	47
Geschlecht (% weiblich)	73%
Fallzahlen Mittelwert, Median (Bereich)	2236, 909 (101-11296)
Herkunftsland Deutschland (%)	19 (95%)
Medline geführt (Anzahl in %)	3 (15%)
Verfügbar in englischer Sprache (Anzahl in %)	3 (15%)
Dauer der Behandlung Median (Bereich in Wo)	6 (4-66)

Tabelle 2

Übersicht wesentlicher allgemeiner Studienmerkmale in den Anwendungsbeobachtungen.

Erstautor (Jahr)	n Pat.	Diagnose(n)	Präparat	Extrakt-dosis (pro Tag)	Dauer (Wo)	Zielkriterien
Albrecht 1994	1060	Leichte bis mittelschwere depressive Verstimmung	Jarsin Dragee	3*300mg	4	HAMD ≤ 10
Grube 1996	114	Leichte depr. Verstimmung (HAMD 10-15)	Kira	405- 675mg	5	D-S
Harrer 1999	3902	Leichte vorübergehende depressive Episode (ICD10; F32,0)	HY 51 K 1	2*850mg	6	HAMD < 10
Holsboer-Trachsler 1999	647	Leichte bis mittelschwere depressive Verstimmung (ICD10; F32,0; F32,1)	Jarsin 300	3*300mg	6	D-S
Kalb 1999	234	Leichte bis mittelschwere Symptomatik (DSM 4)	Jarsin 300 (LI 160)	3*300mg	52	HAMD < 10 oder 50% Reduktion des Anfangswertes
Kuhlmann 1999	101	Depressive Symptome	Jarsin 300 (LI 160)	300- 1800mg	≥ 6	Globale Erfolgsbewertung
Lemmer 1999	6382	Leichte bis mittelschwere Depression	Neuro- plant 300	2-3*300 mg	6	Globale Erfolgsbewertung
Marjan 1999	1606	Depressive Verstimmungszustände	TEXX 300	2-3*300 mg	-	Globale Erfolgsbewertung
Meier 1997	163	Leicht, mittelschwere oder schwere Depression	ZE 117	500mg	9	Teilkollektiv HAMD
Müller 1998	758	Psychovegetative Dysfunktion	HYP 811	1-2*425 mg	6	Globale Erfolgsbewertung
Müller 1999	607	Depressive Verstimmungszustände	HYP 811	1-2*425 mg	6	HAMD und D-S
Quandt 1994	5682	Beschwerdeprofil: Unruhe, Angst, Schlafstörungen, depressive Symptome	Sedaris- ton(Bal- drian+Hy- pericum)	2-3 Kapseln	5	Globale Erfolgsbewertung
Rychlik 2001	2166	Leichte bis mittelschwere depressive Episode	WS 5572 Neuropla	600- 1200mg	7	Globale Erfolgsbewertung
Schakau 1996	2404	Depressive Phase	STEI 300	2-4*120 - 180mg	4 - 6	Globale Erfolgsbewertung
Siegers 1994	3087	Psychovegetatives Syndrom (IMS 9)	Sedaris- ton(Bal- drian+Hy- pericum)	3*20 Tropfen	4	Globale Erfolgsbewertung
Spitzner Arzneimittel	303	Neurotische Verstimmung oder leichte bis mittelschwere Depression	Neuro- plant	2*2 Kapseln	6	HAMD < 10 oder 50% Reduktion des Anfangswertes
Wenzel 1993	504	Depression, depressive Verstimmung, Neurose, psych. Erschöpfung, Neurasthenie, vegetative Dystonie, psychovegetatives klimakterisches Syndrom	Neura- pas (Kombin- ations- Präparat)	1-3*2 Tabl.	5 - 52	Globale Erfolgsbewertung
Woelk 1993	3250	Leichte, mittelschwere, schwere und reaktive Depression	Jarsin	3*300mg	4	D-S
Woelk 2000	440	Leichte bis mittelschwere Depression	ZE 117 REMO- TIV	-	52	HAMD mind. 50 % Reduzierung des Scores
Zeller 2000	11296	Depressive Zustände	LAIF 600	1 Kapsel	-	Globale Erfolgsbewertung

n Pat = Anzahl Patienten; HAMD = Hamilton-Depressions-Skala; D-S = Depressivitäts-Selbstbeurteilungsskala nach von Zerssen

### 2.2.3. Studienqualität

Im allgemeinen ist festzuhalten, dass die Studienqualität sehr stark variierte und ein großer Teil der Studien deutliche Mängel in der Berichterstattung offenbarte (siehe Tab. 3). Keine der Studien erfüllte sämtliche (Maximum 10) der in der Skala erfassten Kriterien und lediglich im Fall von zwei Studien [59; 95] wurden zumindest 8 der Fragen mit „ja“ beantwortet. Die Hälfte der Studien (n=11) erfüllte 4 bis 6 der Prüfkriterien und in weiteren 7 Studien wurden nur maximal 3 der abgefragten Kriterien mit „ja“ beantwortet (hier gilt zu beachten, dass 4 der Studien lediglich als Abstract vorlagen, in denen relevante Details häufig nicht berichtet werden können). Ein Unterschied in der Qualität der Berichterstattung zwischen neueren und älteren Studien wurde nicht deutlich, ebenso wenig wie zwischen den 3 in der Medline Datenbank geführten und den aus anderen Quellen stammenden Studien.

Als einziges in der überwiegenden Mehrzahl (n=17) der Studien mit „ja“ beantwortetes Prüfkriterium ist die Bewertung des Therapieerfolgs durch den Arzt anzuführen. 5 weitere Prüfkriterien (Patientenselektion beschrieben (n=10), Patientenselektion repräsentativ (n=13), Dauer der Observation mindestens 6 Wochen (n=11), Bewertung des Therapieerfolgs durch den Patient (n=11), Therapieabbrüche beschrieben (n=12)) wurden zumindest bei der Hälfte der Studien mit „ja“ beantwortet. Die übrigen Fragen (klare Diagnose (n=5), ausreichende Beschreibung des Patienten (n=6), Kointervention beschrieben (n=3), kritische Hinterfragung der eigenen Methoden und Ergebnisse (n=1) fanden nur in einer deutlichen Minderheit der Studien Berücksichtigung. Hervorzuheben ist, dass die eigenen Methoden und Ergebnisse nur in einer einzigen Studie [95] hinterfragt wurden (siehe Tab. 3).

Tabelle 3

Ergebnisse zur Bewertung der methodischen Qualität.

Erstautor (Jahr)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Summe erfüllter Prüfkriterien
Albrecht 1994	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	5
Grube 1996	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	3
Halsboer-Trachsler 1999	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	6
Harrer 1999 *	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	3
Kalb 1999	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	6
Kuhlmann 1999 *	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	3
Lemmer 1999	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	8
Marjan 1999	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	5
Meier 1997	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	5
Müller 1998	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	5
Müller 1999	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	5
Quandt 1994	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	2
Rychlik 2001	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	6
Schakau 1996	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	8
Siegers 1994	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	5
Spitzner Arzneimittel **	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	3
Wenzel 1993	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	5
Woelk 1993	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	5
Woelk 2000 *	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	2
Zeller 2000 *	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Summe erfüllter Prüfkriterien	10	13	5	6	11	3	11	17	12	1	

1 = Rekrutierung beschrieben, 2 = Rekrutierung repräsentativ, 3 = klare Diagnose, 4 = Patienten charakterisiert, 5 = Beobachtung über mindestens 6 Wochen, 6 = Kointervention beschrieben, 7 = Bewertung des Therapieerfolgs durch den Patient, 8 = Bewertung des Therapieerfolgs durch den Arzt, 9 = Therapieabbrüche beschrieben, 10 = Kritische Hinterfragung der eigenen Methoden und Ergebnisse

\* nur als Abstract verfügbar

\*\* nur als unpublizierter Report verfügbar



#### 2.2.4. Studienergebnisse

Insgesamt wurde in 19 von 20 Anwendungsbeobachtungen über Nebenwirkungen berichtet, wobei lediglich in 9 Studien eine genaue Beschreibung, wie viele welcher Nebenwirkungen beobachtet wurden, enthalten war. In einer Studie [53] war keine einzige Nebenwirkung aufgetreten. In den 19 Studien traten 620 Nebenwirkungen auf, wovon in 384 Fällen zumindest beschrieben ist, welcher Symptomgruppe die beobachteten Ereignisse zuzuordnen sind. Die genauer beschriebenen Ereignisse wurden, gegliedert nach Symptomen, in die vier Kategorien Gastrointestinaltrakt, Psyche, Haut / Allergie und Allgemeinsymptomatik eingeteilt. Die Ergebnisse werden in den nachfolgenden Tabellen 4, 5 und in Abbildung 1 präsentiert.

Tabelle 4

Erstautor (Jahr)	n Pat.	n Pat. mit NW , n NW	Beschreibung und Anzahl der wichtigsten beobachteten Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignisse
Albrecht 1994	1060	21, 21	gastrointestinal 12, psychische Symptome 4 (Unruhe, Angst, Verwirrtheit), Schwitzen 2, starke Bauchschmerzen 1, starke Müdigkeit 1
Grube 1996	118	7, 7	gastrointestinal 3, Nervosität, Ruhelosigkeit
Harrer 1999	3902	28, 36	Magen- und Darmstörungen, Lichtempfindlichkeit
Holsboer-Trach. 1999	647	110, 129	gastrointestinale Beschwerden 64, Photodermatosen 18, Verschiedene (z.B. Kopfschmerz oder Müdigkeit) 47
Kalb 1999	292	35, 35	Schwitzen, Diarrhoe, Müdigkeit, Wadenkrämpfe, juckender Hautausschlag, papulöse Dermatose, optische Halluzinationen
Kuhlmann 1999	101	-	-
Lemmer 1999	6432	42, 46	Symptome der Haut (Rötung bei Sonnenexposition, Exanthem, Rötung, Lichtempfindlichkeit), innere Unruhe, gastrointestinal 1, Verschlechterung der Depression
Marjan 1996	1606	14, 14	gastrointestinale Beschwerden 5, Photosensibilität 2, anhaltende Müdigkeit 1, einwöchige Gewichtszunahme 1, Hautausschlag 1
Meier 1997	170	9, 9	Verschlimmerung der Symptomatik 2, Herbstdepression, vermehrtes Angstgefühl, trockene Schleimhäute, Verstopfung, Ganzkörperjuckreiz 2, Magenbrennen
Müller 1998	758	2, 2	Schlafstörungen, Hautausschlag
Müller 1999	607	3, 3	allergisches Exanthem, vermehrte Hautempfindlichkeit, Übelkeit
Quandt 1994	5682	62, 62	Müdigkeit 16, Pruritus / Rötung der Haut 10, Schwindel / Benommenheit 9, Magenbeschwerden 9
Rychlik 2001	2199	17, 21	Hautreizungen und Juckreiz im Bereich der Augenlider, allergisches Exanthem, Nervosität und Unruhe, Magenbeschwerden 4, Diarrhoe, Schlafstörungen
Schakau 1996	2414	23, 23	Übelkeit / Magenbeschwerden 8, Unruhe, Nervosität, Angst 5, Obstipation, Diarrhoe 3, Schwindel 3, Kopfschmerz 3
Siegers 1994	3087	45, 45	Tagesmüdigkeit 23, Magen- und Darmbeschwerden 10, allergische Reaktion 4, Angst- und Unruhezustände 3, Periarthritis 1, Schwindel / Benommenheit 1, Mundtrockenheit 1, krisenhafter Blutdruckanstieg 1, Schwitzen 1
Spitzner Arzneimittel	303	19, 19	Herzrasen, Nervosität, Übelkeit, Magenbeschwerden, Alpträume
Wenzel 1993	504	11, 12	leichte Müdigkeit 11, Magenprobleme
Woelk 1993	3250	79, 79	gastrointestinale Beschwerden 18 (Übelkeit 6, Bauch/Magenschmerzen 5, Inappetenz 3, Durchfall 2, gastrointestinale Beschwerden 2), allergische Reaktionen 17 (Allergie 6, Hautausschlag 6, Pruritus 5), Müdigkeit 13, Unruhe 8, Schwindel 5, weitere NW 18
Woelk 2000	440	13, 34	Hautirritationen am häufigsten
Zeller 2000	1129	23, 23	Photosensibilität 2

Tabelle 5

Ergebnisse zur Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in den 20 Anwendungsbeobachtungen mit Angaben zu Nebenwirkungen.

	n Studien mit Angaben	Anzahl Patienten
Anzahl Patienten sämtlicher Studien	20	44868
Sämtliche Nebenwirkungen	19	620 (1,38%)
Anzahl Patienten in den Studien mit genauen Angaben zu NW	9	18276
Genauer beschriebene Nebenwirkungen	9	384
Nebenwirkungen Gastrointestinaltrakt (Anteil genauer beschriebene NW)	8	140 (36 %*)
Nebenwirkungen Psyche (Anteil genauer beschriebene NW)	5	24 (6%*)
Nebenwirkungen Haut / Allergie (Anteil genauer beschriebene NW)	6	59 (15%*)
Allgemeine Nebenwirkungen (Anteil genauer beschriebene NW)	8	161 (42%*)

\* Prozentangaben in Bezug auf die 384 genauer beschriebenen Nebenwirkungen aus 9 Studien mit 18276 Patienten

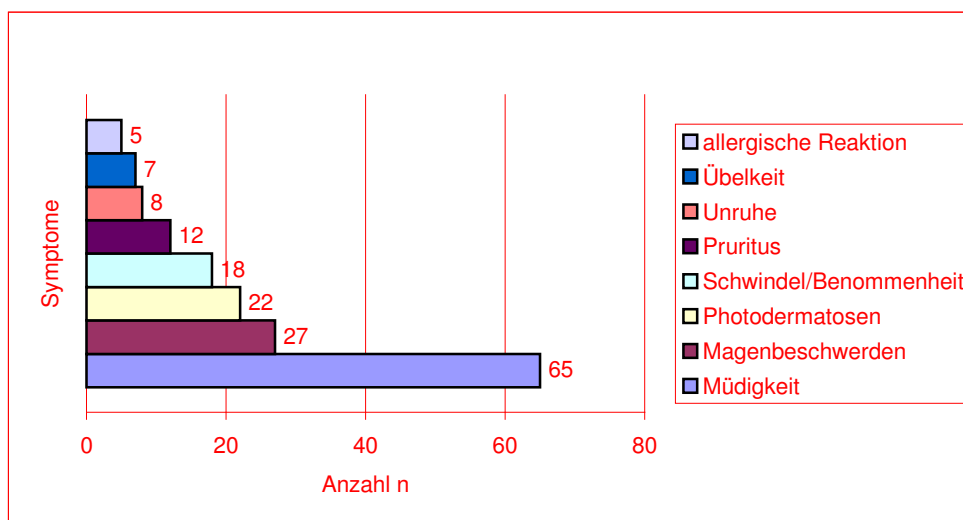


Abbildung 1

Darstellung der am häufigsten genannten Einzelereignisse und deren Anzahl in den Anwendungsbeobachtungen.

In Bezug zum Gesamtkollektiv der in allen Studien eingeschlossenen Patienten (n=44868) fällt die Anzahl sämtlicher unerwünschter Ereignisse (n=620) mit einem Anteil von 1,38 % sehr gering aus. Der Anteil unerwünschter Ereignisse (n=418) am Patientenkollektiv aller Studien, die explizit Angaben zur Anzahl der ausgewerteten Patienten (n=27998) enthielten, liegt mit 1,49 % zwar etwas höher, befindet sich jedoch in einem ähnlich niedrigen Bereich. Betrachtet man die einzelnen Anwendungsbeobachtungen für sich, fällt auf, dass sowohl die Anzahl (von n=0 [53] bis zu n=129 [42]) als auch der Prozentanteil der Ereignisse am Kollektiv sämtlicher eingeschlossener Patienten von Studie zu Studie sehr variieren (von 0,2% [117] bis zu 20% [42]). Nur 2 Studien hatten Nebenwirkungsraten von mehr als 10 % (12% [47] und 20% [42]), 4 weitere 5 bis 10% (5,9% [36], 5,3% [69], 6,3% [4] und 7,7%

[114]). Beide Studien mit einer mehr als 10%igen Nebenwirkungsrate erfüllten bei der Auswertung der Studienqualität 60% der gefragten Prüfkriterien. Im Vergleich dazu berichteten die beiden Studien, die 80% der Prüfkriterien erfüllten, eine wesentlich geringere Nebenwirkungsrate (0,7% [59] und 1% [95]).

16 Studien mit 29129 Patienten enthielten Angaben zu Therapieabbrüchen, wovon 14 Studien mit 28841 Patienten genauere Informationen darüber beinhalteten, in wie vielen Fällen es zum Abbruch wegen Nebenwirkungen bzw. wegen Ausbleiben des Therapieerfolgs kam (siehe Tabelle 6). In 1420 Fällen, also einem Anteil von 4,87% am oben genannten Kollektiv von 29129 Patienten, wurde die Therapie abgebrochen. Über einen Abbruch wegen Nebenwirkungen wurde in 111 Fällen (0,38% von 28841) und wegen eines ausbleibenden Therapieerfolgs in 251 Fällen (0,87%) berichtet. Der Grund für die restliche Anzahl von 1058 Therapieabbrüchen wurde nicht genauer spezifiziert. Bei genauer Betrachtung der einzelnen Studien zeigt sich wieder eine Heterogenität in Bezug auf die Abbruchraten innerhalb der Gruppe von Anwendungsbeobachtungen, die diesbezügliche Angaben enthalten. Die Abbruchraten reichen von 0,4% [88] bis zu 21,2% [47]. Bei den Abbrüchen wegen Nebenwirkungen stechen 3 Studien durch besonders hohe Abbruchraten hervor (1,3% [4]; 2,8% [42]; 3,4% [47]).

Tabelle 6

Therapieabbruchraten in den Anwendungsbeobachtungen. Angegeben sind jeweils die Anzahl der Patienten und in Klammern die Prozentzahl am jeweiligen Gesamtkollektiv.

	Patienten AWB
Patienten der Studien mit Angaben zu Abbrüchen	29129
Therapieabbrüche	1420 (4,87%)
Patienten der Studien mit genaueren Angaben zu Abbrüchen	28841
Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen	111 (0,38%)
Therapieabbrüche wegen Ausbleiben des Therapieerfolgs	251 (0,87%)

In den insgesamt 20 Anwendungsbeobachtungen waren 44868 Patienten eingeschlossen, 14 dieser Studien beinhalteten explizit Informationen über die Anzahl ausgewerteter Patienten (n=28178). 3 der Studien (inkl. 12039 Patienten) enthielten ungenaue oder lediglich allgemeine Angaben zum Therapieerfolg [114; 4; 117]. 17 Studien bewerteten die Response aus Sicht des Arztes, 11 aus Sicht des Patienten. Die Definition der Response aus Sicht des Arztes wurde in 3 Studien [2; 40; 47] anhand der Hamilton-Depressions-Skala (HAMD) festgelegt, wobei jeweils ein HAMD-Wert kleiner oder gleich 10 und in einer dieser Studien [47] auch eine 50%ige Reduktion des HAMD-Wertes als Response definiert wurde. In dem überwiegenden Anteil der Studien fanden unterschiedliche selbstentwickelte

Bewertungsschemen zur Beurteilung des Therapieerfolgs ihre Verwendung, so dass die vom Autor als Responder gewerteten Patienten in Bezug auf die Bewertung des Therapieerfolgs durch den Arzt bzw. den Patient in eine der folgenden Kategorien einzuordnen sind: „beschwerdefrei“, „gebessert“, „stark bis sehr stark gebessert“, „symptomfrei“, „gute“, „sehr gute“ oder „exzellente“ Wirksamkeit. Nicht mit aufgenommen in die Gruppe der Responder wurden Patienten mit einer „mäßigen Besserung“ oder einer „befriedigenden“ Wirksamkeit.

In der Betrachtung der einzelnen Studien für sich in Bezug auf die Bewertung der Response durch den Arzt, fallen 3 Studien durch einen besonders niedrigen (43% [69]; 63% [36]; 64% [40]), und eine weitere durch einen besonders hohen (100% [53]) Responderanteil auf. Insgesamt liegt die durchschnittliche Response bei 78%. Die zwei in der Qualitätsbewertung am höchsten bewerteten Studien liegen bei 84% [59] bzw. 77% [95]. Sämtliche Ergebnisse zur Response und zu den Therapieabbruchraten aller eingeschlossenen Studien enthält Tabelle 7.

Tabelle 7

Ergebnisse zu Therapieresponderraten und –abbrüchen (Prozentangaben) in den Anwendungsbeobachtungen.

Autor	Jahr	n Responder x 100/ n eingeschlossen		n Responder x 100/ n ausgewertet		n Abbrecher x 100/ n eingeschlossen	
		Arzturteil	Patient	Arzturteil	Patient	Gesamt	wg. UE
Albrecht	1994	87	92	87	92	5,9	0,8
Grube	1996	63	62	65	64	2,5	-
Harrer	1999	64	-	94	-	-	-
Holsboer-Trachsler	1999	75	-	-	-	13,0	2,8
Kalb	1999	79	79	99	99	21,2	3,4
Kuhlmann	1999	100	100	-	-	-	-
Lemmer	1999	84	78	84	79	10,7	0,1
Marjan	1999	81	76	-	-	-	0,2
Meier	1997	43	-	45	-	4,1	-
Müller	1999	80	77	98	94	17,1	0,3
Müller	1998	90	90	-	-	7,9	0,3
Quand	1994	74	-	74	-	0,4	0,2
Rychlik	2001	81	-	83	-	3,9	0,2
Schakau	1996	77	77	77	77	2,9	0,3
Siegers	1994	78	-	78	-	1,2	0,1
Spitzner Arzneimittel		-	-	-	-	8,6	1,3
Wenzel	1993	74	97	74	97	1,4	0,2
Woelk	2000	-	-	-	-	-	-
Woelk	1993	82	79	84	81	1,5	0,9
Zeller	2000	-	-	-	-	-	-

Insgesamt wird deutlich, dass durchschnittlich ein sehr hoher Anteil von ca. 80 % der in den Anwendungsbeobachtungen eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten in die Klasse der Therapieresponder fällt. Eine zusammenfassende Übersicht zu den Responderraten gibt Tabelle 8.

Tabelle 8

Übersicht der Responderraten in den Anwendungsbeobachtungen. Angegeben sind jeweils die Anzahl der Responder und in Klammern der Prozentanteil am jeweiligen Kollektiv der entsprechenden eingeschlossenen bzw. ausgewerteten Studien.

	Responder
Bewertung durch den Arzt / eingeschlossene Patienten (n=32829)	25525 (78%)
Bewertung durch den Patient / eingeschlossene Patienten (n=17142)	13718 (80%)
Bewertung durch den Arzt / ausgewertete Patienten (n=27013)	22039 (82%)
Bewertung durch den Patient / ausgewertete Patienten (n=13299)	10732 (81%)

### 2.3. Diskussion Anwendungsbeobachtungen

Die in dieser Monographie zusammengefassten Ergebnisse in den Anwendungsbeobachtungen bestätigen, dass es sich im Fall von Hypericumextrakten bei der Behandlung depressiver Verstimmungszustände um eine gut verträgliche Therapieoption handelt. Die Nebenwirkungsrate lag mit durchschnittlich 1,4% in einem sehr niedrigen Bereich, Interaktionen wurden nicht berichtet. Gleichzeitig konnten hohe Responderraten sowohl aus Sicht der teilnehmenden Ärzte, als auch der Patienten erzielt werden. In der Untersuchung der Anwendungsbeobachtungen nach Qualitätsaspekten zeigte sich jedoch insgesamt eine eher mäßige Qualität.

Die geringe Nebenwirkungsrate bestätigt die in vielen klinischen Studien erzielten Ergebnisse [101; 27; 104], in denen deutlich wird, dass es sich im Fall von Hypericumextrakten um eine, gerade auch im Vergleich mit herkömmlichen Antidepressiva sehr gut verträgliche Therapieoption handelt. Ein möglicher methodischer Grund für diese besonders niedrige Nebenwirkungsrate könnte aber auch sein, dass in den meisten eingeschlossenen Studien nur spontan geäußerte Nebenwirkungen erfasst wurden, jedoch keine gezielte Nachfrage nach Beeinträchtigungen der Befindlichkeit – wie in klinischen Studien üblich - erfolgte. Ein weiterer Grund könnte der sein, dass der Beobachtungszeitraum, bis auf zwei Ausnahmen, im Median lediglich bei 6 Wochen lag und somit zu einem späteren Zeitpunkt aufgetretene Nebenwirkungen nicht mit erfasst werden konnten. Die spezifische Betrachtung der in den Studien beobachteten Einzelsymptome verdeutlicht, dass es sich in der Überzahl um Symptome mit einem eher unspezifischen Charakter, wie beispielsweise Müdigkeit, Magen- und Darmbeschwerden oder Schwindelgefühl, handelt. Lediglich Photodermatosen (n=22), Pruritus (n=12) und allergische Reaktionen (n=5) wurden als spezifischere Nebenwirkungen gehäuft genannt, nahmen jedoch zusammengefasst mit 0,14% nur einen sehr geringen Anteil am Gesamtkollektiv ein, waren reversibel und nicht schwerwiegender Natur. Über Interaktionen im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten wurde in den eingeschlossenen Studien nicht berichtet.

Im Durchschnitt beurteilten ca. 80% der teilnehmenden Ärzte und Patienten die Behandlung mit Hypericum als erfolgreich. Nur 2 der eingeschlossenen Studien [69; 115] bezogen jeweils kleinere Gruppen von Patienten mit schweren Depressionen mit in die Auswertung ein, zeigten jedoch keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf eine Verbesserung der depressiven Symptomatik. Eine klinische Relevanz der Ergebnisse ergibt sich also nur für das Krankheitsbild einer leichten oder mittelgradigen Depression. Von Bedeutung ist sicherlich die große Kongruenz zwischen der Patientenbewertung mit einer auch subjektiv

individuell erlebten Besserung und dem ärztlichen Urteil zum Zustand des Patienten. Diese hohe Übereinstimmung von gutem klinischen Befund und deutlich gebesserten Befinden ist zumindest ein Indiz für eine gute Eignung von Hypericumextrakten in der Behandlung depressiver Zustände, da gerade hier das subjektive Befinden und der klinisch objektivierbare Befund nicht automatisch übereinstimmen. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Hypericumextrakte, wie in kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen [101; 27; 60; 104], auch in einer breiten Anwendung eine gute Wirksamkeit und sehr gute Verträglichkeit besitzen. Allerdings ergab die in Abschnitt 2.2.3. erfolgte Untersuchung bestimmter im wesentlichen inhaltlicher Qualitätsaspekte, dass die eingeschlossenen Anwendungsbeobachtungen zum Teil erhebliche Mängel in der Berichterstattung offenbarten. Deshalb müssen die erzielten Ergebnisse zumindest in Frage gestellt werden und zuverlässige Schlussfolgerungen und Interpretationen sind nur mit einer gewissen Vorsicht abzuleiten.

Zur qualitativen und quantitativen Auswertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Hypericumextrakten sind Anwendungsbeobachtungen, bei sorgfältiger Planung und Durchführung, eine wertvolle Ergänzung zu klinischen Studien, da sie äußerst wichtige Informationen, z.B. zur Übertragbarkeit von Ergebnissen randomisierter Studien auf die Routinepraxis und zu Langzeitverläufen, erbringen können. Bei der Beurteilung bisheriger, im wesentlichen in kontrollierten klinischen Studien erzielten Forschungsergebnisse zu Hypericum stellt sich die Frage, ob die primär von niedergelassenen Ärzten behandelten Patienten mit leichten bis mittelschweren Depressionen - ein zahlenmäßig sehr großes Klientel - in der klinischen Forschung und im Vergleich mit konventionellen Antidepressiva ausreichend Berücksichtigung finden [49]. Zudem sind zur qualitativen und quantitativen Bewertung der subjektiv unerwünschten Ereignisse allein schon aufgrund der Fallzahlen die Ergebnisse von Anwendungsbeobachtungen besser geeignet als diejenigen kontrollierter klinischer Studien. Die hier mit einbezogenen Anwendungsbeobachtungen umfassen mehr als 40000 Patienten und verschaffen so zumindest einen Überblick über Wirksamkeit und Verträglichkeit von Hypericumextrakten, dort, wo diese in der Regel zum Einsatz kommen. Kritisch zu beurteilen bei der Untersuchung und Bewertung der Ergebnisse von Anwendungsbeobachtungen sind jedoch sicherlich die Fragen nach der methodischen Qualität von Durchführung und Berichterstattung und der Vergleichbarkeit untereinander.

Eine grundsätzliche Schwierigkeit bei der Zusammenfassung von Anwendungsbeobachtungen ergibt sich aus der Tatsache, dass eine Literatursuche – wie in gewöhnlichen Übersichtsarbeiten der Fall – beruhend auf der Durchsichtung üblicher medizinischer Datenbanken völlig unzureichend ist. Lediglich 3 von insgesamt 20 Studien in dieser Monographie waren über die Datenbank Medline verfügbar. Der überwiegende Teil



der hier vorliegenden Anwendungsbeobachtungen wurde durch die über die Medlinesuche hinaus angewandte Suchstrategie der Anfrage bei Herstellern und Experten und der Durchsicht von Kongressbänden von Phytotherapietagen gefunden, wodurch ebenfalls die Problematik einer systematischen Suche unkontrollierter Studien verdeutlicht wird. Aufgrund der hier dargestellten Schwierigkeiten und der ohnehin im Bereich der Komplementärmedizin erschwerten Suche und Auffindung von Literatur, muss die Frage gestellt werden, ob wirklich alle relevanten Anwendungsbeobachtungen identifiziert werden konnten. Weiterhin besteht natürlich auch in dieser Zusammenstellung von Anwendungsbeobachtungen, wie in allen systematischen Übersichtsarbeiten, die Möglichkeit, dass Studien, deren Ergebnisse nicht den Erwartungen der Autoren oder Sponsoren entsprechen, weniger oft publiziert werden als solche mit „positiven“ Ergebnissen. Das als Publication-Bias bezeichnete Phänomen, dass diese nicht publizierten und somit nicht auffindbaren Studien zu einer unangemessen positiven Beurteilung des Wissensstandes führen können, ist auch hier nicht auszuschließen.

Die Interpretation der Anwendungsbeobachtungen wird durch die große Heterogenität, vor allem jedoch durch teilweise erhebliche Mängel in der Berichterstattung erschwert. Eine Problematik ergibt sich hier z.B. aus der Verwendung unterschiedlicher, nicht standardisierter Beobachtungs- und Auswertungsmethoden, unterschiedlicher Präparate und Dosierungen. Auch wenn die Beurteilung der Qualität von Anwendungsbeobachtungen mit großen Schwierigkeiten behaftet ist, wurde versucht mit Hilfe einer Skala (siehe Abschnitt 2.1.4) zu überprüfen, inwieweit die Berichterstattung der eingeschlossenen Studien aussagekräftige Informationen zur beinhalteten Thematik enthält oder nicht. Die in dieser Monographie angewandte Skala verschafft zwar mit Sicherheit kein umfangreiches und klares Bild einer objektivierbaren Qualitätsbewertung, trotzdem wird anhand der hier abgefragten Kriterien zumindest annähernd deutlich, dass viele der Anwendungsbeobachtungen in Bezug auf ihre Berichterstattung unvollständig sind. Lediglich zwei der Studien erfüllten zumindest 80%, die Mehrheit der Studien ca. die Hälfte und weitere 7 Studien sogar nur maximal 30% der abgefragten Prüfkriterien. Anlässlich solch niedriger Quoten stellt sich natürlich die Frage, ob die zu erfüllenden Prüfkriterien als Maßstab zu hoch angesetzt waren oder, sollte dies nicht der Fall sein, ob die in den Anwendungsbeobachtungen erzielten Ergebnisse zumindest teilweise anzuzweifeln sind. Die genauere Untersuchung der Prüfkriterien verdeutlicht, dass wesentliche Studienmerkmale wie eine klare Beschreibung der Diagnose, eine ausreichende Beschreibung des Patienten oder der Kointervention nur in ca. 25% der Studien, die Beschreibung, Repräsentativität der Patientenselektion oder eine Beschreibung der Therapieabbrüche in ca. der Hälfte der Studien adäquat berücksichtigt wurden. Auch wenn es sich bei der hier verwendeten Skala

lediglich um ein äußerst grobes Werkzeug handelt, der Sinn von Qualitätssummscores allgemein sehr umstritten ist [34; 46], und die Höhe des Qualitätsanspruchs an Anwendungsbeobachtungen allgemein oder im Vergleich zu klinischen Studien sicherlich zu diskutieren ist, werden aus Sicht des Autors zumindest in einigen eingeschlossenen Anwendungsbeobachtungen grundlegende Anforderungen an die Qualität nur zum Teil oder gar nicht erfüllt. Gerade in unkontrollierten Studien, in denen ein Vergleich mit einer unbehandelten oder anders behandelten Gruppe fehlt, ist eine Aussage zur Wirksamkeit der Intervention nur dann möglich, wenn die Prognose der Patienten klar ist. Wenn nicht gesagt werden kann, dass der unter der Prüfltherapie beobachtete Verlauf anders ist als ohne oder mit einer anderen Therapie erwartet, ist die Bewertung der Wirksamkeit nur schwer möglich. Ebenso wichtig ist die Bewertung des Krankheitsverlaufs aus unterschiedlichen Perspektiven, von unterschiedlichen Personen (Arzt und Patient), zu unterschiedlichen Zeitpunkten und zu verschiedenen krankheitsrelevanten Aspekten (z.B. Intensität, Medikation, Globalbewertung), die nur teilweise stattfand. Die Beobachtungsdauer lag im Median bei 6 Wochen, nur in zwei der Studien lag eine Langzeitbeobachtung über jeweils 12 Monate vor. Hier ist anzumerken, dass gerade mit Hilfe von Anwendungsbeobachtungen versucht werden sollte, speziell bei der oft länger andauernden Therapie von Depressionen, Erkenntnisse in einem größeren zeitlichen Rahmen zu gewinnen als dies in klinischen Studien möglich ist. Grundsätzlich ist es jedoch durchaus sinnvoll, z.B. zur Ermittlung von prognostischen Faktoren für die Kurzzeitresponse, Anwendungsbeobachtungen mit relativ kurzen Beobachtungszeiträumen durchzuführen.

Bei der Beurteilung der Studien bzw. Berichtsqualität ist natürlich zu berücksichtigen, dass einige der untersuchten Anwendungsbeobachtungen nur in Form eines Abstracts bzw. eines unpublizierten Reports vorlagen. Diese Studien können zwar durchaus qualitativ hochwertig sein, die entsprechenden Details waren jedoch in der hier vorliegenden Form nicht enthalten. Weiterhin muss in Betracht gezogen werden, dass Anwendungsbeobachtungen aus Marketinggründen oft in Praktikerzeitschriften veröffentlicht werden, in denen komplexe Berichterstattungen und Statistiken keinen Platz finden. Trotzdem könnten die entsprechenden Studien beispielsweise gute Analysen prognostisch wesentlicher Faktoren gemacht haben, deren Durchführung im Rahmen der Veröffentlichung jedoch nicht hinreichend und ausführlich genug dargestellt werden konnte.

Ein mögliche Ursache für eine unzureichende Berichterstattung könnte darin liegen, dass viele der Anwendungsbeobachtungen von den jeweiligen Phytotherapieherstellern initiiert und finanziert werden. Eine unabhängige Beurteilung und Bewertung der Studienergebnisse muss somit in Frage gestellt werden, was z.B. auch daran zu erkennen ist, dass lediglich in

einer einzigen eingeschlossenen Studie die eigenen Methoden und Ergebnisse kritisch hinterfragt worden sind. Die meisten der Studien reduzieren die Diskussion leider darauf, wie überzeugend doch gezeigt wurde, dass der geprüfte Hypericumextrakt sehr wirksam sei. Solche Studien bzw. eine solche Darstellung ist aus Sicht des Autors inakzeptabel. Andererseits ist zu erwähnen, dass die Ergebnisse der beiden Studien, die einen verhältnismäßig hohen Anteil an Prüfkriterien erfüllten und zumindest subjektiv qualitativ hochwertig erscheinen, dem insgesamt erzielten Durchschnitt an Ergebnissen in Bezug auf die Wirksamkeit und Nebenwirkungsraten glichen, was ein Indiz dafür sein kann, dass trotz offensichtlicher Qualitätsmängel auch die in der Berichterstattung unvollständigeren Studien im wesentlichen zu ähnlichen Ergebnissen kamen.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erkennen, warum Anwendungsbeobachtungen überhaupt durchgeführt werden. Sie spielen eine wesentliche Rolle als Marketinginstrument der Pharmaindustrie für eine möglichst werbewirksame Darstellung des jeweiligen Produktes. Ziel ist somit nicht primär eine unabhängige und wissenschaftlich einwandfreie Untersuchung im Sinne einer Vervollständigung des Wissensstandes bezüglich einer bestimmten Substanz. Es liegt vielmehr nahe, dass auf diesem Wege versucht wird eine Darstellung des eigenen Produktes zu erwirken, die den Abnehmer - in diesem Fall den verschreibenden Ärzten bzw. den Patienten – davon überzeugen soll, sich für das jeweilig „untersuchte“ Produkt zu entscheiden. Auch die in einer Anwendungsbeobachtung eingebundenen Ärzte profitieren in der Regel finanziell davon, dass sie an einer solchen Studie teilnehmen. Somit ist zumindest offen, ob in diesem Fall aus Sicht des Behandelnden von einer unabhängigen und unbeeinflussten Bewertung der jeweiligen Substanz gesprochen werden kann.

Interessant ist die Tatsache, dass sämtliche der Anwendungsbeobachtungen aus dem deutschen Sprachraum stammen, was sicherlich ein Hinweis dafür ist, welchen allgemein großen Stellenwert Hypericumextrakte hierzulande einnehmen. Darüber hinaus zeigt dies aber auch, dass das Interesse der in Deutschland ansässigen Phytopharmaindustrie an einer möglichst positiven und somit auch werbewirksamen Darstellung der in Deutschland am zweithäufigsten verschriebenen Medikamentengruppe zur Behandlung depressiver Verstimmungszustände [81] sehr groß ist. Ähnlich wie die Mehrzahl der kontrollierten klinischen Studien aus dem deutschsprachigen Raum, wurden auch in den Anwendungsbeobachtungen positive Ergebnisse in Bezug auf die Wirksamkeit von Hypericumextrakten erzielt. Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse der im englischen Sprachraum, speziell in Amerika, veröffentlichten kontrollierten klinischen Studien ein viel geringeres Ausmaß an Wirksamkeit [105; 22]. Hier wird nochmals deutlich, wie wichtig

speziell in Hinblick auf die internationale Anerkennung deutschsprachiger kontrollierter und unkontrollierter Studien ein hohes Maß an Qualität ist.

Ein Schwachpunkt dieser Arbeit liegt sicherlich darin, dass sämtliche Arbeitsschritte, von der Literatursuche bis hin zur endgültigen Auswertung, im wesentlichen lediglich nur von einer Person durchgeführt wurden. Im Rahmen dieser Monographie konnte so nur eine Abwägung wichtiger Fragestellungen und Bewertungen, wie z.B. bei den grundsätzlichen Ein- und Ausschlusskriterien oder in der Auswertung von Qualitätsaspekten, in Zusammenarbeit mit einem zweiten Reviewer – wie in anderen klinischen Studien oder Übersichtsarbeiten grundsätzlich üblich - stattfinden.

Insgesamt konnten also durch die hohen Fallzahlen der eingeschlossenen Studien Erkenntnisse über die Wirksamkeit und gleichfalls gute Verträglichkeit von Hypericumextrakten in der breiten Anwendung gewonnen werden. Die hier erzielten Ergebnisse bestätigen somit die große Anzahl klinischer Studien, die die Wirksamkeit von Hypericumextrakten, bei gleichzeitig geringen Nebenwirkungsraten, belegen. Die Untersuchung der Qualität der Anwendungsbeobachtungen lässt jedoch zumindest in einigen Fällen den Wert dieser als fraglich erscheinen. Ein wesentlicher Grund dafür ist sicherlich die Rolle von Anwendungsbeobachtungen als Marketinginstrument der Pharmaindustrie. Grundsätzlich ist aus Sicht des Autors die Durchführung von Anwendungsbeobachtungen aufgrund von Fallzahlen und Praxisbezug jedoch wünschenswert. Wichtige, ernstzunehmende und wissenschaftlich anerkannte Ergebnisse können nur dann gewonnen werden, wenn sichergestellt wird, dass ein Mindestmaß an Qualität, wie z.B. ein möglichst umfassendes und differenziertes Bild des Patientenkollektivs und eine vereinheitlichte Berichterstattung, gewährleistet werden kann.

### **3. Analyse publizierter Kasuistiken und von Behördemeldungen zu unerwünschten Ereignissen**

#### 3.1. Methodik

##### 3.1.1. publizierte Kasuistiken

###### 3.1.1.1. Einschlusskriterien

In die Auswertung wurden Publikationen von Einzelfällen oder Fallserien zu Nebenwirkungen oder Interaktionen nach Gabe von Hypericumextrakten einbezogen.

###### 3.1.1.2. Literatursuche

Potentiell relevante Veröffentlichungen wurden in folgenden Datenbanken bzw. auf folgende Weise gesucht:

1. Medline 1966 – 2002 Nov (Suchbegriffe: hypericum and (adverse effects or interaction));
2. Medline 1966 – 2002 Nov (Suchbegriffe: hypericum and (adverse-effects or interaction));
3. Zusatzsuche in PubMed (Suchbegriff: hyperic\*) zuletzt am 11. Februar 2003 für den Zeitraum ab Dezember 2002;
4. Durchsicht der Literaturverzeichnisse von gefundenen Studien und Übersichtsarbeiten.

Eine Einschränkung der Publikationssprache gab es nicht.

###### 3.1.1.3. Selektionsprozess

Durch die Suche in Medline wurden 189 Publikationen in Suche 1 und 34 Publikationen in Suche 2 gefunden, die anschließend vom Autor nach Titeln, Zusammenfassungen und Schlagwörtern durchsucht wurden. In einem ersten Screeningschritt wurden nur die Artikel, die eindeutig keine Originalberichte zu Einzelfällen mit Nebenwirkungen oder Interaktionen nach Gabe von Hypericumextrakten oder eindeutig für diese Arbeit irrelevante Informationen

enthielten (Studien mit Tieren, in-vitro Studien, kontrollierte und unkontrollierte klinische Studien, Übersichtsartikel, Kommentare), aussortiert.

Von den 189 Publikationen aus Suche 1 wurden 41 als potentiell relevant identifiziert. Von den 34 Publikationen aus Suche 2 wurden 9 als potentiell relevant identifiziert, die jedoch in der Menge der 41 potentiell relevanten Veröffentlichungen aus Suche 1 enthalten waren. Von 40 der 41 Veröffentlichungen wurden vollständige Kopien besorgt, eine [20] war über deutsche Bibliotheken nicht zu beziehen.

Von den 40 näher geprüften Publikationen wurden 8 aus unterschiedlichen Gründen ausgeschlossen (siehe 3.2.1.1).

Des Weiteren wurden folgende Publikationen zu Kasuistiken mit in die Auswertung einbezogen:

Eine Publikation [14] wurde durch einen Hinweis in einer der Veröffentlichungen gefunden, [30], in denen keine Originalberichte zu Nebenwirkungen oder Interaktionen enthalten waren [14].

2 Publikationen [13; 111] wurden über einen Review-Artikel [31] auffindig gemacht, in dem Kasuistiken zusammengestellt waren.

5 weitere Veröffentlichungen [28; 77; 58; 51; 33] wurden durch die abschließende Suche in PubMed gefunden.

In den 40 selektierten Artikeln waren 37 Artikel mit 55 Originaleinzelfallberichten und 3 weitere Artikel mit Fallserien enthalten [23; 15; 16].

#### 3.1.1.4. Extraktion und Beurteilung

Die Extraktion von bibliographischen Daten, Informationen zu Patienten, zum verabreichten Hypericumextrakt, zu Kointervention, zum Ereignis, und zum Verlauf erfolgte mit einem Standardformular durch den Autor (Formulare Anhang 4.1). Die extrahierten Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden in folgende Kategorien unterteilt:

1. Interaktion: Durch Medikation erzeugte Veränderung eines Messwertes eines labordiagnostischen Parameters [118];
2. Interaktion mit damit in Zusammenhang stehender Symptomatik;
3. Nebenwirkung: Sämtliche schädlichen und unbeabsichtigten Reaktionen auf ein medizinisches Produkt in jeglicher Dosierung. „Reaktion auf ein medizinisches Produkt“ bedeutet, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen dem medizinischen

Produkt und dem Nebeneffekt zumindest vernunftgemäß möglich ist, z.B. ein Zusammenhang kann nicht ausgeschlossen werden [29];

4. Nebenwirkungen (wie unter 3.), die auch mit einer Interaktion im Zusammenhang stehen könnten.

Die Kausalität des jeweiligen Ereignisses wurde in folgende Kategorien unterteilt:

1. Ja (sicher):
  - a) bestätigt im Wiederholungsversuch; und/oder
  - b) bestätigt durch Labordaten; und/oder
  - c) Beginn der Reaktion sofort nach Verabreichung des Medikaments; und/oder
  - d) genauer örtlicher Zusammenhang mit der Verabreichung (z.B. exakt auf der selben Stelle der Haut).
2. Wahrscheinlich:
  - a) zeitlicher oder örtlicher (z.B. Haut) Zusammenhang mit der Verabreichung; und/oder
  - b) Wiedergenesung mit dem Absetzen des Medikaments, wenn kein anderes Medikament abgesetzt und keine Therapie eingesetzt wurde; und/oder
  - c) bei Auftreten eines ungewöhnlichen klinischen Zeichens zusammen mit der Verabreichung des Medikaments in Abwesenheit von anderen Faktoren.
3. Möglich:
  - a) eine mögliche andere Erklärung existiert; und/oder
  - b) mehr als ein Medikament wird verdächtigt; und/oder
  - c) die Daten sind unvollständig; und/oder
  - d) Wiedergenesung folgt dem Absetzen mehrerer Medikamente; und/oder
  - e) die zeitliche Beziehung ist nicht klar; und/oder
  - f) das Ergebnis einer Nebenwirkung ist nicht protokolliert; und/oder
  - g) Wiedergenesung folgt einer Therapie und dem Absetzen des Medikaments.
4. Unklar: Diese Klassifikation wird herangezogen, wenn ein klinisches Ereignis gut zu erklären ist durch Faktoren einer zugrundeliegenden Erkrankung oder einer anderen nicht mit der Medikation im Zusammenhang stehenden Ätiologie (Zitat: Adverse Drug Reactions Advisory Committee database of suspected adverse reactions to drugs explanatory notes).

Der Schweregrad des jeweiligen Ereignisses wurde folgendermaßen eingestuft:

1. lebensbedrohlich: Ereignis, das den Tod des Patienten zur Folge hat oder haben kann;
2. interventionsbedürftig: Ereignis, das eine Art von ärztlichem Eingreifen (z.B. medikamentös) notwendig macht und nach sich zieht;
3. Absetzen von Hypericum: Ereignis, das lediglich das Absetzen des Hypericumpräparats und keine weitere ärztliche Intervention zur Folge hat;
4. relevant, keine Intervention: Ereignis, das das Gesundheitsempfinden des Patienten beeinträchtigt, jedoch keine ärztliche Intervention nach sich zieht;
5. sonstige.

Zusätzlich wurden Interaktionen nach folgenden Gesichtspunkten beurteilt:

1. bedrohlich: Ereignis, das den Tod oder eine erhebliche Einschränkung des Gesundheitszustandes des Patienten zur Folge hat;
2. potentiell bedrohlich: Ereignis, das den Tod oder eine Einschränkung des Gesundheitszustandes des Patienten zur Folge haben könnte;
3. sonstige.

Zur Bewertung des Verlaufs des Ereignisses wurden Therapieabbruch (aufgrund von Nebenwirkungen, Interaktionen oder sonstige) und Besserung der Symptomatik (sofort, innerhalb einer Woche oder länger als eine Woche nach Absetzen des Hypericumextraktes) herangezogen.



## Meldungen an Behörden

### 3.1.2.1. Einschlusskriterien

In die Auswertung wurden Meldungen an Behörden von Einzel- bzw. Verdachtsfällen zu Nebenwirkungen oder Interaktionen im Zusammenhang mit der Gabe von Hypericum-extrakten einbezogen.

### 3.1.2.2. Findungsprozess

Internationale Meldestellen für Arzneimittelnebenwirkungen wurden im Mai 2001 angeschrieben und um Informationen über Meldungen zu Hypericumextrakten gebeten. Es wurden Informationen aus folgenden Institutionen gesammelt und mit in die Auswertung einbezogen:

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ, Fachausschuss der Bundesärztekammer);
2. Medicines Control Agency / Committee on Safety of Medicines (MCA/CSM, Department of Health, UK);
3. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC, Australia)
4. Medical Products Agency (MPA, Sweden);
5. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Sweden).

Eine Einschränkung der Sprache gab es nicht.

### 3.1.2.3. Selektionsprozess

Die vorliegenden Listen wurden vom Autor durchgesehen und zur weiteren Extraktion und Auswertung in folgende 2 Kategorien unterteilt:

1. Listen, die ausreichende Informationen zu Einzelfallberichten zu den jeweiligen Ereignissen enthielten, so dass eine genauere Extraktion und Beurteilung der beinhalteten Daten möglich war. Diese speziell in den beiden Listen mit Behördenmeldungen aus Australien (ADRAC) und Schweden (MPA) enthaltenen Kasuistiken wurden zusammen mit den publizierten Kasuistiken ausgewertet.

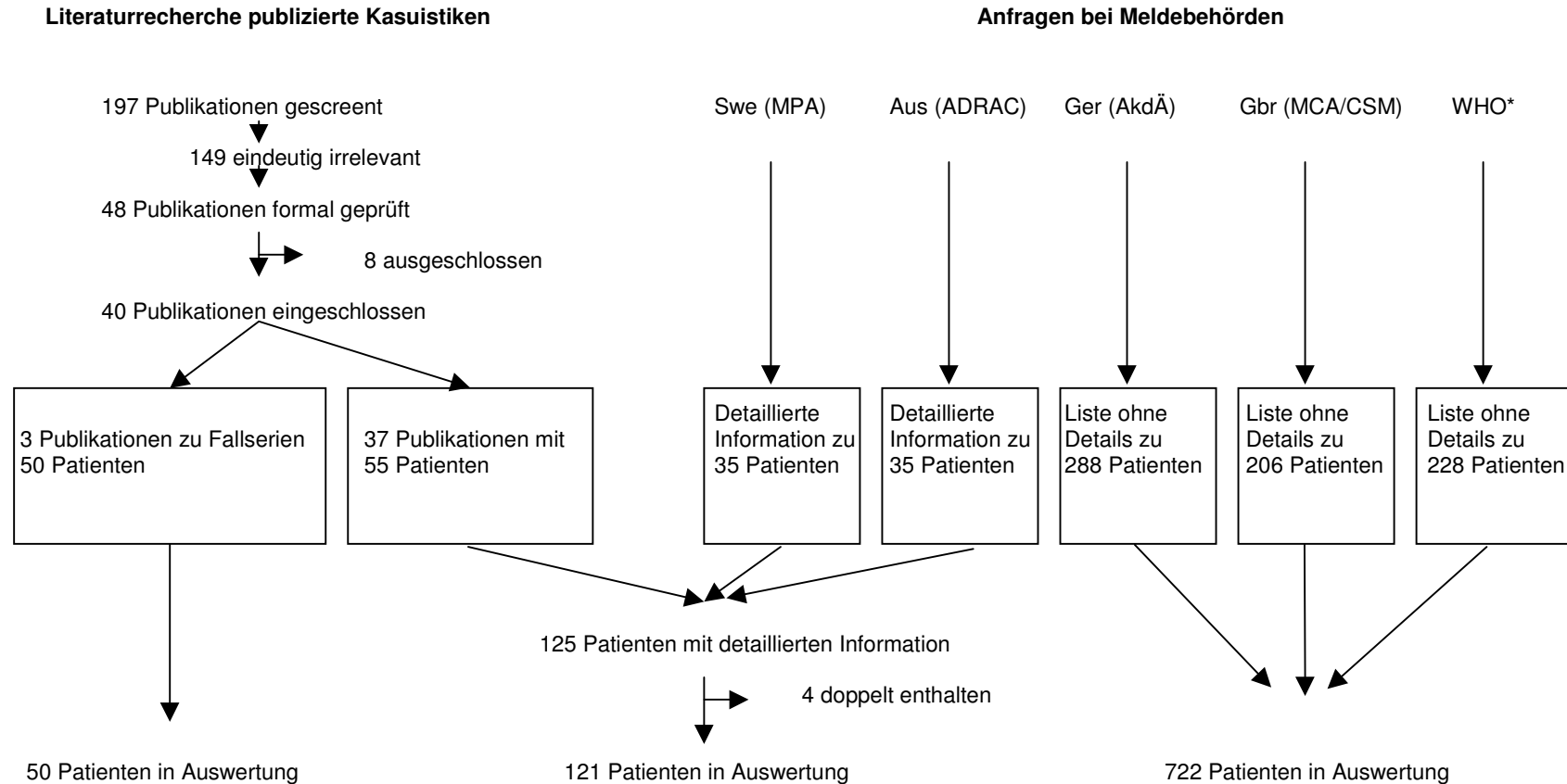
2. Listen, die lediglich eine einfache Aufzählung der mit Hypericum im Zusammenhang aufgetretenen Ereignisse enthielten (AkdÄ, MCA/CSM, WHO).

#### 3.1.2.4. Extraktion und Beurteilung

Die Extraktion von Informationen zu Patienten, zum verabreichten Hypericumextrakt, zu Kointervention, zum Ereignis und zum Verlauf der in den Behördenmeldungen aus Schweden und Australien aufgeführten Kasuistiken erfolgte mit Hilfe des selben Standardformulars (Formulare Anhang 4.1), das zur Extraktion der publizierten Kasuistiken herangezogen wurde, und unter den gleichen in Abschnitt 3.1.1.4. dargestellten Gesichtspunkten durch den Autor.

Die Listen, die lediglich eine einfache Aufzählung von Ereignissen enthielten, wurden vom Autor in Tabellen zusammengefasst, in denen die jeweiligen Symptome insgesamt, unterteilt nach Herkunftsländern und unterteilt in Symptomgruppen (z.B. Haut- und Hautanhangsorgane, Gastrointestinaltrakt etc.), enthalten sind. In diese Tabellen sind Daten der Listen aus Deutschland, Großbritannien und der WHO (inkl. Österreich, Kanada, Irland, Niederlande, Spanien und USA) mit eingegangen.

### 3.2. Ergebnisse



\* Länder WHO: Deutschland\*\*, Österreich, Kanada, Irland, Niederlande, Spanien, Großbritannien\*\*, USA, Bulgarien\*\*

\*\* Die Fallzahlen der in der Liste des WHO enthaltenen Berichte aus Deutschland und Großbritannien sind nicht in der Gesamtzahl an Meldungen der WHO mit aufgeführt, da stattdessen die Originaldaten aus den Datenbanken der AkdÄ und der MCA/CSM mit in die Auswertung einbezogen wurden. Die einzige aus Bulgarien stammende Meldung wurde vernachlässigt und nicht mit in die Auswertung einbezogen.

Abbildung 2

Zusammenfassung des Findungs- und Selektionsprozesses aus Literaturrecherche und Anfragen bei Meldebehörden

### 3.2.1. Kasuistiken aus Publikationen und detaillierten Melderegistern

#### 3.2.1.1. Findungs- und Selektionsprozess

Durch die Literatursuche wurden insgesamt 48 potenziell relevante Artikel mit Berichten zu Nebenwirkungen oder Interaktionen nach Gabe von Hypericumextrakten identifiziert, die formal auf die Erfüllung der Einschlusskriterien hin geprüft wurden. 37 von 48 Artikeln entsprachen den Einschlusskriterien [1; 8; 9; 12; 13; 48; 62; 63; 71; 90; 93; 110; 77; 89; 33; 58; 7; 51; 72; 107; 83; 82; 87; 111; 21; 43; 6; 10; 41; 55; 14; 32; 57; 28; 38; 56; 78]. 8 Artikel wurden aus folgenden Gründen nicht in die Betrachtung und Auswertung eingeschlossen: 4 Artikel enthielten keine Originalfallberichte zu Nebenwirkungen oder Interaktionen [109; 30; 333; 112], 2 weitere Fallberichte zu Hypericumextrakten enthielten keine Informationen über Nebenwirkungen oder Interaktionen [52; 103], ein Fallbericht zu Nebenwirkungen stand nicht im Zusammenhang mit Hypericumextrakten [116] und ein Artikel enthielt Informationen zu 7 Fallberichten, die der schwedischen Liste mit Behördenmeldungen entstammen und somit dort mitaufgeführt sind. Die 40 selektierten Artikel enthielten 37 Artikel mit 55 Originaleinzelfallberichten und 3 weitere Artikel mit Fallserien [23; 15; 16].

Einen zusammenfassenden Überblick, wie viele Kasuistiken aus welcher Quelle entstammen, befindet sich in der vorherigen Abbildung 2. Die folgende Tabelle 9 fasst den Findungs- und Selektionsprozess der Kasuistiken aus Behördenmeldungen zusammen.

Tabelle 9

Herkunft, Art und Anzahl der Meldungen an Behörden mit Einzelfallkasuistiken.

Name der Behörde	Enthaltene Länder	Wie wird registriert	Anzahl der Kasuistiken im Zusammenhang mit Hypericum
Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC)	Australien	Die Datenbank der ADRAC enthält Verdachtsfälle von Einzelfallkasuistiken zu Reaktionen auf Arzneimittel, die auf freiwilliger Basis von australischen Ärzten, Zahnärzten und Apothekern berichtet wurden.	35
Medical Products Agency (MPA)	Schweden	Die Datenbank der MPA (Swedis Adverse Drug Reactions Profile) beinhaltet Berichte zu Einzelfallkasuistiken von Verdachtsfällen unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten, die aus Krankenhäusern oder von allgemein praktizierenden Ärzten stammen.	35

### 3.2.1.2. Allgemeine Merkmale

Eine Zusammenstellung der Patientendaten, der Behandlungsart und zu Kointerventionen befindet sich in den Tabellen A.2, A.3 und A.4 im Anhang. Die eingeschlossenen Artikel aus den Publikationen stammen aus den Jahren 1997 bis 2002, wobei der Großteil der Artikel (n=23) in den Jahren 2000 und 2001 veröffentlicht wurde. Die Artikel stammen aus insgesamt 8 Ländern (USA n=16, Australien n=3, Schweiz n=4, Holland n=1, Deutschland n=6, Frankreich n=1, Kanada n=3, England n=3). 31 Artikel mit 46 Fallberichten sind in englischer, 4 (7 Fallberichte) in deutscher, ein Artikel mit einem Fallbericht in französischer [87] und ein weiterer einen Fallbericht enthaltenden in holländischer Sprache verfasst [38]. Lediglich 3 der Artikel (6 Fälle) waren nicht über die Medline-Datenbank verfügbar [13; 14; 111].

Die Patienten der insgesamt 55 enthaltenen Fallberichte aus den Publikationen haben ein durchschnittliches Alter von 47 Jahren. Der Anteil an Patienten weiblichen Geschlechts liegt bei 65 %. Eine Beschreibung der verwendeten und als Ursache für die unerwünschten Ereignisse verdächtigten Hypericumextrakte ist in der überwiegenden Anzahl der Fallberichte (n=41) nicht enthalten, wobei auffällig ist, dass die meisten Fallberichte, in denen der beteiligte Extrakt genannt war, aus dem deutschsprachigen Raum (Deutschland und Schweiz) stammen (n=12). Die Gruppe der beschriebenen Extrakte umfasst 7

unterschiedliche Produkte (LI160 (n=6), Hypericum / Gingko Mischpräparat, Valdispert (Hypericum / Baldrian Mischpräparat), Neuroplant (n=2), Hyperiforce, Hyperforat, Jarsin 300(= LI160; n=2)). Die jeweils verwendete tägliche Dosis wurde nur in 32 Fällen angegeben. Sie reichte von 300 bis zu 18000 mg / Patient / d und der Median betrug 825 mg / Patient / d. Die Dauer der Behandlung mit dem jeweiligen Hypericumextrakt wurde in 73% der Fälle genannt und reichte von 3 Tagen bis zu 5 Jahren. Der Einsatz einer Komedikation wurde in 45 Fallberichten beschrieben.

Die aufgelisteten Daten der Kasuistiken aus den Behördenmeldungen stammen aus einem Zeitraum vom 01.11.1972 bis zum 19.04.2001 (ADRAC) bzw. 1997 bis 2001 (MPA). Beide Listen sind in englischer Sprache verfasst und enthalten zusammen 70 Einzelfallberichte zu unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten aufgetreten sind (siehe Abbildung 2 und Tab. 9).

Die schwedische Liste beinhaltet 35 Fallberichte mit einem durchschnittlichen Patientenalter von 50 Jahren und einem 69%tigem Anteil Patienten weiblichen Geschlechts. Die Gruppe der verwendeten und als Ursache für die unerwünschten Ereignisse verdächtigten Hypericumextrakte umfasst 5 unterschiedliche Produkte (Johannisört, Movina, Kira, Esbericum und in einem Fall einen kombinierten Movina/Baldrian-Extrakt), wobei Movina der am häufigsten beteiligte Extrakt war (n=18) und in 6 Fällen kein Extraktname angegeben wurde. Die jeweils verwendete tägliche Dosis wurde nur in einem Fall angegeben und betrug 600 mg / Patient / d (MPA: Nr 29). In 26 Fallberichten wurde die Dauer der Behandlung mit dem jeweiligen Hypericumextrakt angegeben und reichte von 4 Tagen bis zu 9 Monaten. Über den Einsatz einer Komedikation wurde in 28 Fällen berichtet. Über 6 der 35 Fallberichte [221: Nr.13,14,15,16,22,26] wird in einem von Yue [116] publizierten Artikel berichtet, der über die Datenbank Medline verfügbar ist, dieselben Fälle sind jedoch in den Meldungen an die MPA detaillierter und umfassender beschrieben und sind daher hier mit aufgeführt.

Die australische Liste beinhaltet 35 Fallberichte mit einem durchschnittlichen Patientenalter von 51 Jahren und einem 83%tigem Anteil Patienten weiblichen Geschlechts. Die verwendeten und als Ursache für die unerwünschten Ereignisse verdächtigten Hypericumextrakte wurden nur in 7 Fällen spezifiziert (Blackmores Hyperiforte, Hypericum Plus, Hypericum 2000 + L-Tyrosin, Pluravit St. John's Wort Plus) in den übrigen 28 Fällen wurde als Extrakt lediglich „Hypericum-St. John's Wort“ angegeben. Die jeweils verwendete tägliche Extrakt-dosis wurde nur in 4 Fällen angegeben und reichte von 1800 über 2000 bis hin zu 6000 mg / Patient / d und lag somit zumindest in diesen 4 Fällen in einem im Vergleich zur Standardempfehlung der Johanniskrautdosierung außergewöhnlich hohen Bereich. In 15

Fällen wurde die Dauer der Behandlung angegeben und reichte von einem Tag bis zu 2,5 Jahren. Über den Einsatz einer Komedikation wurde in 28 Fällen berichtet. 4 der Fallberichte (ADRAC: Nr.8,17,18,19) sind ebenfalls in der Zusammenstellung der publizierten Kasuistiken enthalten [57; 90]. Im folgenden werden diese 4 Fälle nur einmal mit in die Auswertung einbezogen, und zwar in der Auflistung der publizierten Kasuistiken.

Die nachfolgende Tabelle 10 fasst die allgemeinen Merkmale aller eingeschlossenen Kasuistiken zusammen. Berücksichtigt wird dabei, dass über einige der Einzelfälle sowohl in der Literatur, als auch in den Behördenmeldungen aus Australien, berichtet wurde. Diese Fälle ([57; 90]; ADRAC: Nr.8,17,18,19) sind nur einmalig in der Rubrik der Kasuistiken aus der Literaturrecherche ausgewertet worden, weswegen in der Liste der ADRAC insgesamt nur 31 anstelle von ursprünglich 35 Fallberichten erscheinen.

Tabelle 10

Allgemeine Merkmale der eingeschlossenen Fallberichte zu Nebenwirkungen und Interaktionen mit Hypericumextrakten aus Literaturrecherche und den Behördenmeldungen an die MPA und ADRAC.

	MPA (SWE)*	ADRAC (Aus)**	Literaturrech	Gesamt
Anzahl Fallberichte	35	31	55	121
Alter in Jahren (Mittelwert)	50	51	47	49
Geschlecht weiblich (%)	n=24 (69%)	n=27 (83%)	n=35 (65%)	n=86 (70%)
Anzahl der Fälle mit Dosisangabe (%)	n=1 (3%)	n=4 (11%)	n=32 (%)	n=37 (31%)
Median Dosis mg/d/Patient	600	2000	825	900
Anzahl Angabe der Behandlungsdauer (%)	n=26 (74%)	n=15 (43%)	n=47 (%)	n=88 (73%)
Median Behandlungsdauer (Wo)	3,5	5	3	3,5
Anzahl der Pat. mit Komedikation (%)	n=28 (80%)	n=27 (80%)	n=45 (%)	n=100 (83%)
In Medline aufgelistete Fallberichte (%)	n=6 (%)	-	n=49 (89%)	n=55 (45%)
In Englisch verfügbare Fallberichte (%)	n=35 (100%)	n=31 (100%)	n=46 (84%)	n=112 (93%)

\* Über 6 der 35 Fallberichte (MPA:Nr.13,14,15,16,22,26) wird in einem von Yue [116] publizierten Artikel berichtet, der über die Datenbank Medline verfügbar ist, dieselben Fälle sind jedoch in den Meldungen an die MPA detaillierter und umfassender beschrieben und sind daher hier mit aufgeführt.

\*\* 4 der Fälle aus der australischen Liste (ADRAC:Nr.8,17,18,19) sind in den publizierten Kasuistiken aus der Literaturrecherche in einer ausführlicheren Form enthalten und hier nicht mit [57; 90] aufgeführt.

### 3.2.1.3. Qualitätsmerkmale

Zur Beurteilung der Qualität der Kasuistiken stehen keine definierten Bewertungskriterien zur Verfügung und so lässt sich nur eine allgemeine Beschreibung der Qualität tätigen. Insgesamt ist festzuhalten, dass die Qualität der Berichterstattung variierte und nur wenige der Artikel sämtliche im Standardformular (siehe Anhang 4.1) abgefragten inhaltlichen Angaben enthielten. In der überwiegenden Anzahl der Fälle waren Angaben zu allgemeinen Daten des Patienten (Diagnose, Alter, Geschlecht) und zur Kointervention enthalten. Häufig unvollständig waren jedoch die Angaben zu verwendeten Extrakten, sowie zur Extraktdosis. Die Beschreibung des jeweiligen Ereignisses, der Kausalität, der Bedrohlichkeit und Relevanz war im Grossen und Ganzen umfangreich und genau. Teilweise nicht enthalten waren Informationen zum jeweiligen Verlauf des Ereignisses.

Die in den Meldungen an die MPA und ADRAC zusammengestellten Daten zu Einzelfallberichten sind wesentlich umfangreicher als die einfachen Auflistungen der übrigen in Teil 3.2.3. der Monographie aufgeführten Behördenmeldungen und von daher von höherer Qualität und Aussagekraft. Neben der Erhebung allgemeiner Daten zum Patienten (Diagnose, Alter, Geschlecht, Art und Dauer der Behandlung) und zur Kointervention, fand grundsätzlich auch eine genaue Beschreibung des jeweiligen Ereignisses, der Kausalität, und zum Teil der Bedrohlichkeit und Relevanz ihre Berücksichtigung. Gewisse Mängel und Lücken in der Berichterstattung wurden jedoch auch hier deutlich. Man findet in beiden Listen beispielsweise nur in Ausnahmefällen eine genaue Beschreibung der Extraktdosis und in der australischen Liste nur zum Teil eine Beschreibung der Behandlungsdauer (siehe Tab. 10). Die berichteten unerwünschten Ereignisse und Angaben zur möglichen Kausalität werden in der schwedischen Liste und in der australischen zum großen Teil hinreichend und klar beschrieben. Die schwedische Liste enthält darüber hinaus noch weitere Angaben zu Relevanz und Verlauf des jeweiligen Ereignisses. Insgesamt ist die Qualität der Berichterstattung der MPA und mit Abstrichen die der ADRAC mit der in den publizierten Kasuistiken gleichzusetzen.

### 3.2.1.4. Berichtete Ereignisse

In den insgesamt 121 Einzelfallberichten wurde über 31 Interaktionen, 26 vermutliche Interaktionen, 24 Nebenwirkungen oder mögliche Interaktionen, 26 wahrscheinliche Nebenwirkungen und 14 fragliche Nebenwirkungen berichtet (Abb. 2 und Tab. 11).



Da die hier verwendete Definition für Interaktionen (siehe Methodik Kasuistiken, Abschnitt 3.1.1.4.) sich nur auf nachgewiesene Veränderungen labordiagnostischer Parameter bezieht, fallen viele der Ereignisse in die Gruppe der vermutlichen Interaktionen oder Nebenwirkungen, die möglicherweise mit einer Interaktion in Zusammenhang stehen könnten, obwohl ihre Ursache vermutlich in einer Wechselwirkung zwischen dem jeweiligen Hypericumextrakt und einem oder mehreren anderer Medikamente zu finden ist. Hierzu gehören das Auftreten psychischer Symptome wie beispielsweise eine Manie oder Neurose bei gleichzeitiger Einnahme von Psychopharmaka und Hypericumextrakten ([107; 72 Nr.1,2,3; 56 Nr.1,2; 7]; MPA: Nr.29,31; ADRAC: Nr.11), Symptome nach gleichzeitiger Einnahme von Kontrazeptiva und Hypericumextrakten ([89; 13 Nr.3,4]; MPA: Nr.21; ADRAC: Nr.1,29) oder die Symptomatik eines Serotonin-Syndroms oder ähnlicher Symptome nach zusammenhängender Einnahme von Selektiven-Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) und Hypericumextrakten ([87; 82; 58 Nr.1-5; 33; 111]; ADRAC: Nr.13,27,31). In all diesen Fällen ist eine Interaktion zwar möglich oder eventuell sogar wahrscheinlich, jedoch nicht wie beispielsweise im Fall einer Beeinflussung des Prothrombinwertes oder Cyclosporinspiegels deutlich anhand von Laborparametern zu belegen.

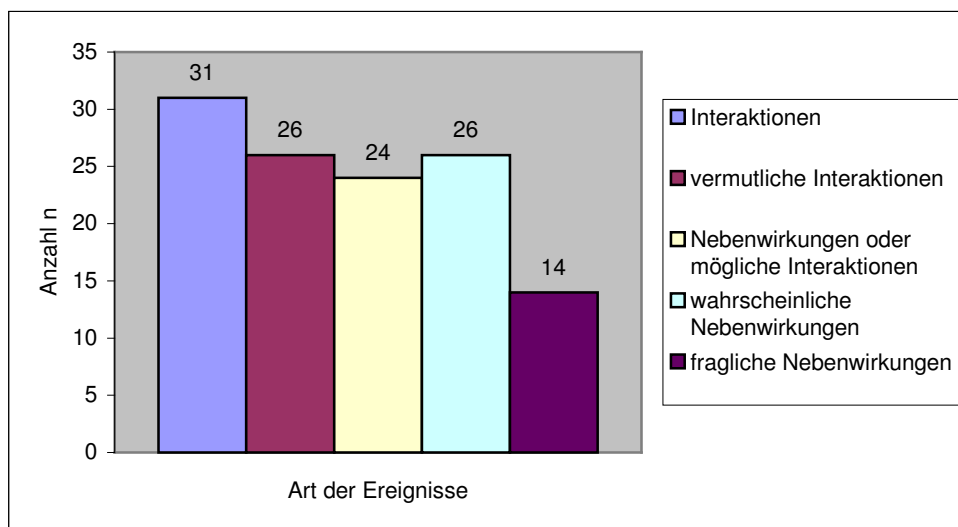


Abbildung 2

Verteilung der insgesamt 121 beinhalteten Einzelfallberichte zu unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 11

Verteilung der insgesamt 121 Ereignisse in den Kasuistiken zu Nebenwirkungen und Interaktionen mit Hypericumextrakten unterteilt nach Herkunft. Angegeben wurde jeweils die Anzahl und in Klammern der Prozentanteil an der Gesamtheit.

	MPA (SWE) n=35	ADRAC (Austr.) n=31	Publikationen n=55	Gesamt n=121
Klassifikation:				
Interaktionen (IA)	10 (29%)	3 (10%)	18 (33%)	31 (26%)
Vermutliche IA	3 (8%)	11 (35%)	12 (22%)	26 (21%)
Nebenwirkungen oder mögliche IA	4 (11%)	7 (23%)	13 (23%)	24 (20%)
Wahrscheinliche Nebenwirkungen	8 (23%)	6 (19%)	12 (22%)	26 (21%)
Fragliche Nebenwirkungen	10 (29%)	4 (13%)	-	14 (12%)

In den Tabellen 12 bis 16 sind sämtliche Einzelereignisse dargestellt. Die in Tabelle 16 enthaltenen und im Zusammenhang mit Hypericum als fragwürdig zu betrachtenden Ereignisse sind alles Einzelfälle aus den Behördenmeldungen, was noch einmal die Tatsache verdeutlicht, dass der Zusammenhang zwischen den hier dargestellten Ereignissen, insbesondere denen aus den behördlichen Melderegistern, und der Einnahme von Hypericumextrakten nicht zwangsläufig als kausal zu betrachten ist. Die in dieser Tabelle enthaltenen Ereignisse sind in vielen Fällen aufgrund einer unklaren und nicht ausreichend umfangreichen Berichterstattung in Bezug auf einen Zusammenhang mit der Einnahme mit Hypericumextrakten nicht eindeutig zu bewerten.

Tabelle 12 (1)

Stichwortartige Zusammenstellung aller 31 Fallberichte mit Interaktionen.

Quelle	Al. Ge. Ko.	NW kau- sal	Interaktion mit	Ereignis
<b>Interaktionen mit Immunsuppressiva:</b>				
Ahmed [1]	- - +	1	Cyclosporin	-Cyclosporin Blutkonzentrationen unter Therapie mit Hypericumextrakt: 1. Pat. (1 Tabl./d): 63ng/ml 2. Pat. (1 Tabl./d): 64ng/ml 3. Pat. (2 Tabl./d): 35ng/ml -in keinem Fall kam es zu einer Abstoßungsreaktion -Normalisierung der Cyclosporin Blutwerte nach Absetzen von Hypericumextrakt
Barone [8]	29 F +	1	Cyclosporin	-Cyclosporin Blutkonzentration: vor Hypericumextrakteinnahme: 250–300ng/ml während Hypericumextrakteinnahme: 97–155ng/ml -Serum Kreatinin von 1,1 auf 1,3mg/dl gestiegen -Serum Amylase von 60-90U/L auf 314U/L gestiegen -leichte bis ernste Abstoßungsreaktion in der Biopsie -Absetzen von Hypericumextrakt, Erhöhung der Cyclosporin Dosis auf 175mg*2/d und 14tägige Gabe von Anti Lymphozyten Globulin 20mg/kg/d haben eine Cyclosporin Blutkonzentration von 510ng/ml zur Folge -spätere Anpassung der Cyclosporin Dosis auf 100mg*2/d mit konstantem Blutspiegel von 250–300mg/dl -trotzdem chronische Transplantatabstoßungsreaktion mit nun dialysepflichtiger Patientin
Beer [9]	55 F +	1	Cyclosporin	-Abnahme der Cyclosporin A Blutkonzentration: vor Hypericumextrakttherapie: 210,0ng/ml während Hypericumextrakttherapie: 81,1ng/ml nach Hypericumextrakttherapie: 149,8ng/ml -Erhöhung der Cyclosporin Dosierung um 8,2mg/kg/d -nach Absetzen des Präparats Normalisierung des Cyclosporinvollblutspiegels -erhebliche Mehrkosten: ca. 15300 Euro in 5 Jahren
Bolley [12]	65 M +	1	Tacrolimus	-vor Hypericumextraktbehandlung stabiler Tacrolimusspiegel bei 6–10µg/L -1 Mo nach Hypericumextrakteinnahmebeginn bei 1,6µg/L -gleichzeitige Kreatininwertsenkung von 1,6 auf 0,8mg/dl -nach Absetzen von Hypericumextrakt Tacrolimusspiegel zurück bei 6–10µg/L -1 Mo später Kreatininwert bei 1,3mg/dl
Bon (2) [13]	54 F +	1	Cyclosporin	-nach Selbstmedikation mit Hypericumextrakt Absenkung der Cyclosporin-Blutkonzentration, Dosissteigerung notwendig, nach Absetzen von Hypericumextrakt steigt der Cyclosporin Blutkonzentration wieder an und die Patientin konnte auf alte Dosis gesetzt werden
Karlioiva [48]	63 M +	1	Cyclosporin	-2 Wo nach Beginn der Hypericumextrakteinnahme akute Abstoßungsreaktion bei erniedrigtem Cyclosporin A Blutwert (48ng/ml) -die Abstoßungsreaktion wurde durch Steroidgabe und Erhöhung der Cyclosporin A Dosis (300mg*2/d) kontrolliert -nach Absetzen des Hypericumextraktes wurde die Cyclosporin A Dosis wieder auf 150mg*2/d reduziert und es kam zur Normalisierung des Cyclosporin A Blutwertes (125-150ng/ml) und der Leberfunktion

Al. (Alter), Ge. (Geschlecht), Ko. (Kointervention), + (Ja), - (Nein)

NW (Nebenwirkung) kausal: 1 ja, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unklar

Tabelle 12 (2)

Stichwortartige Zusammenstellung aller 31 Fallberichte mit Interaktionen.

Quelle	Al. Ge. Ko.	NW kau- Sal	Interaktion mit	Ereignis
<b>Interaktionen mit Immunsuppressiva:</b>				
Mai [62]	55 F +	1	Cyclosporin	-Cyclosporin Blutkonzentrationen vor Hypericumextrakttherapie: 131ng/ml während Hypericumextrakttherapie: 74ng/ml -Erhöhung der Cyclosporindosis auf 85mg -nach Absetzen des Hypericumextraktes Rückkehr der Cyclosporin Konzentration zu vorherigen Werten -nach 3 Monaten Wiedereinsetzen des Hypericumextraktes mit wiederholtem Abfall der Cyclosporinkonzentration -durchschnittliche Cyclosporindosis: ohne Hypericumextrakt: 0,48ng/ml mit Hypericumextrakt: 0,84ng/ml
Mandel- baum [63]	38 F +	1	Cyclosporin	-jahrelanger konstanter Cyclosporin A Blutwert (100ng/ml) -3 d nach Beginn der Hypericumextrakteinnahme Cyclosporin A Blutwert bei 20 bzw. 5,9ng/ml -nach Absetzen von Hypericumextrakt innerhalb von 7 d Normalisierung der Blutwertes -ein Zusatzversuch ergab ein erneutes Absinken bzw. eine Normalisierung des Cyclosporin A Blutwertes nach Einnahme bzw. Absetzen von Hypericumextrakt
Moschella [71]	58 M +	1	Cyclosporin	-konstante Cyclosporin A Blutwerte (157-223ng/ml) -2 Wo nach Hypericumextrakteinnahme fällt der Cyclosporin A Blutwert auf 67ng/ml und Kreatinin liegt bei 1,6mg/dl -12 d nach Absetzen des Hypericumextraktes liegt der Cyclosporin A Wert bei 87ng/ml und Kreatinin bei 1,9mg/dl -1 Mo später stabilisieren sich die Cyclosporin A Blutwerte (180-240ng/ml) und der Kreatininwert (1,7mg/dl)
Rey [89]	25 F	2	Cyclosporin	-nach eigenständigem Therapiebeginn mit Hypericumextrakt 75%iger Abfall des Cyclosporin Blutwertes
Ruschitz- ka (1) [93]	61 M +	1	Cyclosporin	-erniedrigte Cyclosporin Blutkonzentration 95ng/ml -Endomyokardiale Biopsie ergab zelluläre Transplantatabstoßung (ISTH 3 A) -Erhöhung der Cyclosporin Dosis auf 150mg*2/d und 1g Korticoesterioide intravenös ohne Erfolg -7 d später Mycophenolat Mofetil statt Azathioprin und Anti Thrombozyten-Globulin 1250mg/d für 10 d stoppen die Abstoßungsreaktion -nach Absetzen von Hypericumextrakt normalisiert sich der Cyclosporinspiegel und es kommt zu keiner weiteren Abstoßungsreaktion
Ruschitz- ka (2) [93]	63 M +	1	Cyclosporin	-erniedrigte Cyclosporin Blutkonzentration 87ng/ml -Endomyokardiale Biopsie ergab zelluläre Transplantatabstoßung (ISTH 2) -nach Absetzen von Hypericumextrakt normalisiert sich der Cyclosporinspiegel und es kommt zu keiner weiteren Abstoßungsreaktion mehr
Turton- Weeks (1) [110]	44 F +	1	Cyclosporin	-trotz Cyclosporin A Dosisanpassung konstante Blutwerte unter 200ng/ml während 6monatiger unbekannter Hypericumextrakteinnahme -nach Absetzen von Hypericumextrakt innerhalb von 2 Wo Cyclosporin A Blutwerte von 275ng/ml -über weitere 4 Wo nach 50mg Cyclosporin A Dosisreduktion konstante Blutwerte im therapeutischen Bereich; keine Abstoßungsreaktion

Al. (Alter), Ge. (Geschlecht), Ko. (Kointervention), + (Ja), - (Nein)

NW (Nebenwirkung) kausal: 1 ja, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unklar

Tabelle 12 (3)

Stichwortartige Zusammenstellung aller 31 Fallberichte mit Interaktionen.

Quelle	Al. Ge. Ko.	NW kau- sal	Interaktion mit	Ereignis
<b>Interaktionen mit Immunsuppressiva:</b>				
Turton- Weeks (2) [110]	29 F +	1	Cyclosporin	-konstanter Cyclosporin A Blutwert bei 200-350ng/ml und Serum Amylase bei 60 bis 90U/L -nach 30tägiger Hypericumextrakteinnahme Cyclosporin A Blutwert bei 135ng/ml -weitere 3 Wo später Cyclosporin A Blutwert bei 97ng/ml, Serum Amylase auf 314U/L angestiegen und Schmerzen über dem Pankreas -Nierenbiopsie ergibt eine akute Abstoßungsreaktion (Banff 2) -Gabe von Antilymphozyten Globulin 20mg/kg/d und Erhöhung der Cyclosporin A Dosis auf 175mg*2/d -nach 2wöchigen Cyclosporin A Blutwert Peak von 530ng/ml, Dosisreduktion von Cyclosporin A auf 100mg*2/d -trotz anschließendem konstantem Cyclosporin A Wert bei 200-350mg/ml kam es zu einer chronischen Abstoßungsreaktion
<b>Interaktion mit Antikoagulanzen vom Cumarintyp:</b>				
Bon (1) [13]	44 F +	2	Phenprocoumon	-2 Mo nach Therapiebeginn mit Hypericumextrakt erhöhter Quickwert bei vorher gut auf Phenprocoumon eingestellter Patientin mit notwendiger Dosisanpassung -nach Absetzen von Hypericumextrakt Absenkung des Quickwertes und Absenkung der Dosis von Phenprocoumon
MPA (1)	54 F +	2	Warfarin	-Erhöhung der Warfarin-Dosis auf 44 Tabl./Wo. während der Hypericumextrakt-Behandlung, um INR-Wert zu stabilisieren -nach Absetzen von Hypericumextrakt Dosis-Reduktion auf 39 Tabl./Wo.
MPA (9)	63 M +	2	Dicoumarol	-erhöhte Prothrombinkomplexe (38%), Zusammenhang mit natürlichen Heilmitteln wurde vermutet -Baldrian wurde abgesetzt und Hypericumextrakt von 3 auf 2 Tabl./d reduziert, keine erhöhten Prthrombinkomplexe im Verlauf
MPA (13)	79 F +	1	Warfarin	-konstanter Prothrombin Wert Jan-März 11-19 (Warfarin18,5mg/Wo) -Beginn Hypericumextrakt Therapie im März: Prothrombin 35 am 31.März; -Erhöhung Warfarin Dosis auf 21,25mg/Wo, Prothrombin 24 am 14. April
MPA (14)	61 F +	1	Warfarin	-Prothrombin-Wert lag bei 12-20 (Warfarin Dosis 37,5mg/Wo) -nach Hypericumextrakt Einnahme Prothrombin-Wert bei 24-26 -Warfarin Dosis Erhöhung auf 40mg/Wo mit Normalisierung des Prothrombin-Wertes -nach Absetzen von Hypericumextrakt Reduktion der Warfarin Dosis mit Prothrombin-Wert bei 17
MPA (15)	76 M +	1	Warfarin	-konstanter Prothrombin-Wert bei 22 -4 d nach Hypericumextrakt Einnahme Prothrombin-Wert bei 73 -nach Warfarin Dosis Anpassung sank der Prothrombin-Wert wieder
MPA (16)	84 F +	1	Warfarin	-lange Jahre stabile Prothrombin-Werte unter Warfarin Einnahme (12-16) -nach Einahme von Hypericumextrakt instabile Prothrombin-Werte (40), 2 Mo nach Absetzen von Hypericumextrakt Normalisierung der Werte (26)
MPA (22)	56 F +	1	Warfarin	-Prothrombin-Wert stabil bei 18 -17 d nach Hypericumextrakt Einnahme Erhöhung auf 40 -nach Abstzen des Hypericumextraktes Normalisierung des Prothrombin-Wertes
MPA (23)	61 F +	1	Warfarin	-vorher stabiler Prothrombin-Wert bei 40 -nach Hypericumextrakt Einnahme Prothrombin-Wert bei 68 mit folgender stationärer Einweisung zur Heparintherapie -Entlassung am nächsten Tag bei einem Prothrombin-Wert von 48

Al. (Alter), Ge. (Geschlecht), Ko. (Kointervention), + (Ja), - (Nein)

NW (Nebenwirkung) kausal: 1 ja, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unklar

Tabelle 12 (4)

Stichwortartige Zusammenstellung aller 31 Fallberichte mit Interaktionen.

Quelle	Al. Ge. Ko.	NW kau- sal	Interaktion mit	Ereignis
<b>Interaktion mit Antikoagulanzen vom Cumarintyp:</b>				
MPA (26)	85 M +	1	Warfarin	-6 d nach Einnahme von Hypericumextrakt Prothrombin-Wert 40 -Fragmin-Injektion und Erhöhung der Warfarin Dosis -Fortsetzung der Hypericumextrakt Therapie und 2 Wo später stabiler Prothrombin-Wert
MPA (27)	81 M +	3	Warfarin	-nach Einnahme von Buspirone Absteigen des Prothrombin-Wertes auf 40% -Erhöhung der Warfarin Dosis und Injektion von Fragmin -keine Blutungszeichen
ADRAC (22)	59 F +	3	Cuomadin	-erhöhter Prothrombin-Blutwert mit folgender Erhöhung der Warfarin-Dosis
ADRAC (26)	56 F +	1	Warfarin	-Prothrombin Blutwert erhöht, mit folgender notwendiger Erhöhung der Warfarin Dosis und Absetzen des Hypericumextraktes
<b>Andere Interaktionen:</b>				
Nebel [77]	42 F +	3	Theophyllin	-Patientin mit hoher Theophyllin-Dosis von 800mg/d -wegen geringer Plasmaspiegel von Theophyllin, weitere Erhöhung der Dosis auf 1600mg/d -Theophyllin-Plasmaspiegel bei 9,2µg/ml -Absetzen Hypericumextrakt, da es die einzige neue Medikation war -1 Wo später Theophyllin-Plasmaspiegel bei 19,6µg/ml -langsames Herabsetzen der Theophyllin-Dosis
ADRAC (25)	32 F +	3	Clozapin	-erhöhter Norclozapin Blutwert, Norclozapin Blutwert am 25.02.00 war bei 1000ng/ml (therapeutischer Bereich), am 02.08.00 lag der Blutwert bei 5000ng/ml

Al. (Alter), Ge. (Geschlecht), Ko. (Kointervention), + (Ja), - (Nein)

NW (Nebenwirkung) kausal: 1 ja, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unklar

Tabelle 13 (1)

Stichwortartige Zusammenstellung aller 26 Fallberichte mit vermutlichen Interaktionen.

Quelle	Al. Ge. Ko.	NW kau- sal	Vermutliche Interaktion mit	Ereignis
<b>Vermutliche Interaktion mit Kontrazeptiva:</b>				
Bon (3) [13]	44 F +	3	Ethinylestradiol Desogestrol	-lange komplikationslose Einnahme eines Kontrazeptivums -nach einwöchiger Hypericumextrakt Einnahme ungeklärte Zwischenblutung
Bon (4) [13]	? F +	3	Ethinylestradiol Desogestrol	-lange komplikationslose Einnahme eines Kontrazeptivums -nach 3monatiger Hypericumextrakt Einnahme ungeklärte Zwischenblutung
Rätz [89]	33 F +	3	Ethinylestradiol Desogestrol	-Schmierblutung 4 d vor Erwarten der Menstruation -3 weitere Wo keine Blutung überhaupt -Depressionsbehandlung wurde fortgesetzt und auf ein Kontrazeptivum verzichtet -nach einem Mo erfolgte spontan eine normale Abbruchblutung, gefolgt von einem normalen Zyklus
MPA (6)	28 F +	3	Levonorgestrel Ethinylestradiol	-nach 5monatiger gleichzeitiger Einnahme von Kontrazeptiva und Hypericumextrakt wurde die Patientin schwanger, setzte beide Medikamente ab und gebar ein gesundes Kind

Al. (Alter), Ge. (Geschlecht), Ko. (Kointervention), + (Ja), - (Nein)

NW (Nebenwirkung) kausal: 1 ja, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unklar

Tabelle 13 (2)

Stichwortartige Zusammenstellung aller 26 Fallberichte mit vermutlichen Interaktionen.

Quelle	Al. Ge. Ko.	NW kau- sal	Vermutliche Interaktion mit	Ereignis
<b>Vermutliche Interaktion mit Kontrazeptiva:</b>				
MPA (21)	23 F	3	Kontrazeptivum	-abdominelle Schmerzen und menstruationsartige Blutung
MPA (32)	+ 31 F	3	Noresthisteron Ethinylestradiol	-ungewollte Schwangerschaft trotz Kontrazeption mit Trinovum
ADRAC (1)	+ 20 F	3	Kontrazeptivum	-Zwischenblutung
ADRAC (29)	+ 46 F	3	Femoston (Kontrazeptivum)	-Amenorrhoe, nachdem die Patientin mit der Hypericumextrakt Einnahme begonnen hatte, blieb die normale cyclische Regelblutung aus, 2 d nach Absetzen von Hypericum kam es zur normalen Regelblutung
<b>Serotonin-Syndrom:</b>				
Gordon [33]	50 F +	3	Paroxetin (SSRI)	-nach 8-monatiger Paroxetintherapie 40mg/d, 10 d zuvor Absetzen Paroxetin und Beginn Hypericum-einnahme -nach erneuter einmaliger Einnahme von 20mg Paroxetin zur Nacht Auftreten von Lethargie, Übelkeit, Schwindel und Wackeligkeit bis hin zur Bewegungsunfähigkeit -körperliche Untersuchung ohne Befund -nach langem Schlaf hat sich der Zustand der Patientin am nächsten Tag wieder normalisiert
Lantz (1) [58]	78 F +	3	Sertralin (SSRI)	-Sertralin Therapie, nach zusätzlicher 4tägiger Hypericumextrakteinnahme Auftreten von Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerz, Serotonin-Syndrom -sämtliche Medikamente wurden abgesetzt -nach 2 bis 3 d keine Symptomatik mehr -später problemlose Rückkehr zu vorheriger Medikation
Lantz (2) [58]	64 M +	3	Sertralin (SSRI)	-Sertralin-Therapie, nach zusätzlicher 4tägiger Hypericumextrakteinnahme Auftreten von Übelkeit, Bauchschmerz und Angst; Serotonin-Syndrom -1 Wo nach Absetzen aller Medikamente symptomfrei -spätere Wiederaufnahme der Sertralin Therapie mit bis zu 100mg/d mit allgemeiner Besserung der Depression
Lantz (3) [58]	82 M +	3	Sertralin (SSRI)	-Sertralin Therapie, nach zusätzlicher 2tägiger Hypericumextrakteinnahme Auftreten von Übelkeit, Erbrechen, Angst und Verwirrung, Serotonin-Syndrom -Absetzen aller Medikamente und Cyproheptadine oral 4mg*3/d -nach 4 bis 5 d Besserung der Symptomatik -später problemlose Wiederaufnahme der Sertralin Therapie
Lantz (4) [58]	79 M +	3	Sertralin (SSRI)	-Sertralin Therapie, nach zusätzlicher 2tägiger Hypericumextrakteinnahme Auftreten von Übelkeit, Angst, Unruhe und Irritation, Serotonin-Syndrom -Absetzen von Hypericumextrakt und Sertralin und Therapie mit Cyproheptadine 4mg*2/d für 7 d -Erholung innerhalb einer Wo -später Wiederaufnahme der Sertralin Therapie

Al. (Alter), Ge. (Geschlecht), Ko. (Kointervention), J (Ja), N(Nein)

NW (Nebenwirkung) kausal: 1 ja, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unklar

SSRI (Selektive Serotonin Rückaufnahme Inhibitoren)

Tabelle 13 (3)

Stichwortartige Zusammenstellung aller 26 Fallberichte mit vermutlichen Interaktionen.

Quelle	Al. Ge. Ko.	NW kau- sal	Vermutliche Interaktion mit	Ereignis
<b>Serotonin-Syndrom:</b>				
Lantz (5) [58]	84 F +	3	Nefazodon (SSRI)	-Nefazodon-Therapie, nach zusätzlicher 3tägiger Hypericum-Einnahme Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Unruhe, Serotonin-Syndrom -trotz ärztlicher Empfehlung beide Medikamente abzusetzen, führt die Patientin die Hypericumextrakttherapie fort -Symptomatik nahm über eine Wo weiter zu -im weiteren Verlauf Verweigerung von Nefazodone, stattdessen Einnahme von Hypericumextrakt mit fortwährender leichter depressiver Symptomatik
Parker (1) [82]	40 M +	3	Clonazepam (Benzodiazepin)	-Serotonin-Syndrom mit unterschiedlichen Symptomen zu seinen üblichen Panikattacken (Erröten, Schwitzen, innere Aufregung, Schwäche in den Beinen, Mundtrockenheit, Engegefühl in der Brust, Konzentrationsunfähigkeit, RR 172/120mmHg, HF 94/Min, Desorientierung) -Sauerstofftherapie zur Stabilisierung des Atems -Besserung und Entlassung nach einigen Stunden unter stationärer Beobachtung
Prost [87]	32 M +	3	Venlafaxin (SSRI)	-Serotonin-Syndrom (Übelkeit, Angstzustände, Schweißausbrüche, Schüttelfrost, Herzerasen) -4 d nach Absetzen des Präparates stellt sich die Symptomatik ein
Waksman [111]	61 F +	3	Paroxetin (SSRI)	-3 d nach Absetzen von Hypericumextrakt und 8 Stunden nach Ersteinnahme von 20mg Paroxetin Krankenhausaufnahme mit Unruhe und unkontrollierten Bewegungen der Extremitäten -im weiteren Verlauf Entwicklung eines Serotonin-Syndroms mit Akathesie, Hyperreflexie, Schwitzen, erhöhter Blutdruck 200/116mmHg, Tachykardie HF 145/Min und Kreatininkinasewerten bis zu 1024U/L
ADRAC (5)	47 F +	3	Serzon	-Behandlung mit Lorazepam, 2 d später Entlassung -Herzklopfen, Mydriasis, Erröten, Kopfschmerz, Übelkeit, Atemnot, Hyperventilation, Tremor, Rhinitis
ADRAC (11)	71 F +	3	Zactin (SSRI)	-Neurose, Depersonalisation, Amnesie, Verwirrtheit, Hypertonie, vermehrtes Schwitzen, Schiefhals, Anorexie, Serotonin-Syndrom
ADRAC (12)	48 M +	3	Citalopram (SSRI)	-Parästhesie (brennendes Missempfindung der Haut), abnormaler unsicherer Gang, Übelkeit, Müdigkeit, Verwirrung
ADRAC (13)	55 M +	3	Sertralin (SSRI)	-Serotonin-Syndrom
ADRAC (14)	46 F +	3	Sertralin (SSRI)	-manische Reaktion, Hyperkinesie (Hyperaktivität), Herzklopfen, Schlaflosigkeit
ADRAC (23)	44 F +	3	Citalopram (SSRI)	-Übelkeit, Zittern, vermehrtes Schwitzen, Parästhesie, Unwohlsein, Serotonin Syndrom, Blutdruckanstieg (von 110/93mmHg auf 125/93mmHg), Tachykardie (HF 96/Min)
ADRAC (27)	59 F +	3	Sertralin (SSRI)	-Herzklopfen, Arrhythmie, Durchfall, Angst, Verwirrtheit, Serotonin Syndrom
ADRAC (28)	58 F +	3	Luvox	-Übelkeit, Durchfall, abdominale Schmerzen, vermehrtes Schwitzen, Pat. hatte Hypericumextrakt einen Mo zuvor abgesetzt und 14 d zuvor mit Luvox begonnen
ADRAC (31)	90 F +	3	Sertralin (SSRI)	-Durchfall, Zittern, Serotonin Syndrom, Pat. wurde stationär aufgenommen, Zoloft abgesetzt und erholte sich komplett

Al. (Alter), Ge. (Geschlecht), Ko. (Kointervention), J (Ja), N(Nein)

NW (Nebenwirkung) kausal: 1 ja, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unklar

SSRI (Selektive Serotonin Rückaufnahme Inhibitoren)



Tabelle 14 (1)

Stichwortartige Zusammenstellung aller 24 Fallberichte mit Nebenwirkungen, denen möglicherweise auch eine Interaktionen zugrunde liegen kann.

Quelle	Al. Ge. Ko.	NW kau- sal	Mögliche Interaktion mit	Ereignis
<b>Psychische Reaktionen:</b>				
Barbenell [7]	28 M +	3	Testo- steron Sertralin	-Patient lehnt Therapie mit einem SSRI ab und nimmt stattdessen ein Hypericumextrakt ein -nach 2 Wo beginnt er dann Sertralin 50mg/d und entgegen ärztlicher Empfehlung zusätzlich den Hypericumextrakt für weitere 5 Wo einzunehmen -wegen Besserung der Symptomatik bricht der Patient die Therapie eigenständig ab und entwickelt innerhalb der nächsten 2 Mo eine Manie mit notwendiger Einweisung in stationäre psychiatrische Behandlung
Khawaja [51]	39 F +	3	Loperamid Baldrian	-Patientin wurde mit Desorientierung, Angespanntheit und Verwirrung bis hin zum Delirium aufgenommen -HF 140/Min, RR 140/100mmHg, erweiterte nicht reaktive Pupillen, Labor ohne Befund -Gabe von Charcoal, Thiamin, Naltrexon, Ceftriaxon, Lorazepam und eine kurze notwendige Beatmungsphase -innerhalb von 2 d Besserung der Symptomatik
Moses (1) [72]	70 F +	3	Nortryptilin Bupropion	-Patient setzte aufgrund anhaltender Depression die verordneten Medikamente ab, stattdessen nahm ein Hypericumextrakt ein -2 Wo später entwickelt sich eine Manie (Schlaflosigkeit, Hyperaktivität, unverantwortungsvolles Handeln) -Reduzierung des Präparats auf 300mg/d und Valproinsäure 750mg zur Nacht bringt Besserung innerhalb von 2 Wo
Moses (3) [72]	61 F +	3	Lithium, Clo- razepam, Olanzapin	-2 Wo nach Einnahmebeginn von Hypericumextrakt entwickelt sich eine akute manische Symptomatik -trotz Absetzen des Präparats steigert sich die Symptomatik soweit, dass eine Hospitalisierung erfolgt -nach 6 Wo stationärem Aufenthalt und Therapie mit Lithium 900mg/d und Clonazepam 2,5mg/d stabilisiert sich der Zustand der Patientin
Spinella [107]	42 F +	3	Fluoxetin Buspirone	-leichtgradige Manie im Zusammenhang mit gleichzeitiger Einnahme von Hypericumextrakt, Ginko Biloba und Psychopharmaka -nach Absetzen von Hypericumextrakt und Ginko Biloba besserte sich die Symptomatik der Patientin langsam und stetig
MPA (29)	29 M +	3	Leponex Stesolid	-nach einigen d Hypericumextrakteinnahme Zwangsvorstellungen -nach Therapieabbruch verschwanden die Symptome innerhalb von einigen Wo
<b>Blutdruckkrisen:</b>				
Patel [83]	41 M +	3	Tyramin- reiche Nahrung	-Blutdruckkrise RR 210/140mmHg -8 Stunden Orientierungslosigkeit -Laborparameter, CCT, Urin, EKG ohne Befund -nach Gabe von Phentolamin RR 160/100mmHg und Besserung des Deliriums -Zusammenhang zwischen tyraminreichem Essen und Monoaminoxidasehemmern (wie z.B. Hypericum in hohen Dosen) ist bekannt
ADRAC (24)	58 F +	3	Multiple	-Bluthochdruckkrise (200/95mmHg)
MPA (25)	75 F +	3	Multiple	-starke Kopfschmerzen und Blutdruckanstieg von 140 auf 180mmHg -Kopfschmerzen hielten bis eine Wo nach Absetzen des Hypericumextraktes an

Al. (Alter), Ge. (Geschlecht), Ko. (Kointervention), J (Ja), N(Nein)

NW (Nebenwirkung) kausal: 1 ja, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unklar

Tabelle 14 (2)

Stichwortartige Zusammenstellung aller 24 Fallberichte mit Nebenwirkungen, denen möglicherweise auch eine Interaktionen zugrunde liegen kann.

Quelle	Al. Ge. Ko.	NW kau- sal	Mögliche Interaktion mit	Ereignis
<b>Komplikation mit Anästhetika:</b>				
Crowe [21]	21 F +	3	Multiple Anästhe- tika	-verlängerte Aufwachphase -30 Min keine Reaktion auf Schmerzreize, Kreislaufparameter stabil -45 Min nach Anästhesie erste Zeichen auf Schmerzreize -90 Min nach Anästhesie Patientin zurück auf Station -8 Stunden später Glasgow-Koma-Scale 14 -Patientin hatte Tabletten selbstständig hoch dosiert -Zusammenhang einer Interaktion von Anästhesie und Hypericumextrakt möglich, da andere Gründe ( z.B. niedriger Blutdruck, andere Drogen) ausgeschlossen wurden
Irefin [43]	23 F +	3	Multiple Anästhe- tika	-kurz nach Anästhesie-Einleitung RR-Abfall auf 60/20mmHg und Herzfrequenz 60/Min -Zustand dauerte ca. 10 Min an -nach Gabe von 50mg Ephedrin und 1mg Phenylephrin Blutdruckanstieg auf 70/40mmHg -weitere Gabe von 20µg Epinephrin, Blutdruckanstieg auf 110/80mmHg, danach weiter stabil -2 Jahre zuvor gab es eine Narkose mit gleicher Medikation ohne Zwischenfall
<b>Dysfunktion der Sexualorgane:</b>				
Assalian [6]	49 M +	3	Sertralin	-erektile Dysfunktion, verzögerter Orgasmus (dieselbe Nebenwirkung ist bereits vorher schon durch Sertralin hervorgerufen worden) -durch Zusatzmedikation mit Sildenafil 50mg bzw. 25mg vor dem Geschlechtsverkehr wurde die sexuelle Funktion wiederhergestellt
Bhopal [10]	42 M +	3	Multiple	-Verminderung der sexuellen Libido -infolgedessen wieder depressive Symptomatik -Hypericumextrakt abgesetzt, stattdessen Citalopram 20mg/d, anschließende Normalisierung der Libido
ADRAC (30)	47 F +	3	Famciclovir	-Herpes simplex (genitaler Herpes), Herabsetzen der therapeutischen Wirkung des Famciclovirs durch Interaktion mit Hypericumextrakt möglich
<b>Haut / Allergische Reaktionen:</b>				
Holme [41]	44 M +	3	Dothiepin	-konfluente erythematöse Eruption, ausgehend von den Beugeseiten der Beine, sämtliche Hautschichten betroffen, verbunden mit einem Hitzegefühl, unterbrochenem Schlaf, licht- und nicht lichtausgesetzte Hautareale betroffen, keine Begleiterscheinungen -Interaktion mit Dothiepin möglich, aber unwahrscheinlich
Ladner [55]	47 F +	2	ALA- induziertes Proto- porphirin	-phototoxische Reaktion -brennendes Erythem -Schwellung von Gesicht, Nacken und Händen (nur lichtexponierte Stellen betroffen) -Besserung nach 3 d Kortikoidtherapie -nach 10 d vollständige Rückbildung
Parker (2) [82]	24 F +	2	Olanzapin	-Haarausfall (Kopfhaut und Augenbrauen) -Blutbild und klinische Chemie ohne Befund -Haaranalyse (gemischte telogene und anagene Morphologie) deutet auf eine medikamentöse Nebenwirkung hin -Dauer des Haarausfalls 12 Mo

Al. (Alter), Ge. (Geschlecht), Ko. (Kointervention), J (Ja), N(Nein)

NW (Nebenwirkung) kausal: 1 ja, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unklar

Tabelle 14 (3)

Stichwortartige Zusammenstellung aller 24 Fallberichte mit Nebenwirkungen, denen möglicherweise auch eine Interaktionen zugrunde liegen kann.

Quelle	Al. Ge. Ko.	NW kau- sal	Mögliche Interaktion Mit	Ereignis
<b>Haut / Allergische Reaktionen</b>				
MPA (20)	52 F +	3	Multiple	-Angioödem -nach Steroid- und Adrenalingabe geht die Symptomatik zurück
MPA (28)	41 M +	2	Aureo- mycin Augentropf.	-4-5 d nach Beginn der Hypericumextrakt Therapie starke Rötung und zunehmender Juckreiz der Augen -nach Absetzen von Hypericumextrakt verschwindet die Symptomatik -nach Wiederbeginn der Therapie sofortiges Einsetzen der Nebenwirkungen
ADRAC (6)	45 F +	2	Multiple	-Tachykardie, Herzklopfen, Erröten, Atemnot, milde Asthmaattacke
ADRAC (15)	73 F +	3	Atrovent Spray	-Kurzatmigkeit, Gesichtssödem, Angioödem
<b>Gastrointestinale Symptomatik:</b>				
ADRAC (4)	71 F +	2	Efexor	-Übelkeit und Erbrechen
ADRAC (33)	63 M +	3	Multiple	-abdominale Schmerzen, Erbrechen mit Krankenhauseinweisung
<b>Allgemeinsymptomatik:</b>				
ADRAC (16)	71 M +	3	Deptran	-Erröten, Zittern, Schwindel

Al. (Alter), Ge. (Geschlecht), Ko. (Kointervention), J (Ja), N(Nein)  
NW (Nebenwirkung) kausal: 1 ja, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unklar

Tabelle 15 (1)

Stichwortartige Zusammenstellung aller 26 Fallberichte mit wahrscheinlichen Nebenwirkungen.

Quelle	Al. Ge. Ko.	NW kau- sal	Ereignis
<b>Haut / Allergische Reaktion:</b>			
Bove [14]	35 F +	2	-subakute toxische Polyneuropathie -sonnenstrahlungsausgesetzte Hautareale schmerzhaft nach Sonnenbad (Gesicht, Arme, Beine) -3 Wo nach Absetzen von Hypericumextrakt begann die erste Besserung und nach 2 Monaten war keine Symptomatik mehr vorhanden
Golsch [32]	F 61 +	1	-rezidivierende juckende, teils ödematöse Erytheme im Gesicht am Hals, im Dekollete, ohne Allgemeinsymptome seit ca. 4 Monaten -Epikutantest klinisch irrelevant -Photopatchtest negativ -erniedrigte UVB-Lichtempfindlichkeit (0,039J/cm <sup>3</sup> ) -normale UVA-Lichtempfindlichkeit (38,4J/cm <sup>3</sup> ) -3 Wo nach Absetzen von Hyperforat ergab sich wieder eine normale UVB-Lichtempfindlichkeit (0,078J/cm <sup>3</sup> ) -im weiteren Verlauf blieb die Patientin beschwerdefrei

Al. (Alter), Ge. (Geschlecht), Ko. (Kointervention), J (Ja), N(Nein)  
NW (Nebenwirkung) kausal: 1 ja, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unklar

Tabelle 15 (2)

Stichwortartige Zusammenstellung aller 26 Fallberichte mit wahrscheinlichen Nebenwirkungen.

Quelle	Al. Ge. Ko.	NW kau- sal	Ereignis
<b>Haut / Allergische Reaktion:</b>			
Lane-Brown (1) [57]	52 F +	3	-Erythematobullöse Dermatitis 20 Stunden nach Sonnenexposition an sonnenlichtausgesetzten Stellen -1 Wo leichtes Fieber -nach Absetzen, Vermeidung der Sonne und 15mg Prednison für 3 d, Verbesserung der Symptomatik -leichte Hyperpigmentation ist jedoch verblieben
Lane-Brown (2) [57]	63 M -	2	-follikuläres Erythem, urtikariaartiges Ödem und brennender Schmerz 30 Min nach 70mJ Dosis UVB-Bestrahlung -4 d Fieber -nach Absetzen des Hypericumextraktes und Beendigung der Bestrahlung bessert sich die Symptomatik innerhalb von 10 d vollständig
Lane-Brown (3) [57]	45 F -	1	-Blasen auf Stirn und Wangen nach einem Tag Sonnenbestrahlung am Strand auf Hautarealen, die 3 Wo mit johanniskrauthaltiger Salbe behandelt waren -3 d nach Absetzen verschwanden die Blasen, weitere 9 Mo bestand eine Hyperpigmentation
MPA (8)	43 F +	1	-nach Hypericumextrakt-Einnahme Neuaufflammen eines atopischen Ekzems und Schlafstörungen -nach Absetzen langsame Abnahme der Symptomatik -später erneuter Versuch mit Hypericum in geringerer Dosis mit Wiederauftreten des Ekzems innerhalb einer Wo
MPA (10)	62 F +	4	-Urtikaria
MPA (11)	27 F -	2	-Hautauschlag an beiden Armen und Beinen, mit Juckreiz an den Beinen -Behandlung mit Clemastin, Bethammethason und Lovatidin
MPA (19)	38 F -	2	-Müdigkeit, Apathie, Schläfrigkeit, Gesichtsschwellung insbesondere um die Augen herum -nach Absetzen von Hypericumextrakt verschwanden die Symptome
MPA (24)	44 F -	3	-Anaphylaktische Reaktion (Urtikaria, Juckreiz am ganzen Körper, Engegefühl im Hals) -Therapie mit Clemastin und Betamethason -nach 3 d erneutes Auftreten der Symptome -nach Absetzen von Hypericumextrakt und erneuter Therapie verschwand die Symptomatik
ADRAC (3)	49 F -	2	-Hyperästhesie der Finger und der Unterarmhaut
ADRAC (7)	38 F -	1	-Hyperästhesie, Schmerz
ADRAC (10)	57 F +	3	-photosensitive Reaktion, Hyperästhesie
ADRAC (35)	60 F -	3	-masernähnliches Exanthem, behandelt mit Antihistaminika und Kortison-Salbe, Pat. nahm zuvor andere Hypericumextrakte ohne Beschwerden

Al. (Alter), Ge. (Geschlecht), Ko. (Kointervention), J (Ja), N(Nein)

NW (Nebenwirkung) kausal: 1 ja, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unklar

Tabelle 15 (3)

Stichwortartige Zusammenstellung aller 26 Fallberichte mit wahrscheinlichen Nebenwirkungen.

Quelle	Al. Ge. Ko.	NW kau- sal	Ereignis
<b>Psychische Symptomatik:</b>			
Fahmi [28]	28 F -	3	-Manie infolge der Einnahme einer sehr hohen Dosis Hypericumextrakt -keine Anamnese einer vorherigen Manie oder Hypomanie bekannt, keine Einnahme anderer Antidepressiva
Güzelcan [38]	23 F -	3	-3 d nachdem der Patient die Dosis auf 9 Tabl./d erhöht hatte, Auftreten einer akuten Manie und Psychose (hyperaktives assoziatives Denken, Größenwahn, Halluzinationen, psychomotorische Hyperaktivität, euphorische Stimmung) -nach stationärer Behandlung mit Olanzapin 10mg/d und Absetzen von Valdispert (Hypericumextrakt) wesentliche Besserung innerhalb einer Wo -nach 4 Wo vollständige Normalisierung
Lal (1) [56]	29 F +	3	-akute psychotische Episode (Paranoia, Verlust der Orientierung) -Besserung nach Gabe von Olanzapin
Lal (2) [56]	34 M +	3	-2 Wo langer plötzlicher Rückfall einer paranoiden Psychose -Besserung nach erneuter Gabe von Risperidon
Moses (2) [72]	53 M -	3	-2 Mo nach Therapiebeginn mit Hypericumextrakt entwickelt sich eine akute manische Phase, die wesentlich ernster und länger war als die bisherigen -Hypericumextraktreduktion auf 300mg/d bewirkt Rückfall in die Depression -anschließende Lithium-Therapie (900mg/d) bewirkt eine stetige Verbesserung des Gemütszustandes
Nierenberg (1) [78]	20 M -	3	-Manie mit Angst, extremer Wachheit, Desorientierung, Druck, Übereaktivität -Besserung innerhalb von 2 Wo mit Lithium 900mg/d und Clonazepam
Nierenberg (2) [78]	51 F -	3	-wenige d nach Hypericumextrakteinnahme fühlt sich Pat. „speeded up“, wird zunehmend manisch und desorientiert -bei stationärer Aufnahme ist Patientin nicht mehr zurechnungsfähig, sämtliche körperliche Untersuchungen sind ohne Befund -innerhalb von 48 Stunden unter Lithium und Haloperidol normalisiert sich der Zustand wieder -unter Lithiumtherapie 1200mg/d stabilisiert sich der Zustand der Patientin
MPA (18)	31 M +	3	-Stimmungsschwankungen, Irritation und Euphorie -nach Absetzen von Hypericumextrakt verschwindet die Symptomatik
MPA (30)	35 F -	2	-Angstzustände -nach Absetzen von Hypericumextrakt Besserung der Symptomatik -nach Wiedereinnahme von Hypericumextrakt stellten sich die Angstzustände wieder ein
MPA (31)	31 F -	3	-Manie und Halluzinationen mit Einweisung in die Psychiatrie -Absetzen des Hypericumextraktes und Therapie mit Zuchopentixol, Lithium, Clonazepam und Risperidon -Entlassung nach 6 Wo
<b>Allgemeine Symptomatik:</b>			
ADRAC (9)	50 F +	3	-Kopfschmerz, Myalgie, Pruritus
ADRAC (21)	34 F -	3	-Sinusitis, Kopfschmerz, Ohrenschmerz, Bauchschmerz, Augenschmerz, Stomatitis aphthosus, Durchfall, Übelkeit

Al. (Alter), Ge. (Geschlecht), Ko. (Kointervention), J (Ja), N(Nein)

NW (Nebenwirkung) kausal: 1 ja, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unklar

Tabelle 16

Stichwortartige Zusammenstellung aller n=14 Fallberichte mit fraglichen Nebenwirkungen.

Quelle	Al. Ge. Ko.	NW kau- sal	Ereignis
MPA (2)	64 F +	3	-pulmonale Embolie -nach 2 d Entlassung aus der Klinik
MPA (3)	42 F +	4	-linksseitiger Brustschmerz -Pulmonalembolus durch Venenthrombus im rechtem Bein -Fragmin und Waran Therapie führen zur Entlassung nach 2 Wo -Zusammenhang mit Hypericumextrakt unwahrscheinlich
MPA (4)	42 F +	4	-Neutropenie -Absetzen von Tiotil und Neupogen Therapie führten zur Besserung
MPA (5)	25 M +	3	-Hypothyreose (TSH837, fT43,8) -renale Dysfunktion (Plasmakreatinin 134µmol/L, keine Albuminurie) -3 Mo nach Absetzen der Vitamine, des Hypericumextraktes und Thyroxin Behandlung Normalisierung des Plasma Kreatinin (83µmol/L)
MPA (7)	40 M +	3	-Einweisung wegen epileptischen Anfall -Zufallsbefund Thrombozytopenie, wobei Propavan und Esbericum (fraglich) als ursächlich vermutet wurden -1 Mo später normales Blutbild
MPA (12)	46 F +	3	-Leukozytopenie (3,1-3,4*10 <sup>9</sup> /L), Monocytose (12-19,9%) -Algen- und Hypericumextrakt wurden abgesetzt -Knochenmarksbiopsie ergab leichte Störung der Myelopoiesis
MPA (17)	58 F -	3	-Überempfindlichkeit in Hautarealen, die dem Sonnenlicht ausgesetzt waren, Photoallergie 3 Wo nach Beendigung der Hypericumextrakt Einnahme (Zusammenhang fraglich)
MPA (33)	75 M +	4	-nach Krankenhauseinweisung infolge zunehmender Depression und Schlafstörungen wurde Psychopharmakodosis erhöht -1d später wird eine kardiale Arrhythmie diagnostiziert -eine Wo nach Absetzen von Hypericumextrakt reguläres EKG -Zusammenhang trotz zeitlicher Beziehung sehr fraglich
MPA (34)	15 M +	4	-nach Beginn einer Flutikasontherapie und bestehender Clarityntherapie Verschlechterung der zugrunde liegenden depressiven Symptomatik und Beginn Hypericumextrakttherapie -2 Wo später Absetzen von Flutikason, wiederum 2 Wo später Besserung und Absetzen aller Medikamente -anschliessend stetige Besserung der Symptomatik
MPA (35)	59 F -	4	-chronische unspezifische Hepatitis, evtl. auf Basis einer Autoimmunreaktion -Zusammenhang mit Hypericumextrakteinnahme wurde zunächst vermutet, nach Absetzen und erneuter Erhöhung der Leber- und Entzündungswerte jedoch ausgeschlossen
ADRAC (2)	? F +	3	-Verfärbung der Zunge (als NW von anderem Medikament wahrscheinlicher)
ADRAC (20)	23 F +	3	-neonatale Gaumenspalte (keine familiäre Vorgeschichte)
ADRAC (32)	19 M +	3	-akute cholestatische Hepatitis (mehrere Monate), Pruritus
ADRAC (34)	24 F +	3	-hepatozellulärer Schaden, behandelt mit NSAR und Prednisolon

Al. (Alter), Ge. (Geschlecht), Ko. (Kointervention), J (Ja), N(Nein)

NW (Nebenwirkung) kausal: 1 ja, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unklar

## Einteilung der Ereignisse nach Symptomklassen

Den mit Abstand größten Anteil an der Gesamtheit nehmen die Ereignisse mit sonstiger Symptomatik ein (n=58), die wiederum zum Großteil (n=49) aus Interaktionen von Hypericum mit Cyclosporin und mit Antikoagulanzen, sowie aus vermutlichen Interaktionen zwischen Hypericum und den SSRI bestehen. An zweiter Stelle (n=21) stehen Symptome der Haut, in erster Linie phototoxische Reaktionen, und des allergischen Formenkreises, wie beispielsweise anaphylaktische Reaktionen. Die nächste Gruppe (n=16) umfasst die Ereignisse mit psychischer Symptomatik, im wesentlichen manische Symptomatiken, gefolgt von Ereignissen, die die Fortpflanzungsorgane betreffen (n=10), z.B. Zwischenblutung. Eine deutlich untergeordnete Rolle spielen hier Ereignisse mit ausschließlich gastrointestinaler Symptomatik (n=2), im Gegensatz zu den in den meisten kontrollierten und unkontrollierten Hypericum-Studien erzielten Ergebnissen zu Nebenwirkungen, wo diese Art von Ereignissen prozentual einen wesentlich größeren Stellenwert einnehmen (siehe auch Abb.1). Nicht mit einbezogen in diese Auswertung wurden die n=14 in Bezug auf einen Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten als fraglich eingestuften Fallberichte aus Tabelle 16.

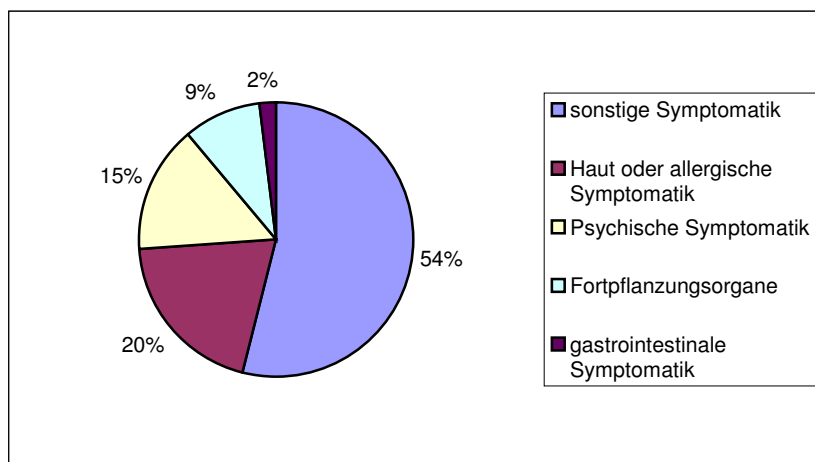


Abbildung 3.

Verteilung der insgesamt 107 beschriebenen Ereignisse in den Kasuistiken nach Symptomklassen, ohne die in Tabelle 16 aufgelisteten Fallberichte mit fraglichen Nebenwirkungen.

## Häufung der Einzelereignisse

Bei alleiniger Betrachtung aller 107 Einzelereignisse für sich wird die Häufung bestimmter Ereignisse deutlich (siehe Abb. 4). An der Spitze stehen vermutliche Interaktionen mit SSRI, gefolgt von Interaktionen mit Cyclosporin bzw. mit Antikoagulanzen vom Cumarintyp. Weiterhin wird gehäuft über Nebenwirkungen mit Symptomen psychischer Art, wie z.B.

manische oder psychotische Episoden, berichtet. Häufig war die genaue Ursache jedoch nur schwer zu ergründen, da eine psychiatrische Vorgeschichte vermerkt war und zusammen mit dem Hypericumextrakt andere Psychopharmaka eingenommen wurden.

Auch über potentielle Interaktionen von Hypericumextrakten mit Kontrazeptiva ist mehrmals berichtet worden (Zwischenblutung, ungewollte Schwangerschaft oder Amenorrhoe). In diesen Fällen fehlt, ähnlich wie bei vermutlichen Interaktionen mit SSRI oder anderen Psychopharmaka, ein zusätzliches zum klinischen Bild im Labor nachzuweisendes Korrelat, wie im Fall von erniedrigten Cyclosporinplasmaspiegeln, zum eindeutigen Nachweis der jeweiligen Interaktion.

Ebenso gewichtig sind Nebenwirkungen der Haut, speziell phototoxische Reaktionen und allergische Reaktionen. Auch in diesen Fällen ist die Einnahme von den Hypericumextrakten nicht immer eindeutig als Ursache des jeweiligen Ereignisses anzusehen, z.B. aufgrund möglicher Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. In den meisten Fällen jedoch ist die Kausalität zwischen Einnahme und Ereignis, evtl. auch getriggert durch Sonnenexposition, als sicher oder wahrscheinlich einzustufen.

Zu beachten sind weiterhin die zumindest zweimal beinhalteten Berichte zu Bluthochdruckkrisen, möglichen Interaktionen mit Anästhetika, sowie Dysfunktionen der männlichen Sexualorgane, wobei in all diesen Fällen eine eindeutige Abklärung der Ursache des jeweiligen Ereignisses nicht möglich ist, da zusätzlich zum Hypericumextrakt noch weitere - oftmals multiple - Medikamente eingenommen bzw. verabreicht wurden. Somit ist ein Zusammenhang dieser Ereignisse mit der Einnahme von Hypericumextrakten zwar durchaus möglich, ebenso könnten als Ursache für diese jedoch auch eine Nebenwirkung einer der zusätzlich eingenommenen Wirkstoffe oder eine Interaktion in Frage kommen.

Jeweils einmal werden Fallberichte zu Interaktionen oder möglichen Interaktionen mit Hypericumextrakten außer zu den oben aufgeführten noch zu Takrolimus, Theophyllin, Clozapin und Famciclovir berichtet. Im Fall von Takrolimus ist aufgrund der Ähnlichkeit mit Cyclosporin eine Interaktion mit Hypericum naheliegend, in den übrigen 3 Fällen sind ebenfalls Interaktionen mit Hypericumextrakten möglich. Die restlichen beinhalteten Fallberichte sind eher allgemeiner und unspezifischer Natur.



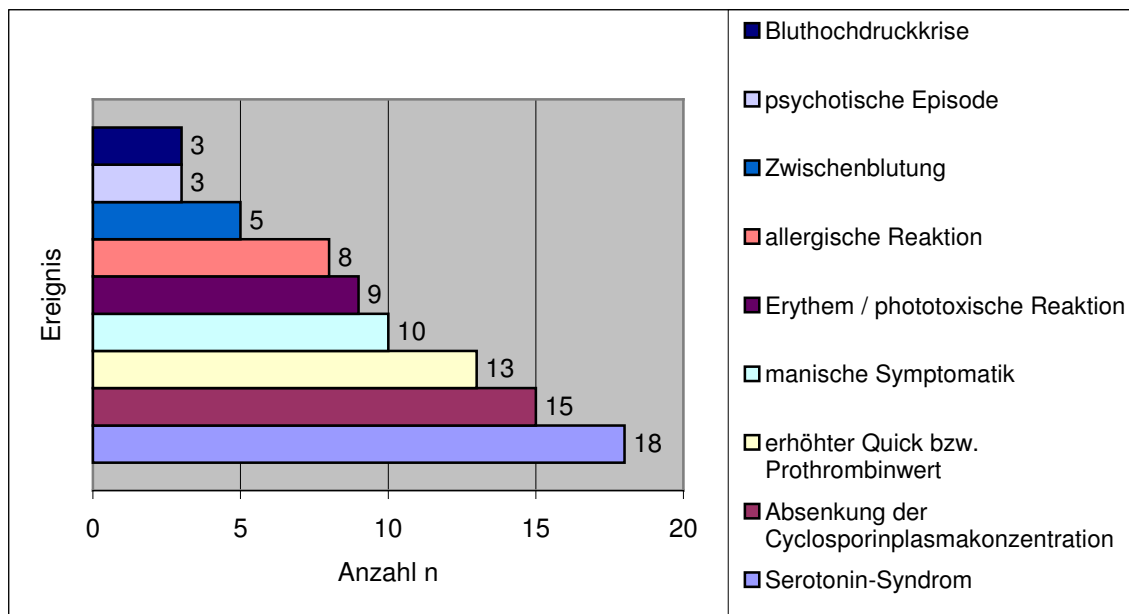


Abbildung 4

Häufiger als zweimal beschriebene Ereignisse in den Kasuistiken, ohne die in Tabelle 16 aufgelisteten Fallberichte mit fraglichen Nebenwirkungen.

Folgende Ereignisse wurden zweimal beschrieben:

Ungewollte Schwangerschaft; Komplikation mit Anästhetika; Dysfunktion der männlichen Sexualorgane; Hyperästhesie; abdominelle Beschwerden

Folgende Ereignisse wurden einmalig beschrieben:

Erhöhte Takrolimusplasmakonzentration; Absenkung Theophyllin-Plasmakonzentration; Erhöhter Norclozapinwert; Amenorrhoe; Delirium; Herpes simplex (genitaler Herpes); Erröten, Zittern, Schwindel; subakute toxische Polyneuropathie; Urtikaria; Stimmungsschwankungen; Angstzustände; Kopfschmerz, Myalgie, Pruritus; multiple Symptomatik

#### Bewertung der klinischen Relevanz der Ereignisse

Die Einstufung der Ereignisse in den publizierten Kasuistiken und den Behördenmeldungen der MPA (Swe) ergab, dass ein Großteil der Fälle, nämlich n=53 interventionsbedürftig war und 23 weitere Fälle das Absetzen des Hypericumextraktes zur Folge hatten (siehe Tab. 17). Lediglich 3 der Fälle wurden als lebensbedrohlich eingestuft, wobei es sich in zwei dieser Fälle (MPA: Nr.2,3) um Lungenembolien handelte, deren Zusammenhang mit der Einnahme des jeweiligen Hypericumextraktes in einem Fall als möglich, jedoch fraglich, und in dem anderen Fall als unwahrscheinlich eingestuft wurde. Bei dem dritten in dieser Rubrik genannten Ereignis [48], eine akute Transplantatabstoßungsreaktion nach vorheriger Lebertransplantation, verursacht durch einen erniedrigten Cyclosporinblutspiegel, die nur durch Erhöhung der Cyclosporindosis und Gabe von Steroiden kontrolliert werden konnte, wurde hingegen die Kausalität des Ereignisses im Zusammenhang mit einer Interaktion des Cyclosporins mit einem Hypericumextrakt als sicher eingestuft. 3 Fälle waren relevant, zogen

jedoch keine ärztliche Intervention nach sich [33; MPA: Nr.18,21]. 7 Fälle waren nicht in diese Kategorien einzuordnen, da eine genaue Beschreibung der Folgen des Ereignisses nicht möglich [90; 13 Nr.3,4], ein Zusammenhang aufgrund einer zeitlichen Verschiebung fraglich (MPA: Nr.17), keine genaue Beschreibung des Ereignisses vorhanden (MPA: Nr.10), bzw. das Ergebnis der vermuteten Interaktion eine ungewollte Schwangerschaft war (MPA Nr.6,32). Die Liste der ADRAC (Austr.) enthielt weder ein Urteil zur Bedrohlichkeit, noch zum Verlauf des jeweiligen Ereignisses.

Tabelle 17

Tabelle zur Einstufung der Bedrohlichkeit und zum Verlauf der Ereignisse in den 90 Kasuistiken aus Literaturrecherche und den Meldungen an die MPA (SWE). Die Liste der ADRAC (Austr.: n=31) enthielt keine diesbezüglichen Angaben. Angegeben wurde jeweils die Anzahl und in Klammern der Prozentanteil an der Gesamtheit.

	MPA (SWE) n=35	Publikation n=55	Gesamt n=90
<b>Schweregrad der Ereignisse (n=90):</b>			
lebensbedrohlich	2 (6%)	1 (2%)	3 (3%)
interventionsbedürftig	18 (51%)	35 (64%)	53 (59%)
Absetzen von Hypericum	9 (26%)	14 (25%)	23 (26%)
relevant, keine Intervention	2 (6%)	1 (2%)	3 (3%)
sonstige	4 (11%)	3 (5%)	7 (8%)
<b>Bedrohlichkeit der Interaktionen (n=30):</b>			
bedrohliche Interaktionen	0 (0%)	5 (28%)	5 (16%)
potentiell bedrohliche Interaktionen	10 (83%)	13 (72%)	23 (77%)
sonstige	2 (17%)	-	2 (7%)
<b>Therapieabbrüche:</b>			
Therapieabbruch infolge von Nebenwirkungen (NW)	16	28	44
(% aller Fälle; % NW)	(46%; 70%)	(51%; 76%)	(49%; 73%)
Therapieabbruch infolge von Interaktionen (IA)	10	17	27
(% aller Fälle; % IA)	(29%; 83%)	(31%; 94%)	(30%; 90%)
<b>Weiterer Verlauf:</b>			
sofortige Besserung nach Absetzen von Hypericum	-	-	-
Besserung innerhalb einer Wo nach Absetzen von Hypericum	6 (17%)	13 (24%)	19 (21%)
Besserung n. Absetzen v. Hypericum länger als eine Wo	13 (37%)	23 (42%)	36 (40%)

## Bewertung der Kausalität

Der kausale Zusammenhang der Ereignisse mit der Einnahme des Hypericumextraktes wurde in 28 Fällen als sicher ([57 Nr.3; 48; 63; 71; 110 Nr.1,2; 9; 1 (n=3); 12; 32; 62; 93 Nr.1,2; 8; 13 Nr.2]; MPA: Nr.8,13,14,15,16,22,23,26; ADRAC: Nr.7,19,26), in 14 Fällen als

wahrscheinlich ([57 Nr.2; 14; 55; 90; 13; MPA: Nr.1,9,11,19,28,30; ADRAC: Nr.3,4,6), in 73 Fällen als möglich und in 6 weiteren Fällen als unklar (MPA: Nr.3,4,10,33,34,35) bewertet. Die als sicher oder wahrscheinlich kausal eingestuft (n=44) bilden somit einen 35%tigen Anteil aller Fälle und bestehen bis auf drei Ausnahmen aus Interaktionen und Nebenwirkungen aus der Gruppe Haut / Allergie.

Tabelle 18

Einstufung der Kausalität der aufgetretenen Ereignisse in den 121 Kasuistiken aus Literaturrecherche und den Behördenmeldungen and die MPA und ADRAC. Angegeben wurde jeweils die Anzahl und in Klammern der Prozentanteil an der Gesamtheit.

	MPA (SWE) n=35	ADRAC (Austr.) n=31	Kasuistiken n=55	Gesamt n=121
Kausalität sicher	8 (23%)	3 (10%)	17 (31%)	28 (23%)
Kausalität wahrscheinlich	6 (17%)	3 (10%)	5 (9%)	14 (12%)
Kausalität möglich	15 (43%)	25 (80%)	33 (60%)	73 (60%)
Kausalität unklar	6 (17%)	-	-	6 (5%)

### 3.2.2. publizierte Fallserien

Unter den insgesamt 40 selektierten publizierten Artikel waren zusätzlich zu den 37 Artikeln mit insgesamt 55 Einzelfallberichten weitere 3 Artikel mit Fallserien zu Interaktionen im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten enthalten (siehe Tab. 19).

Beide Fallserien stammen aus medizinischen Einrichtungen, in denen routinemäßig die Plasmaspiegel der jeweilig verabreichten Substanz (Virostatika bzw. Immunsuppressiva) untersucht wurden. In beiden Fallserien wurden so bei betroffenen Patienten die beschriebenen Schwankungen in den unter normalen Umständen stabilen Plasmaspiegeln festgestellt und im nachhinein Nachforschungen angestellt, deren Ergebnis war, dass den Ereignissen möglicherweise eine Interaktion des jeweiligen Medikamentes mit Hypericumextrakten ursächlich zugrunde liegen könnte. Eine Fallserie [23] beschreibt 5 männliche mit HIV-1 infizierte Patienten im Alter zwischen 34 und 53 Jahren, bei denen es nach gleichzeitiger Einnahme von dem in der antiretroviralen Therapie eingesetzten Nevirapine, einem Nicht-Nukleosid Hemmstoff der reversen Transkriptase (NNRTI), und Hypericumextrakten zu einer Erhöhung der mittleren oralen Clearance des Nevirapine kam. Von allen 5 Patienten wurden keine anderen die orale Nevirapine-Clearance beeinflussenden Medikamente eingenommen. Der Vergleich der mittleren oralen Clearance mit und ohne Komedikation von Hypericum, und darüber hinaus mit einer Vergleichsgruppe von Patienten, die nie Hypericumextrakte eingenommen hatte, zeigte eine signifikante Erhöhung der mittleren oralen Nevirapine-Clearance um 35%. Zwei weitere von Breidenbach publizierte Fallserien, von denen eine [16] eine Subgruppe der anderen [15] genauer betrachtet, beschreiben insgesamt 35 nieren- und 10 lebertransplantierte Patienten, bei denen es bei gleichzeitiger Einnahme des Immunsuppressivums Cyclosporin mit nicht näher spezifizierten Hypericumextrakten zu einer im Durchschnitt 49%tigen Absenkung (30–64%) der Cyclosporinserumspiegel kam. Bei einem nieren- und einem lebertransplantierten Patienten kam es zu Abstoßungsreaktionen durch zu niedrige Cyclosporinserumspiegel. Auch hier wurden andere Gründe für die Absenkung der Cyclosporinserumspiegel ausgeschlossen, und im Durchschnitt musste folglich die Dosis des Cyclosporins um 46% (15%–115%) angehoben werden. Im weiteren Verlauf konnte nach Absetzen des Hypericums eine durchschnittliche Erhöhung der Cyclosporinserumspiegel um 187% (84%–292%) verzeichnet werden, die eine Reduktion des Cyclosporins auf vor der Hypericumtherapie verabreichte Dosen erlaubte. In beiden Fallserien werden keine genaueren Angaben zu den verwendeten Hypericumextrakten gemacht.

Tabelle 19

Zusammenstellung aller in den aus der Literaturrecherche stammenden Publikationen mit enthaltenen Fallserien zu unerwünschten Ereignissen.

Autor (Jahr)	Diagnose	Alter	Komedikation	Ereignis
De Maat 2001 [23]	-5 Patienten mit HIV-1	34 - 53 J	-NNRTI Nevirapine über 1 Jahr -2 RNA- Trans- skriptions- hemmern	-mittlere orale Clearance des Nevirapine : ohne Johanniskraut: 3,3 (3,2-4,2) mit Johanniskraut: 4,3 (3,8-4,7) -keine weiteren Medikamente wurden eingenommen, die die Clearance verändern konnten
Breiden- bach 2000 (1) [15]	-35 nieren- und 10 lebertrans- plantierte Patienten	-	-Cyclosporin	-durchschnittliche Absenkung der Cyclosporinserumspiegel um 49% (30-64%) nach Beginn mit Hypericum-Therapie -bei einem nieren- und einem lebertransplantierten Patienten kam es zu Abstoßungsreaktionen durch zu niedrige Cyclosporinserumspiegel
Breiden- bach 2000 (2) [16]	-Subgruppe aus Breidenbach (1) -30 nierentrans- plantierte Patienten	-	-Cyclosporin	-durchschnittliche Absenkung der Cyclosporinserumspiegel um 47% (33-62%) nach Beginn mit Hypericum-Therapie -notwendige Dosiserhöhung des Cyclosporins um durchschnittlich 46% (15-115%) -nach Absetzen von Hypericum Anstieg der Cyclosporinserumspiegel um durchschnittlich 187% (84- 292%), die die Absenkung der Cyclosporindosis auf vor der Hypericumtherapie verabreichte Dosen erlaubte

Alter: J (Jahre), NNRTI: Nicht-Nukleosid Hemmstoff der reversen Transkriptase, RNA: Ribonucleid Acid

### 3.2.3. Kurzmeldungen an behördliche Spontanerfassungssysteme

#### 3.2.3.1. Findungs- und Selektionsprozeß

Insgesamt 722 Meldungen ohne Details, die eine Bewertung zulassen, wurden von den behördlichen Spontanerfassungssystemen der AkdÄ, MCA/CSM und der WHO übermittelt (siehe Abb. 2 und Tab. 20).

Tabelle 20

Herkunft, Art und Anzahl der Meldungen an Behörden.

Name der Behörde	Enthaltene Länder	Wie wird registriert	Anzahl der Meldungen im Zusammenhang mit Hypericum
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Köln	Deutschland	Das deutsche Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, und der AkdÄ) sammelt sämtliche Berichte und Verdachtsfälle unerwünschter Ereignisse, die auf freiwilliger Basis direkt von deutschen Ärzten an die AkdÄ gemeldet wurden.	288
Medicines Control Agency (MCA) / Committee on Safety of Medicines (CSM) (Department of Health)	Großbritannien	Das englische Spontanerfassungssystem (Yellow Card ADR Reporting Scheme) erfasst sämtliche Berichte und Verdachtsfälle von unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Einnahme eines Medikaments direkt durch Ärzte, Zahnärzte, Gerichtsmediziner und Apotheker bzw. indirekt durch pharmazeutische Unternehmen an die MCA gemeldet wurden.	206
WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring	Deutschland* Österreich Kanada Irland Niederlande Spanien Großbritannien* USA Bulgarien*	Der WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring erhält zusammengestellte Berichte zu einzelnen Verdachtsfällen von unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit der Einnahme von pharmazeutischen Produkten aus Ländern, die an dem Kollaborationsprogramm teilnehmen. Die enthaltenen Daten sind in Bezug auf deren Herkunft und Kausalität nicht homogen.	228

\*Die Fallzahlen der in der Liste des WHO enthaltenen Berichte aus Deutschland und Großbritannien sind nicht in der Gesamtzahl an Meldungen der WHO mit aufgeführt, da stattdessen die Originaldaten aus den Datenbanken der AkdÄ und der MCA/CSM mit in die Auswertung einbezogen wurden. Die einzige aus Bulgarien stammende Meldung wurde vernachlässigt und nicht mit in die Auswertung einbezogen.

Die WHO legt Wert darauf festzustellen, dass die enthaltenen Informationen in Bezug auf ihre Herkunft und Wahrscheinlichkeit, dass das pharmazeutische Produkt die unerwünschten Ereignisse verursacht hat, nicht homogen sind. Weiterhin ist festzuhalten, dass die enthaltenen Informationen nicht die Meinung der WHO repräsentieren.

### 3.2.3.2. Allgemeine Merkmale

Die in den Tabellen enthaltenen Daten wurden in einem Zeitraum von Beginn der Entstehung des jeweiligen Erfassungssystem bis zum Jahr 2001 zusammengestellt (MCA/CSM vom 01.07.63 bis zum 11.04.2001; AkdÄ seit 1990 bis zum 23.05.2001; WHO bis zum 11.04.2001). Die Liste der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist in deutscher Sprache, die der World Health Organisation (WHO) und die der Medicines Control Agency (MCA/CSM) sind in englischer Sprache verfasst. Insgesamt sind 8 unterschiedliche Länder (Deutschland und Großbritannien mit Daten aus den Spontanerfassungssystemen der jeweilig zuständigen Länderbehörde (AkdÄ bzw. MCA/CSM, siehe Tab. 20), Österreich, Kanada, Irland, Holland, Spanien und USA mit Daten aus der WHO-Liste) aufgelistet. Der Grossteil an Meldungen (n=668) stammt aus Deutschland (n=288), England (n=206) und den USA (n=174), die restlichen Meldungen (n=54) aus den anderen oben aufgeführten Nationen. Die im folgenden aufgeführten Verdachtsfälle traten im Zusammenhang mit der Einnahme von johanniskrauthaltigen Therapeutika auf, worin alle Applikationsformen, Mono- und Kombinationspräparate enthalten sind. Die Daten stammen aus unterschiedlichen Quellen, umfassen sämtliche in Bezug auf Hypericum an die jeweiligen Behörden gemeldeten unerwünschte Ereignisse und sind somit nur möglicherweise und nicht zwangsläufig kausal mit der Einnahme von Hypericum im Zusammenhang zu sehen. Eine weitere Liste mit Verdachtsfällen von Interaktionen im Zusammenhang mit Hypericumextrakten war der Liste der MCA/CSM beigefügt und ist separat aufgelistet.

### 3.2.3.3. Ergebnisse

Die unerwünschten Ereignisse sind in 10 nach Symptomgruppen geordneten Kategorien unterteilt, wobei in den Kategorien Allgemeinsymptome (n=191), psychiatrische Störungen (n=106) und Haut- und Hautanhangsorgane (n=97) die meisten Meldungen registriert wurden (siehe Tab 21). Eine genaue Auflistung der Symptomgruppen unterteilt nach Einzelsymptomen befindet sich im Anhang in den Tabellen A5 bis A14.

Tabelle 21

Unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten bei den amtlichen Melderegistern der AkdÄ, MCA/CSM und WHO\*\* registriert worden sind.

Unerwünschtes Ereignis:					WHO:					
	Gesamt	%	D*	GB*	A	Kan	Irl	NL	Span	USA
Allgemeinsymptome	191	26%	73	37	2	6	1	7	2	63
Blutbildveränderungen	30	4%	22	6	-	1	-	-	-	1
Fertilitätsstörungen	41	6%	9	18	-	1	-	3	1	9
Haut- und Hautanhangsgebilde	97	13%	57	27	2	1	1	-	-	9
Herz-Kreislaufsystem	71	10%	22	23	-	5	1	-	-	20
Leber- und Gallenveränderungen	24	3%	13	5	-	-	-	-	-	6
psychiatrische Störungen	106	15%	26	29	1	5	-	-	-	45
Sehstörungen	14	2%	3	6	2	1	-	-	-	2
Verdauungstrakt	69	10%	34	24		2	-	-	-	9
zentrales und peripheres Nervensystem	79	11%	29	31	2	4	-	3	-	10
<b>Gesamt:</b>	<b>722</b>	<b>100%</b>	<b>288</b>	<b>206</b>	<b>9</b>	<b>26</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>174</b>

D = Deutschland, GB = Grossbritannien, A = Österreich, Kan = Kanada, Irl = Irland, NL = Niederlande, Span = Spanien

\*Die aus Deutschland und Grossbritannien stammenden Daten zu unerwünschten Ereignissen sind die Originaldaten aus den Datenbanken der AkdÄ und der MCA/CSM, die übrigen Daten aus der Datenbank der WHO. Die einzige aus Bulgarien stammende Meldung wurde vernachlässigt und nicht mit in die Auswertung einbezogen.

\*\*Die WHO legt Wert darauf festzustellen, dass die enthaltenen Informationen in Bezug auf ihre Herkunft und Wahrscheinlichkeit, dass das pharmazeutische Produkt die unerwünschten Ereignisse verursacht hat, nicht homogen sind. Weiterhin ist festzuhalten, dass die enthaltenen Informationen nicht die Meinung der WHO repräsentieren.

Neben den in ca. 25% der Meldungen registrierten allgemeinen Symptomen nehmen psychiatrische Störungen, gefolgt von Symptomen der Haut und Hautanhangsgebilde den größten Anteil ein. Auch Symptome des zentralen und peripheren Nervensystems, des Herz- und Kreislaufsystems und des Verdauungstraktes bilden mit jeweils ca. 10% der Meldungen einen nicht zu vernachlässigen Anteil. Interessant hierbei ist diese Verteilung im Vergleich mit der in den Anwendungsbeobachtungen erzielten Verteilung der unerwünschten Ereignisse, die zwar weniger differenziert ist, jedoch die gewichtigsten Symptomklassen mit einbezieht (siehe Tabelle 5). Auch dort bilden allgemeine Symptome den größten Anteil, gefolgt von gastrointestinalen Beschwerden mit 36%, deren Anteil somit fast 3 mal so groß ist wie die den Behörden gemeldeten Verdauungsstörungen. Dies kann ein Indiz dafür sein, dass die in den Anwendungsbeobachtungen genannten gastrointestinalen Symptome eher



unspezifischer Natur sind. Die Symptome der Haut und Hautanhangsorgane nehmen in beiden Bereichen einen ähnlich großen Anteil ein, psychische Symptome hingegen wurden in den Meldungen an Behörden fast 3 mal häufiger genannt als in den Anwendungsbeobachtungen.

Bei Betrachtung der Gruppe der am häufigsten gemeldeten Einzelsymptome, wird deutlich, dass sich auch hier das in Tabelle 21 dargestellte Bild im Großen und Ganzen widerspiegelt. Ebenso bestätigen die gehäuften Einzelmeldungen zum Teil die Ergebnisse der Kasuistiken aus Teil 3.2.1 dieser Monographie. Ein Großteil der berichteten Ereignisse ist eher allgemeiner, nicht spezifischer Natur, wie z.B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Schmerzen, Nervosität, Herzklopfen, Schwindel, vermehrtes Schwitzen u.s.w.. Andere Meldungen wiederum entsprechen den in den Kasuistiken berichteten Ereignissen. Hierzu zählen sowohl vermutliche Folgen von Interaktionen zwischen Hypericum und Kontrazeptiva (Zwischenblutung, ungewollte Schwangerschaft, Menstruationsstörung), Hypericum und Cyclosporin (therapeutische Wirkung vermindert, Serumspiegel erniedrigt) und Hypericum und Antikoagulantien vom Cumarintyp (Prothrombin erhöht, Koagulationsstörung), als auch verdächtige Nebenwirkungen der Haut (Erythem, phototoxische Reaktion, Parästhesie (inkl. Hyperästhesie)) oder der Psyche (Psychose). Auffällig ist jedoch, dass 2 in den Kasuistiken häufig berichtete vermutliche Interaktionen, nämlich die Manie und das Serotonin-Syndrom, an die hier aufgeführten Behörden nur 4 bzw. 3 mal gemeldet wurden. Einige der in der Abbildung 5 und viele der im Anhang A5 bis A14 beinhalteten Ereignisse, wie beispielsweise Hypertonie, Dyspnoe, Reaktion an der Injektionsstelle oder Herzinfarkt, sind in der bisherigen Literatur zu unerwünschten Ereignissen infolge der Einnahme von Hypericum-extrakten nicht erwähnt, weshalb ein kausaler Zusammenhang daher sehr fraglich erscheint.

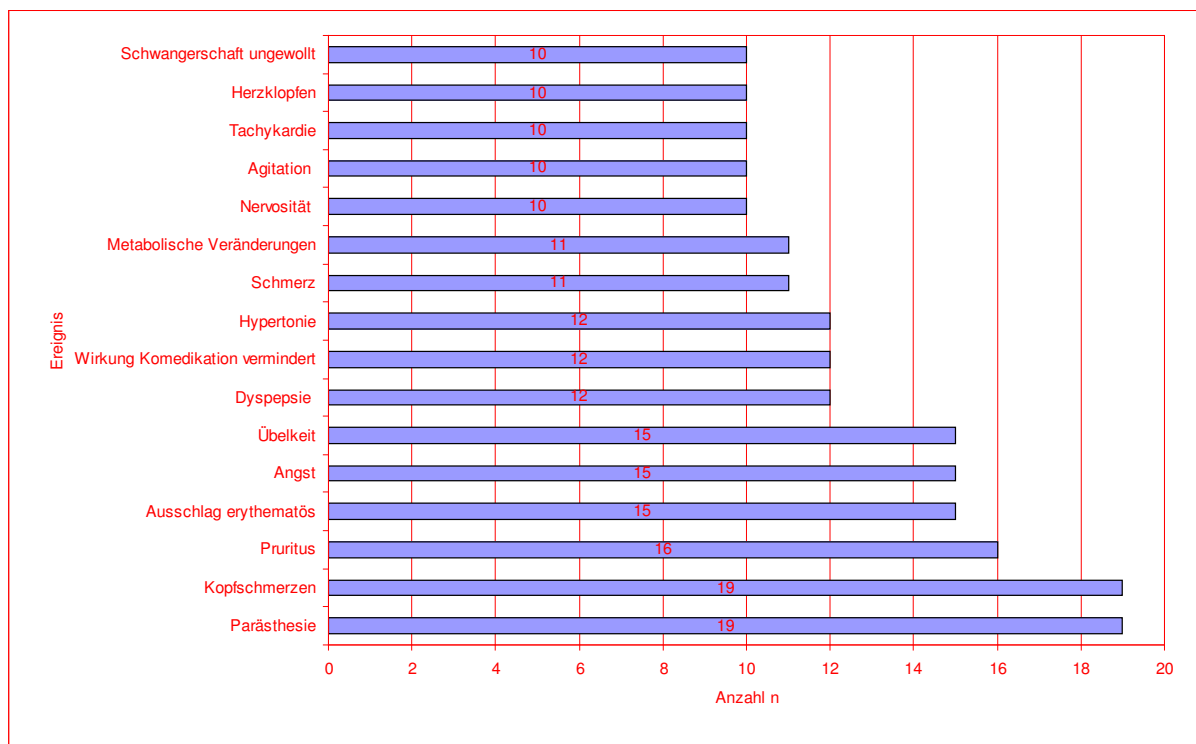


Abbildung 5

Zusammenfassung der am häufigsten mindestens n=10 mal gemeldeten unerwünschten Ereignisse an die amtlichen Melderegister der AkdÄ, MCA/CSM und WHO\*.

Mindestens n=5 mal wurden folgende unerwünschte Ereignisse gemeldet:

Schwindel, vermehrtes Schwitzen, Photosensibilität, Hautverfärbung, Urtikaria, Prothrombin erhöht, Koagulationsstörung, Sehstörungen, Schlaflosigkeit, Depression, Psychose, Verschlechterung der depressiven Symptomatik, schmerzhaftes Abdomen, Durchfall, Dyspnoe, Reaktion an der Injektionsstelle, Serumspiegel Arzneimittel erniedrigt, Ermüdung, Brustschmerz, allgemeines Unwohlsein, Herzinfarkt, Menstruationsstörung.

Die weniger als n=5 mal gemeldeten Ereignisse befinden sich im Anhang in den Tabellen A5 bis A14.

\*Die WHO legt Wert darauf festzustellen, dass die enthaltenen Informationen in Bezug auf ihre Herkunft und Wahrscheinlichkeit, dass das pharmazeutische Produkt die unerwünschten Ereignisse verursacht hat, nicht homogen sind. Weiterhin ist festzuhalten, dass die enthaltenen Informationen nicht die Meinung der WHO repräsentieren.

Die in der Liste der MCA/CSM enthaltene Auflistung zu vermuteten Interaktionen von Hypericumextrakten mit anderen Medikamenten ist im Gegenteil zu den in Teil 1 dargestellten Kasuistiken wegen mangelnder Informationen zu Herkunft und Kausalität nur eingeschränkt interpretierbar. Die Zusammenstellung der insgesamt 36 Ereignisse befindet sich in der Tabelle 22. Allgemein wird deutlich, dass die am häufigsten berichteten Ereignisse vermutete Interaktionen zwischen Hypericum und Kontrazeptiva sind, wovon n=7 ungewollte Schwangerschaften und n=6 intermenstruale Blutungen genannt werden. In n=4 Fällen sind Interaktionen mit Warfarin aufgeführt, wobei jedoch bemerkenswert ist, dass jeweils zweimal ein erhöhter bzw. erniedrigter INR-Wert seine Ursache in der vermuteten

Interaktion haben soll. Die übrigen vermuteten Interaktionen setzen sich aus Medikamenten ganz unterschiedlicher Wirkstoffgruppen (Psychopharmakum, Virostatikum, Coumarin, Lipidsenker, Schilddrüsenhormon, ACE-Hemmer, Ca-Antagonist, Koronardilatatorer, Antibiotikum, Folsäureantagonist, Lebertran) zusammen. Ebenso sind die dazugehörigen Ereignisse ganz unterschiedlicher Natur und reichen von veränderten Laborparametern (Nr.20,24,25,26,30,31) über allgemeine Symptome bis hin zu schwerwiegenderen Ereignissen (z.B. transitorische ischämische Attacke).

Tabelle 22

Verdachtsfälle von an die MCA/CSM gemeldeten Interaktionen im Zusammenhang mit Hypericum.

Nr.	Alter(J) Patient	Vermutete Interaktion von Hypericum mit :	Komedikation Ja / Nein	Ereignis
1.	67	Warfarin	Ja	INR erniedrigt
2.	26	Warfarin	Ja	INR erniedrigt
3.	69	Warfarin	Ja	INR erhöht
4.	81	Warfarin	Ja	INR erhöht
5.	33	Cilest	Nein	Intermenstruale Blutung
6.	35	Microgynon	Nein	Intermenstruale Blutung
7.	25	Mycrogynon	Nein	Intermenstruale Blutung
8.	31	Trinordiol	Nein	Intermenstruale Blutung
9.	34	Cilest	Nein	Intermenstruale Blutung
10.	41	OC	Nein	Intermenstruale Blutung
11.	21	Mercilon	Nein	Ungewollte Schwangerschaft
12.	30	Trinovum	Ja	Ungewollte Schwangerschaft
13.	23	Levonelle-2	Ja	Ungewollte Schwangerschaft
14.	34	OC	Nein	Ungewollte Schwangerschaft
15.	31	Cilest	Nein	Ungewollte Schwangerschaft
16.	28	Ovran 30	Nein	Ungewollte Schwangerschaft
17.	37	Noriday	Nein	Ungewollte Schwangerschaft
18.	59	Premique	Nein	Vaginale Blutung
19.	54	Premarin	Ja	Schwindel
20.	38	Uniphyllin	Ja	Erniedrigter Blutspiegel
21.	35	Paroxetin	Nein	Abdomineller Schmerz, Verstärkte Depression, Schwindel, Schlaflosigkeit, Übelkeit
22.	52	Paroxetin	Ja	Medikamentenentzugserscheinungen, Angst, Durchfall, Übelkeit, Herzklopfen, Erbrechen
23.	42	Paroxetin	Nein	Agitiertheit, Angst, Hyperreflexie, Vermehrtes Schwitzen, Tachykardie
24.	51	Crixivan, Lamivudin, Zerit	Nein	Erhöhte HIV-Viruslast
25.	46	Tacrolimus	Ja	Kein Wirkungseintritt
26.	55	Atorvastatin	Ja	Hypertriglyceridämie
27.	80	Methotrexat	Nein	Vermehrte Psoriasis
28.	55	Enalapril	Ja	Schlaflosigkeit, Tachikardie
29.	57	Verapamil	Ja	Verstärkte supraventrikuläre Tachikardie
30.	56	Lithium	Ja	Erniedrigter Blutspiegel
31.	63	Thyroxin	Ja	Thyroxin erniedrigt
32.	30	Clopidogrel	Nein	Schizophrenie verstärkt
33.	42	Ciproxin	Ja	Agitiertheit, Bewusstseinseinschränkung, Schwindel, Extrasystolen, Tachykardie
34.	28	Moclobemid	Ja	Halluzinationen
35.		Lebertran	Ja	Brennendes Gefühl
36.	51	Dipyridamol	Ja	Transitorische Ischämische Attacke

### 3.3. Diskussion Kasuistiken und Behördenmeldungen

Trotz der Tatsache, dass es sich im Fall von Hypericumextrakten um ein weitgehend gut verträgliches und nebenwirkungsarmes Therapeutikum handelt, zeigen die Erkenntnisse aus Kasuistiken aus Literaturrecherche und den amtlichen Melderegistern der Medical Products Agency (MPA, Schweden) und des Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC, Australien), dass eine Reihe von ernstzunehmenden und in der klinischen Praxis zu berücksichtigenden Nebenwirkungen und Interaktionen im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten auftreten können. Hierzu gehören Nebenwirkungen im Bereich der Haut, wie z.B. phototoxische Reaktionen, oder der Psyche, z.B. psychotische Reaktionen, vor allem jedoch Interaktionen zwischen Hypericumextrakten und Medikamenten unterschiedlicher Stoffklassen, wie Kontrazeptiva, Cyclosporin, Virostatika, Antikoagulanzen vom Cumarintyp oder Antidepressiva vom Typ der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI). Auch die bei den amtlichen Melderegistern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), der Medicines Control Agency (MCA) / Committee on Safety of Medicines (CSM) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gemeldeten unerwünschten Ereignisse spiegeln im wesentlichen die Ergebnisse aus den Kasuistiken, Fallserien und Anwendungsbeobachtungen wieder. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass sich aufgrund der hier dargestellten Daten aus Spontanerfassungssystemen keine Aussagen über absolute Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse tätigen lassen. Trotzdem wird, selbst unter Berücksichtigung der Tatsache, dass eine unbekannte, in jedem Fall höhere Zahl nicht gemeldeter Beobachtungen („Underreporting“) anzunehmen ist, das positive Bild einer geringen Nebenwirkungsrate im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten speziell hinsichtlich seiner Langzeitsicherheit bestätigt. Die Mehrzahl der häufiger genannten Meldungen ist eher unspezifischer Natur und bis auf einige bereits aus der Darstellung der Kasuistiken bekannte Ausnahmen wurden keine bislang unbekannt, den Patienten gefährdenden oder lebensbedrohlichen Ereignisse infolge der Einnahme von Hypericumextrakten gehäuft registriert.

An erster Stelle bei den Interaktionen stehen aus unterschiedlichen Gründen Wechselwirkungen von Hypericumextrakten mit Cyclosporin. Zum einen ist diese Interaktion das zweithäufigste in den Kasuistiken berichtete Ereignis überhaupt (n=15), zum anderen besitzen die nachweislich um bis zu 75% reduzierten Plasmaspiegel des Cyclosporins dadurch eine erhebliche klinische Relevanz, dass diese bei den Patienten äußerst schwerwiegende und bedrohliche Transplantatabstoßungsreaktionen zur Folge haben können, wie dies in 5 der berichteten Kasuistiken der Fall war, wovon 2 Fälle sogar einen chronischen Verlauf nahmen. Zwei von Breidenbach [15; 16] publizierte Fallserien mit 35

nieren- und 10 lebertransplantierten Patienten zeigen ebenfalls eine signifikante, im Durchschnitt 49%tige Herabsetzung der Cyclosporinserumspiegel nach Therapiebeginn mit Hypericumextrakten, wobei es bei zwei der Patienten zu einer Abstoßungsreaktion kam. Dies unterstreicht noch einmal die Bedeutung und das Risiko unkontrollierter Anwendung von Hypericumextrakten bei transplantierten Patienten in der klinischen Praxis. Darüber hinaus werden aufgrund der notwendigen Dosissteigerung eines kostspieligen Medikaments wie Cyclosporin bei gleichzeitiger Anwendung von Hypericumextrakten erhebliche Mehrkosten veranschlagt.

Eine weitere zu beachtende Gruppe von Wirkstoffen, die mit Hypericumextrakten interagieren, sind Antikoagulanzen vom Cumarintyp, speziell Phenprocoumon und Warfarin. Auch hier ist über mehrere Einzelfälle berichtet worden (n=13), in denen um bis zu 200% abweichende Werte der zur Wirkungskontrolle dieser Therapie herangezogenen Prothrombin- bzw. Quick- oder INR-Werte festgestellt wurden, die eine entsprechende Dosiserhöhung des jeweiligen Wirkstoffes nach sich zogen. Im selben Zusammenhang zeigte eine von Maurer publizierte [67] placebokontrollierte Studie eine signifikante Senkung des freien Phenprocoumons nach 10tägiger Vorbehandlung mit Hypericumextrakten um 17%. Im Gegensatz zum Cyclosporin steht hier eine relativ geringe Absenkung des freien Phenprocoumons, das nur etwa 2-3% der Gesamtmenge im Plasma ausmacht, einer relativ großen Anzahl an klinischen Berichten mit erniedrigter Gerinnungshemmung gegenüber. Auch im Fall dieser Wechselwirkungen sind folgenschwere Komplikationen, wie beispielsweise Hirn- oder Herzinfarkt, wenngleich bisher noch nicht explizit berichtet, nicht auszuschließen.

Die dritte möglicherweise gefährliche Folgeerscheinungen nach sich ziehende Interaktion ist die zwischen Hypericumextrakten und in der antiretroviralen Therapie eingesetzten Wirkstoffen. In diesem Zusammenhang liegt eine von De Maat publizierte Fallserie [23] vor, in der über eine im Durchschnitt um 35% erhöhte orale Clearance von Nevirapine, einem Nicht-Nukleosid Hemmstoff der reversen Transkriptase (NNRTI), nach Einnahme von Hypericum berichtet wurde. Die daraus folgende Herabsetzung der Plasmaspiegel der antiretroviralen Medikamente insbesondere bei HIV-Patienten könnten bedrohliche Folgen, wie eine Resistenzentwicklung oder ein Therapieversagen, nach sich ziehen. Eine weitere in diesem Zusammenhang von Piscitelli [86] publizierte offene pharmakokinetische Studie an 8 gesunden Probanden berichtet über eine Reduktion der Plasmaspiegel von Indinavir, einem Hemmstoff der HIV-Protease, nach 14tägiger Medikation mit Hypericum um 60%. Ein in der australischen Liste der ADRAC enthaltener Fall eines genitalen Herpes infolge einer möglichen Interaktion von Hypericumextrakt mit dem Nukleosidanalogon Famciclovir und

einige - wenngleich relativ wenige - in den Spontanerfassungssystemen gemeldeten Fälle möglicher Wechselwirkungen mit zur Behandlung von Virusinfektionen eingesetzten Chemotherapeutika bekräftigen ebenfalls die Tatsache, dass die Einnahme von Hypericum-extrakten bei bestimmten Gruppen, insbesondere HIV-infizierte Patienten, die mit Virustatika behandelt werden, vermieden werden sollte.

Alle 3 bisher genannten Interaktionen von Hypericumextrakten mit Cyclosporin, Antikoagulanzen vom Cumarintyp und Virostatika besitzen einen großen Stellenwert für die Therapiesicherheit spezifischer Patientengruppen, die im Einzelfall von erheblicher Bedeutung sein können. Diese Wechselwirkungen betreffen jeweils kleinere, eng umschriebene Patientenkollektive, bei denen eine relativ enge Bindung zwischen Arzt und Patient anzunehmen ist und gegebenenfalls eine konsequente Aufklärung durch den Arzt, sowie eine engmaschige Kontrolle oder die Verabreichung alternativer Antidepressiva indiziert wäre.

Anders ist dies bei Interaktionen von Hypericumextrakten mit Kontrazeptiva. Das für diese Wechselwirkung in Frage kommende Patientenkollektiv, nämlich Frauen, die gleichzeitig Hypericumextrakte und Kontrazeptiva einnehmen, ist zahlenmäßig weitaus größer und die berichteten Fälle sind klinisch betrachtet weniger folgenschwer. Bei den in den Kasuistiken enthaltenen Fällen handelt es sich um Zwischenblutungen (n=5), ungewollte Schwangerschaften (n=2) und eine Amenorrhoe, wobei die Patientinnen in den meisten Fällen kombinierte Östrogen / Gestagen-Präparate eingenommen hatten. Gleiches gilt für die in den Spontanerfassungssystemen gemeldeten Berichte von Zwischenblutungen, ungewollten Schwangerschaften und Menstruationsstörungen bei gleichzeitiger Einnahme von Hypericumextrakten und Kontrazeptiva. In Anbetracht der Tatsache, dass weitaus mehr als die Hälfte der Patienten, die Hypericumextrakte einnehmen, weiblichen Geschlechts sind und der sich daraus ergebenden Größe des Gesamtkollektivs an Frauen im gebärfähigen Alter, die dem Risiko dieser möglichen Interaktion ausgesetzt sind, erscheint es fraglich, ob die hierzu relativ geringe Anzahl gemeldeter Ereignisse, selbst unter der Voraussetzung, dass möglicherweise nur ein Teil der aufgetretenen Fälle gemeldet wurde, nicht noch unter der Anzahl spontan auftretender Zwischenfälle unter der Einnahme von niedrigdosierten östrogenhaltigen Kontrazeptiva liegen würde. In diesem Zusammenhang ist weiterhin offen, ob die hier aufgeführten Berichte, die ohnehin als Nebenwirkung bei Einnahme von Kontrazeptiva dieses Typs bekannt sind [45], im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten zu sehen oder möglicherweise durch andere Faktoren, wie z.B. eine zu niedrige Östrogendosis oder eine unregelmäßige Einnahme des Kontrazeptivums, verursacht sind. Weiterhin ist unklar - sollte es sich doch um Wechselwirkungen mit

Hypericumextrakten handeln - wie hoch die tatsächliche Größenordnung dieser in Bezug auf das sicherlich große oben genannte Gesamtkollektiv und im Vergleich zu den bei alleiniger Einnahme von Kontrazeptiva auftretenden Nebenwirkungen ist. Trotzdem ist aufgrund der berichteten Fälle festzuhalten, dass bei Auftreten von Komplikationen im Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Einnahme von Hypericumextrakten und niedrig dosierten oralen Kontrazeptiva eine Interaktion dieser als mögliche Ursache in Frage kommt und folgerichtig ein Austausch eines der beiden Präparate empfehlenswert ist.

Bisher ungeklärt ist die Frage, welche Inhaltsstoffe des Hypericums für die Wechselwirkungen verantwortlich sind und welche molekularen Mechanismen diesen Effekten zugrunde liegen. Zu dieser Thematik sind eine Vielzahl unterschiedlicher Publikationen erschienen, die jedoch nicht immer eindeutig zu bewerten waren und teilweise sogar zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen [79]. Kein einziger Mechanismus für sich erklärt sämtliche der aufgetretenen Wechselwirkungen und die Ursache dieser scheint ähnlich dem Wirkmechanismus der antidepressiven Effekte der Hypericumextrakte multifaktoriell zu sein [31]. Eine Möglichkeit der Beeinflussung ist die Induktion des für den Transport bestimmter Wirkstoffe aus der Zelle verantwortlichen P-Glykoproteins durch Bestandteile des Hypericums, wodurch die Absenkung intrazellulärer Wirkstoffspiegel erklärt werden könnte. Bestätigt wird diese Annahme durch die Ergebnisse einer im Tierversuch durchgeführten präklinischen Studie [24] und einer an gesunden Probanden durchgeführten klinischen Studie [44]. Eine weitere vermutete Erklärung der aufgetretenen Wechselwirkungen mit Hypericumextrakten ist die Induktion des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP 3A4. Dies könnte wiederum den Abbau anderer Substrate dieses Enzyms beeinflussen (z.B. Cyclosporin, Indinavir, Östrogen, Phenprocoumon und Warfarin), und dadurch ein Absinken ihrer Plasmaspiegel hervorrufen. An humanen isolierten Hepatozyten konnte gezeigt werden, dass Hypericumextrakt die Induktion eines die Expression von CYP 3A4 steuernden Rezeptors stimuliert, worin ein Schlüsselmechanismus für die Wechselwirkungen liegen könnte [70]. Trotzdem muss festgehalten werden, dass die Studien, die die Induktion dieses Isoenzym untersucht haben, zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen. Drei der diesbezüglichen Studien konnten einen potentiell induzierenden Effekt von Hypericumextrakten belegen [24; 91; 50], Zwei weitere Studien hingegen fanden keinen Effekt [65; 25]. Auch wenn die Frage, ob für die Wechselwirkungen bestimmte Inhaltsstoffe des Hypericums verantwortlich gemacht werden können, ebenfalls noch ungeklärt ist, deuten Untersuchungen darauf hin, dass einige der isolierten Einzelbestandteile der Hypericumextrakte (z.B. Hypericin und Quercitin) an einer Beeinflussung der oben genannten Mechanismen beteiligt sein könnten [80]. Offen ist jedoch weiterhin die Frage, inwieweit derartige In-vitro-Befunde in der klinischen Praxis relevant sind und welche Aussagekraft

diese für den Patienten im Einzelfall besitzen. Insgesamt ist nur ein kleiner Teil der Inhaltsstoffe und deren genaue Wirkungsweise pharmakologisch und toxikologisch charakterisiert. Darüber hinaus unterscheiden sich viele der in der Praxis verwendeten Hypericumextrakte in ihrer Zusammensetzung bezüglich der einzelnen Inhaltsstoffe, und die Frage welcher Einzelbestandteil genau unter welchen Bedingungen interagiert, wird zur Zeit noch kontrovers diskutiert.

Einen großen Anteil aller Kasuistiken nehmen Berichte mit psychischer Symptomatik (n=13) und mit einer Symptomatik im Sinne eines sogenannten Serotonin-Syndroms (n=18) ein. Darunter wird ein klinisches Bild mit vegetativen Störungen, wie z.B. Tachykardie oder vermehrtes Schwitzen, motorischer Unruhe mit Tremor, gastrointestinalen Beschwerden, wie z.B. Übelkeit, und einer psychischen Komponente mit Gefühlen der Angst und Verwirrung verstanden, das in einer zentralen und peripheren serotonergen Überstimulation seine Ursache haben soll [66; 19]. Bis auf 3 Ausnahmen liegt den hier aufgeführten Fällen eine kombinierte Einnahme von Hypericumextrakten mit Antidepressiva aus der Gruppe der sogenannten selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) zugrunde. Da für Hypericum ein ähnlicher Wirkmechanismus bekannt ist [35; 76], liegt die Vermutung einer gegenseitigen Potenzierung nahe. Durch Absetzen mindestens eines der beiden Kombinationspartner waren die oben aufgeführten Symptome reversibel. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Serotonin-Syndrom-artiger Symptomatik ist mit ca. 60 Jahren sehr hoch, was ein Hinweis dafür sein könnte, dass speziell ältere Menschen, z.B. aufgrund von im Alter auftretenden physiologischen Veränderungen bezüglich der Metabolisierung und Ausscheidung unterschiedlicher Wirkstoffe, einer höheren Gefahr bezüglich dieser Symptomatik ausgesetzt sind. Aufgrund der hier dargestellten, insbesondere für ältere Patienten bestehenden Gefahr einer Interaktion von Hypericum in Kombination mit SSRI, ist es aus Sicht des Autors notwendig, dass mit der Verschreibung von Antidepressiva dieser Stoffklasse durch den Arzt eine grundsätzliche Aufklärung bezüglich möglicher Wechselwirkungen speziell auch mit pflanzlichen Arzneimitteln einhergehen sollte. Außerdem wird in den Kasuistiken gehäuft über Nebenwirkungen mit Symptomen psychischer Art, in den meisten Fällen manische oder psychotische Episoden, berichtet, wobei die in diesen Fällen zugrundeliegende Ursache oftmals nur schwer eindeutig zu ergründen ist, da bei vielen der Patienten eine psychiatrische Vorgeschichte bekannt war und zusammen mit dem Hypericum noch weitere Psychopharmaka oder Medikamente anderer Wirkstoffklassen eingenommen wurden. Das Auftreten von manischen Episoden unter Therapie mit synthetischen Antidepressiva ist ohnehin bekannt, aber auch Medikamente anderer Stoffklassen, wie z.B. Steroide, wurden im Zusammenhang mit der Auslösung einer manischen Phase zitiert [98]. Darüber hinaus kann ein spontaner Rückfall in



eine manische Phase bei Patienten mit chronisch bipolarer Symptomatik, auch nach jahrelanger Abwesenheit von Symptomen, durchaus Bestandteil der Ursprungssymptomatik sein. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob Hypericumextrakte allein, in Kombination mit einem anderen Antidepressivum oder überhaupt als Auslöser oder Grund für das jeweilige Ereignis in Frage kommen. Eine weitere bemerkenswerte Beobachtung ist die, dass diese in den Kasuistiken sehr häufig berichteten Ereignisse, in den hier aufgeführten behördlichen Spontanerfassungssystemen nur relativ selten gemeldet wurden (Manie n=4; Serotonin-Syndrom n=6), was ein Indiz dafür sein könnte, dass die klinische Relevanz dieser Fälle in der breiten Anwendung nicht denselben Stellenwert einnimmt, wie dies aus der Zusammenstellung publizierter Kasuistiken zu vermuten wäre. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, dass speziell das Serotonin-Syndrom in der klinischen Praxis als solches aufgrund der vielfältigen und nicht eindeutigen Symptomatik nicht erkannt bzw. nicht mit einer möglichen Interaktion von Hypericumextrakten und SSRI in Zusammenhang gebracht wird. Insgesamt ist aufgrund der in den meisten Fällen nicht eindeutigen Entstehung von Ereignissen mit psychischer Symptomatik fraglich, ob sich daraus ein besonderes Risikopotential für Hypericumextrakte ableiten lässt. Die Tatsache, dass die gleichzeitige Verschreibung zweier verschiedener Gruppen von Antidepressiva in der Praxis ohnehin nicht zur Anwendung kommt, sollte auch auf die Einnahme von Hypericumextrakten erweitert werden, insbesondere zur Vermeidung möglicher Wechselwirkungen von Hypericum und SSRI. Darüber hinaus sind eine erhöhte Aufmerksamkeit seitens der verschreibenden Ärzte und vor allem eine konsequente Aufklärung des Patienten hinsichtlich der sich ergebenden möglichen Gefahrenpotentiale angemessen.

Jeweils einmal sind in den Kasuistiken Fallberichte zu Interaktionen oder möglichen Interaktionen mit Hypericum außer zu den oben aufgeführten noch zu Takrolimus, Theophyllin und Clozapin beinhaltet. Im Fall von Takrolimus, einem Immunsuppressivum, ist aufgrund seiner Ähnlichkeit mit Cyclosporin eine Interaktion mit Hypericum naheliegend. In den übrigen zwei Fällen, in denen mit Theophyllin und dem Neuroleptikum Clozapin therapiert wurde, sind ebenfalls Interaktionen mit Hypericum möglich, wobei lediglich veränderte Plasmakonzentrationen des jeweiligen Wirkstoffes gemessen wurden, ein dazugehöriges klinisches Bild jedoch fehlte. Dazu passend sind zwei weitere pharmakokinetische Studien, die eine signifikante Absenkung der Plasmaspiegel zweier Wirkstoffe, nämlich Digoxin [44] und Amitriptylin [92], unter der Komedikation mit Hypericumextrakten aufzeigten. Auch in diesen Fällen fehlt bislang ein den jeweiligen Veränderungen der Plasmaspiegel entsprechendes klinisches Korrelat. Hier wird deutlich, dass Veränderungen pharmakokinetischer Laborbefunde allein noch kein eindeutiger Hinweis für eine Gefährdung des Patienten infolge möglicher Interaktionen, z.B. aufgrund

reduzierter Wirkstoffspiegel an den Rezeptoren, sind. Schwankende Plasmakonzentrationen z.B. infolge der Lebensmittelaufnahme oder durch Nikotinkonsum sind in der Praxis nichts ungewöhnliches und auch publizierte Übersichtsarbeiten verdeutlichen die Diskrepanz zwischen Hinweisen aus der pharmakologischen Literatur und tatsächlichen klinischen Hinweisen in Bezug auf Wechselwirkungen zwischen synthetischen und pflanzlichen Arzneimitteln [26; 27]. Die aufgezeigte Schwierigkeit in der Berücksichtigung und Bewertung labortechnischer Messgrößen hebt noch einmal hervor, wie wichtig in Bezug auf die Herausarbeitung bestimmter Risikopotentiale pflanzlicher Arzneimittel wie Hypericumextrakte sowohl eine qualitativ hochwertige Darstellung von Einzelfallberichten aus der klinischen Praxis als auch die Erfassung von Verdachtsfällen durch behördliche Spontanerfassungssysteme sind.

Zu beachten sind weiterhin die zumindest zweimal in den Kasuistiken beinhalteten Berichte zu Bluthochdruckkrisen, mögliche Interaktionen von Hypericumextrakten mit Anästhetika, sowie erektile Funktionsstörungen, wobei in all diesen Fällen eine eindeutige Abklärung der Ursache des jeweiligen Ereignisses nicht möglich war, da zusätzlich zu den Hypericumextrakten oftmals multiple andere Medikamente eingenommen bzw. verabreicht wurden. Somit ist ein Zusammenhang dieser Ereignisse mit der Einnahme von Hypericumextrakten zwar durchaus möglich, ebenso können diese jedoch als Nebenwirkung einer der zusätzlichen Wirkstoffe oder durch eine mögliche Interaktion dieser verursacht worden sein. Für die Zukunft wird aufgrund dieser möglicherweise mit Hypericumextrakten in Zusammenhang stehenden Ereignisse zwar kein besonderes Risikopotential deutlich, eine aufmerksame Beobachtung von Ereignissen dieser Art scheint jedoch gerechtfertigt.

Die bislang bekanntesten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericum sind Nebenwirkungen der Haut, genauer sogenannte phototoxische Reaktionen. Zusammen mit Reaktionen vom allergischen Typ nehmen diese in der Zusammenstellung aller Kasuistiken immerhin einen Anteil von 20% (n=19) ein. Wenngleich auch diese Art von Nebenwirkungen nicht in allen beinhalteten Fällen, z.B. aufgrund möglicher Wechselwirkungen mit weiteren Medikamenten, eindeutig auf die Einnahme der Hypericumextrakte zurückzuführen war, so wurde die Kausalität zwischen Einnahme und Ereignis, evtl. auch getriggert durch Sonnenexposition, immerhin in n=13 dieser Fälle als sicher oder wahrscheinlich eingestuft. Bei den meisten der hier genannten Einzelsymptome dieser Gruppe von Reaktionen handelt es sich um Hautausschläge unterschiedlicher Art, aber auch allgemeine allergische Reaktionen bzw. einzeln genannte Symptome wie Angioödem, Haarausfall oder eine allergische Reaktion der Augen wurden genannt. Zwei bislang in diesem Zusammenhang speziell in Bezug auf die Phototoxizität von

Hypericumextrakten veröffentlichte Studien mit gesunden Probanden [18] kamen zu dem Ergebnis, dass die sogenannte minimale Erythemdosis bei einmaliger Einnahme nur in sehr hohen Dosen, nach 14tägiger Einnahme von doppelt so hohen Dosen wie der üblichen Tagesdosis nur geringgradig reduziert waren. Eine weitere mit HIV-Patienten durchgeführte Studie [38], in der Hypericin intravenös verabreicht wurde, belegte die bereits von Weidetieren bekannte Phototoxizität [5] des Hypericins in extrem hohen Dosen auch beim Menschen, aus der sich abschätzen lässt, dass mit ernsthaften phototoxischen Reaktionen bei etwa dem 12- bis 24fachen der üblichen Tagesdosis von etwa 900g Hypericumextrakt gerechnet werden muss [102]. Leider sind in lediglich 3 Fallberichten mit phototoxischen Reaktionen genaue Angaben zur Extrakt-dosis enthalten, diese liegen im Bereich von 240mg [32] bis zu 500mg [14] und somit in einem im Vergleich zur oben genannten Schwellendosis sehr niedrigen Bereich. Einerseits stellt sich hier natürlich die Frage, ob solch geringe Hypericumextrakt-dosen tatsächlich ursächlich mit den jeweils in den Kasuistiken genannten Ereignissen zusammenhängen. Andererseits spricht die relativ häufige Berichterstattung dieser phototoxischen Reaktionen in den Kasuistiken und die Tatsache, dass diese in einigen der Fälle speziell in sonnenlichtexponierten Stellen auftraten, in sämtlichen Fällen nach Absetzen des Hypericumextraktes reversibel waren und darüber hinaus sogar in einem Fall [MPA Nr.8] im weiteren Verlauf durch wiederholte Gabe wiederausgelöst werden konnte, für eine Kausalität zwischen der Einnahme des Hypericumextraktes und den phototoxischen Reaktionen auch in herkömmlichen Dosisbereichen. Auch in der Auswertung der Meldungen an die behördlichen Spontanerfassungssysteme wird deutlich, dass Nebenwirkungen der Haut mit 13% an der Gesamtheit einen nicht zu vernachlässigenden Teil einnehmen. Darüber hinaus gehören Symptome, wie Parästhesie, Hautjucken, erythematöser Ausschlag und Phototoxizität, zu den am häufigst genannten Einzelsymptomen überhaupt. Wenngleich hieraus keine Schlüsse hinsichtlich absoluter Zahlen oder Kausalität gezogen werden können, so wird eine gewisse Relevanz dieser Nebenwirkungen auch in der breiten Praxis noch einmal bekräftigt. Trotz der hier dargestellten Fallberichte und der Bestätigung durch die Meldungen an Behörden besteht aus Sicht des Autors kein Anlass über die bisher üblichen Warnhinweise von Hypericumpräparaten hinauszugehen. Die Ereignisse sind zwar durchaus als relevant und im Einzelfall für den Patienten als bedeutsam zu bewerten, jedoch ergibt sich im Verhältnis zur Größe des an Depressionen erkrankten Patientenkollektivs und dem sich aus diesem Krankheitsbild ergebenden Leidensdruck kein so schwerwiegendes Risikopotential, dass sich beispielsweise hieraus eine Kontraindikation ableiten ließe.

Eine Schwierigkeit bei der Auswertung und Beurteilung der Kasuistiken war die teilweise unzureichende Berichterstattung. In vielen Fällen wurde nicht deutlich, inwieweit der Hypericumextrakt ursächlich mit den berichteten Ereignissen in Verbindung stand. Die

Autoren von Kasuistiken sollten in Zukunft alle relevanten Informationen zu den jeweilig aufgetretenen Ereignissen mit in die Berichterstattung einbeziehen. Hierzu gehören die adäquate Beschreibung des Patienten, eine Beschreibung der Komedikation, sowie - dies war in sehr vielen Fällen mangelhaft - Angaben zu verwendeten Präparaten und den zur Anwendung gekommenen Dosen. Gerade aufgrund des oben bereits diskutierten, noch nicht vollständig geklärten und für die Wechselwirkungen ursächlichen Mechanismus, und der noch offenen Frage, welcher genaue Bestandteil des Hypericumextraktes für die Interaktionen verantwortlich sein könnte, ist es dringend notwendig, exakte Angaben zu verwendeten Extrakt und Dosis in die Bewertung möglicher Interaktionen einbeziehen zu können. Darüber hinaus sollte das Ereignis selbst klar und ausführlich beschrieben, alternative Erklärungen für das Ereignis sollten untersucht werden und, wenn möglich bzw. dem Patienten gegenüber vertretbar, könnte auch eine Bestätigung des Ereignisses durch einen Wiederholungsversuch in Erwägung gezogen werden. Insgesamt können jedoch auch Kasuistiken, selbst bei guter Dokumentation, nur als Frühwarnsystem dienen. Sie sind jedoch als wichtiger Bestandteil zur Abklärung eines umfassenden Sicherheitsprofils pflanzlicher Extrakte – speziell Hypericumextrakte - unentbehrlich. Ähnliches gilt für die Meldungen an behördliche Spontanerfassungssysteme. Die hier gesammelten Daten der unterschiedlichen Erfassungssysteme können nur dazu genutzt werden, um bestimmte Signale hinsichtlich des Profils an unerwünschten Ereignissen von Hypericum zu erkennen und eventuelle Hypothesen daraus abzuleiten. Zur fundierten Abschätzung eines Risiko-Nutzen-Potentials hingegen sind im Einzelfall abgesicherte Angaben zur Inzidenz unentbehrlich. Zusätzlich können bestimmte Einflüsse in Spontanerfassungssystemen zu Fehleinschätzungen in Bezug auf die Häufigkeit bestimmter Meldungen führen, wie die Abhängigkeit vom Berichterstatter (meistens der Arzt), z.B. durch die Neueinführung eines Extraktes oder durch Beeinflussung der Medien. Nicht zuletzt sind die hier gezeigten Daten hinsichtlich ihrer Herkunft inhomogen und die Beurteilung der Kausalität nicht möglich. Die Vorteile der hier durch Spontanerfassungssysteme registrierten Daten liegen hingegen z.B. in einer möglichen Erfassung sehr seltener Ereignisse, in der permanenten, im Gegensatz zu Studien zeitlich unbefristeten Beobachtung und in der Überwachung der gesamten Population, insbesondere auch von Patientengruppen, die in klinischen Studien nicht ausreichend repräsentiert sind, wie z.B. ältere Menschen oder Schwangere.

Zusammenfassend bestätigen die aus den Kasuistiken und Meldungen an Behörden extrahierten Daten die Erfahrung, dass es sich im Fall von Hypericumextrakten auch bezüglich einer Langzeitbehandlung um eine gut verträgliche insgesamt nebenwirkungsarme Therapieoption handelt. Dies ändert jedoch nichts an der Tatsache, dass aufgrund zwar seltener, aber potentiell gefährlicher Interaktionen, eine gleichzeitige Therapie von

Hypericumextrakten mit bestimmten anderen Medikamenten wie Cyclosporin, Phenprocoumon, Virostatika und SSRI nur unter strenger Aufsicht eines Arztes stattfinden oder, besser noch, ganz unterbleiben sollte. Eine wesentliche Rolle sollte in diesem Zusammenhang auch einer konsequenten und ausführlichen Aufklärung des Patienten hinsichtlich des Risikopotentials möglicher Wechselwirkungen von Hypericumextrakten mit anderen Medikamenten durch den Arzt zukommen. Aufgrund der nur begrenzten Aussagekraft von Daten aus den Spontanerfassungssystemen der behördlichen Melderegister, ergibt sich auch weiterhin die Notwendigkeit einer systematischen Erfassung insbesondere in Langzeitbeobachtungen, z.B. in Form von qualitativ hochwertigen Anwendungsbeobachtungen oder behördlichen Einzelfallerfassungssystemen, wie dem schwedischen oder australischen, und der genauen Untersuchung einzelner Kasuistiken, um ein noch akkurateres und umfangreicheres Bild der Gesamtsicherheit von Hypericumextrakten zu erhalten.

## 4. Anhang

### 4.1. Standardformulare zur Datenextraktion

Auf den folgenden Seiten sind die zur Extraktion der gesammelten Daten herangezogenen selbstentwickelten Standardformulare, sowohl für Abschnitt 2 (Anwendungsbeobachtungen), als auch für Abschnitt 3 (Kasuistiken und Behördenmeldungen) abgebildet.

Standardformular Abschnitt 2

Datum: \_\_\_\_\_

1 Autor \_\_\_\_\_

2 Quelle \_\_\_\_\_

3 Medline listed? o ja o nein o unsicher

4 Sprache Engl.? o ja o nein: \_\_\_\_\_

5 Land Erstautor \_\_\_\_\_

6 Auffindung o Quelle unklar

o Quelle \_\_\_\_\_

7 Art der Studie o prospektive kontrollierte Studie

o Anwendungsbeobachtung

o Sonstige

**Patienten**

8 Anzahl der Patienten \_\_\_\_\_

9 Diagnose \_\_\_\_\_

10 Klassifikation o DSMI II o ICD 9

o ICD 10 o unklar/keine

o andere: \_\_\_\_\_

11 Alter \_\_\_\_\_

12 Geschlecht männlich \_\_\_\_\_

weiblich \_\_\_\_\_

13 Hypericumextrakt \_\_\_\_\_

14 tägliche Dosis Extrakt \_\_\_\_\_

15 tägliche Dosis Hypericin \_\_\_\_\_

16 Dauer der Einnahme \_\_\_\_\_

**Nebenwirkungen und Interaktionen**

17 Anzahl von Patienten mit Nebenwirkungen \_\_\_\_\_

18 Anzahl von Patienten mit Interaktionen \_\_\_\_\_

19 Anzahl von Nebenwirkungen insgesamt \_\_\_\_\_

22 Art der Nebenwirkungen

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

23 Anzahl von Interaktionen insgesamt \_\_\_\_\_

24 Komedikation \_\_\_\_\_

25 Art der Interaktion

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Bewertung der Qualität**

8 Rekrutierung beschrieben o ja o nein

9 Rekrutierung repräsentativ o ja o nein

10 Klare Diagnose o ja o nein

11 Patienten charakterisiert o ja o nein

12 Dauer der Observation \_\_\_\_\_

13 Kointervention beschrieben o ja o nein

14 Bewertung des Therapieerfolgs

durch den Patient o ja o nein

durch den Arzt o ja o nein

mit Hilfe welcher Skala \_\_\_\_\_

15 Therapieabbrüche beschrieben o ja o nein

16 Kritische Hinterfragung der eigenen Methoden und

Ergebnisse o ja o nein

Standardformular Abschnitt 2 - Ergebnisse und Verlauf

		Zusatzinformation
Anzahl Patienten eingeschlossen		
Anzahl Patienten ausgewertet		
Studienabbrüche insgesamt		
Studienabbrüche wegen NW/IA		
Studienabbrüche wegen ausbleibendem Erfolg		
Beobachtungsdauer		
Behandlungsdauer		
Instrumente zur Verlaufsmessung		
Definition Response		
Responder nach Therapieende		
Responder nach max. 4 Wo		
Responder nach max. 8 Wo		
Reponder nach ____ Wo		
Globale Therapieerfolgsbewertung Arzt		
Globale Therapieerfolgsbewertung Patient		



Standardformular Abschnitt 3

Datum: \_\_\_\_\_

1 Autor \_\_\_\_\_

2 Quelle \_\_\_\_\_

3 Medline listed? o ja o nein o unsicher

4 Sprache Engl.? o ja o nein: \_\_\_\_\_

5 Land Erstautor \_\_\_\_\_

6 Auffindung o Quelle unklar

o Quelle \_\_\_\_\_

Patienten

7 Diagnose \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

8 Alter \_\_\_\_\_

9 Geschlecht o männlich o weiblich

Hypericumpräparat

10 Extrakt \_\_\_\_\_

11 tägliche Dosis Extrakt \_\_\_\_\_

12 tägliche Dosis Hypericin \_\_\_\_\_

13 Behandlungsdauer \_\_\_\_\_

14 Kointervention \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ereignis

15 Nebenwirkung

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

16 Besonderheiten \_\_\_\_\_

- 17 Nebenwirkungen
  - lebensbedrohlich
  - interventionsbedürftig
  - Absetzen von Hypericum
  - relevant, keine Intervention
  - Sonstige

- 18 Nebenwirkung als kausal eingestuft
  - ja (sicher)
  - wahrscheinlich
  - möglich
  - unklar

19 Interaktion

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- 20 Interaktion
  - bedrohlich
  - potentiell bedrohlich
  - Sonstiges

Verlauf

- 21 Therapieabbruch infolge von
  - Nebenwirkungen
  - Interaktionen
  - andere Gründe

- 22 Besserung der Symptomatik nach Absetzen des Präparats
  - sofort
  - innerhalb einer Wo
  - länger als 1 Wo

## 4.2 Tabellen

Tabelle A.1(1)

Zusammenfassung sämtlicher Daten aus den Anwendungsbeobachtungen. Allgemeine Merkmale.

Erstautor (Jahr)	Land	Studien- art	n Pat.	Diagnose(n)	Klassi- fikation
Albrecht 1994	D	AWB	1060	Leichte bis mittelschwere depressive Verstimmung	Unklar
Grube 1996	D	AWB	114	Leichte depressive Verstimmung (HAMD 10-15)	Unklar
Harrer 1999	D	AWB	3902	Leichte vorübergehende depressive Episode (ICD10; F32,0)	ICD 10
Holsboer-Trachsler 1999	CH	AWB	647	Leichte bis mittelschwere depressive Verstimmung (ICD10; F32,0; F32,1)	ICD 10
Kalb 1999	D	AWB	234	Leichte bis mittelschwere depressive Symptomatik (DSM 4)	DSM 4
Kuhlmann 1999	D	AWB	101	Depressive Symptome	Unklar
Lemmer 1999	D	AWB	6382	Leichte bis mittelschwere Depression	Unklar
Marjan 1999	D	AWB	1606	Depressive Verstimmungszustände	ICD 10
Meier 1997	D	AWB	163	Leicht, mittelschwere oder schwere Depression	Unklar
Müller 1998	D	AWB	758	Psychovegetative Dysfunktion	Unklar
Müller 1999	D	AWB	607	Depressive Verstimmungszustände	Unklar
Quandt 1994	D	AWB	5682	Beschwerdeprofil : Unruhe, Angst, Schlafstörungen, depressive Symptome	Unklar
Rychlik 2001	D	AWB	2166	Leichte bis mittelschwere depressive Episode	Unklar
Schakau 1996	D	AWB	2404	Depressive Phase	ICD 9
Siegers 1994	D	AWB	3087	Psychovegetatives Syndrom	ICD 9
Spitzner Arzneimittel	D	AWB	303	Neurotische Verstimmung oder leichte bis mittelschwere Depression	Unklar
Wenzel 1993	D	AWB	504	Depression, depressive Verstimmung, Neurose, psychische Erschöpfung, Neurasthenie, vegetative Dystonie, psychovegetatives klimakterisches Syndrom	Unklar
Woelk 1993	D	AWB	3250	Leichte, mittelschwere, schwere und reaktive Depression	Unklar
Woelk 2000	D	AWB	440	Leichte bis mittelschwere Depression	ICD 10
Zeller 2000	D	AWB	11296	Depressive Zustände	Unklar

n Pat = Anzahl Patienten, AWB = Anwendungsbeobachtung, HAMD = Hamilton-Depressions-Skala

Tabelle A.1(2)

Zusammenfassung sämtlicher Daten aus den Anwendungsbeobachtungen. Therapie und Extrakt.

Erstautor (Jahr)	Präparat	Extrakt-dosis (pro Tag)	Dauer (Wo)	n Pat.	n NW	n IA	Ges. NW	Abbr. Ges.	Abbr. NW
Albrecht 1994	Jarsin Dragee	3*300mg	4	1060	21	-	21	63	8
Grube 1996	Kira	405-675mg	5	114	7	-	7	3	?
Harrer 1999	HY 51 K 1	2*850mg	6	3902	28	-	36	?	?
Holsboer-Tachsler 1999	Jarsin 300	3*300mg	6	647	110	-	-	84	18
Kalb 1999	Jarsin 300 (LI 160)	3*300mg	52	234	35	-	35	62	10
Kuhlmann 1999	Jarsin 300 (LI 160)	300-1800 mg	≥6	101	0	-	0	-	-
Lemmer 1999	Neuroplant 300	2-3*300mg	6	6382	42	-	46	156	5
Marjan 1996	TEXX 300	2-3*300mg	?	1606	14	-	14	?	3
Meier 1997	ZE 117	500mg	9	163	9	-	9	7	-
Müller 1998	HYP 811	1-2*425mg	6	758	2	-	2	60	2
Müller 1999	HYP 811	1-2*425mg	6	607	3	-	3	104	2
Quandt 1994	Sedariston (Baldrian+Hyp.)	2-3 Kapseln	5	5682	62	-	62	23	11
Rychlik 2001	WS 5572	600- 1200mg	7	2166	17	-	21	86	4
Schakau 1996	STEI 300	2-4*120- 180mg	4-6	2404	23	-	23	69	8
Siegers 1994	Sedariston (Baldrian+Hyp.)	3*20 Tropfen	4	3087	45	-	45	36	4
Spitzner Arzneimittel	Neuroplant	2*2 Kapseln	6	303	19	-	19	26	4
Wenzel 1993	Neurapas (Kombinations- Präparat)	1-3*2 Tabl.	5-52	504	11	-	12	7	1
Woelk 1993	Jarsin	3*300mg	4	3250	79	-	79	48	30
Woelk 2000	ZE 117 REMOTIV	?	52	440	13	-	34	?	?
Zeller 2000	LAIF 600	1 Kapsel	?	11296	23	-	23	?	?

n Pat. = Anzahl Patienten, n NW = Anzahl Patienten mit Nebenwirkungen, n IA = Anzahl Patienten mit Interaktionen, Ges. NW = Anzahl der Nebenwirkungen insgesamt, Abbr. Ges. = Zahl der Studienabbrüche insgesamt, Abbr. NW = Zahl der Studienabbrüche wegen Nebenwirkungen

Tabelle A.1(3)

Zusammenfassung sämtlicher Daten aus den Anwendungsbeobachtungen. Ergebnisse bzgl. Behandlungserfolg.

Erstautor (Jahr)	Zu Depressionsskalen	Responderdaten
Albrecht 1994	HAMD $\leq$ 10: Pat. mit leichter Depression n=460, Pat. mit mittelschwerer Depression n=359	Patient: 670 beschwerdefrei, 308 gebessert, 12 unverändert
Grube 1996	D-S mittlerer Punktwert zu Beginn 21, D-S nach 4 Wo 15, D-S nach max 8 Wo 2	Patient: 29 beschwerdefrei, 44 gebessert, 28 unverändert
Halsboer-Trachsler 1999	D-S mittlerer Punktwert zu Beginn 20,5, nach 4 Wo 13,1, nach 6 Wo 8,7	Arzt: 76 beschwerdefrei, 407 gebessert, 85 gleich, 10 verschlechtert
Harrer 1999	HAMD < 10: n=1798, n=225 Non-Responder	Arzt: 2348 beschwerdefrei, 135 gebessert, 52 unverändert
Kalb 1999	HAMD < 10 oder 50% Reduktion des Anfangswertes: n=161	Patient: 181 sehr gut, 50 gut, 2 mäßig, 1 unbefriedigend
Kuhlmann 1999	-	(Beurteilung durch Ärzte und Eltern: 100 % gute oder exzellente Wirksamkeit)
Lemmer 1999	-	Patient: 5043 stark bis sehr stark gebessert, 894 mäßig gebessert, 157 unverändert, 31 verschlechtert
Marjan 1999	-	Patient: 1222 sehr gut oder gut, 246 zufriedenstellend, 88 nicht zufriedenstellend
Meier 1997	84 Pat. Teilkollektiv HAMD: 36,3 zu Beginn, 27,2 nach Therapie	Arzt: (94 Pat Teilkollektiv) 73 gut bis sehr gut, 3 mäßig, 18 keine Wirksamkeit
Müller 1998	-	Arzt: 238 symptomfrei, 445 gebessert, 38 unverändert, 5 verschlechtert
Müller 1999	HAMD (n=500): 19,2 vor Therapie, 7,4 nach Therapie D-S (n=524) mittlerer Punktwert: 22,2 vor Therapie, 8,9 nach Therapie	Patient: 134 beschwerdefrei, 336 gebessert, 61 unverändert, 6 verschlechtert
Quandt 1994	-	Arzt (n=5659): 1739 sehr gut, 2475 gut, 999 befriedigend, 446 ungenügend
Rychlik 2001	-	Arzt: 983 sehr gut, 808 gut, 189 befriedigend, 57 ausreichend, 57 mangelhaft
Schakau 1996	-	Patient: 911 sehr gut, 950 gut, 356 befriedigend, 190 ungenügend
Siegers 1994	-	Arzt: 1173 sehr gut, 1235 gut, 525 befriedigend, 154 ungenügend
Spitzner Arzneimittel	HAMD auf 50% reduziert oder Hamilton-Score unter 10: n=234, vor Therapie, 22,1 nach Therapie 9,1	-
Wenzel 1993	-	Arzt: 187 sehr gut, 186 gut, 101 ausreichend, 30 gering
Woelk 1993	D-S mittlerer Punktwert: 23,16 vor Therapie, 11,76 nach Therapie	Patient: 489 beschwerdefrei, 2074 verbessert, 459 unverändert, 54 verschlechtert
Woelk 2000	HAMD mind. 50 % Reduzierung des Scores: n=264, vor Therapie 20,6, nach Therapie 11,2	-
Zeller 2000	-	Allgemeinurteil Arzt und Patient: Gut bis sehr gut

D-S = Depressivitäts-Selbstbeurteilungsskala nach von Zerssen, HAMD = Hamilton-Depressions-Skala

Tabelle A.2. (1)

Publizierte Kasuistiken aus der Literaturrecherche.

Autor (Jahr)	Diagnose	Alter J	Ge.	Extrakt	Tägliche Dosis Extrakt	Behandlungsdauer	Kointervention
Ahmed 2000	3 Patienten nach Herztransplantation mit Depressionen, Schlaflosigkeit, Angst, Muskelschmerz	-	-	-	2 Pat.: 1 Tabl./d; 1 Pat.: 1 Tabl./d	2-5 Wo	-Cyclosporin: -1 Pat. Monotherapie -2 Pat. in Kombination mit Azathioprin
Assalian 2000	-wiederkehrende Depression	49	M	-	2 Tabl., 0,9mg Hypericin /d	1 Wo	-Sertralin 100mg/d 1 Wo zuvor abgesetzt
Barbenell 2000	-bilaterale Orchidektomie 2 Jahre zuvor -moderate depressive Episode mit somatischem Syndrom	28	M	-	-	ca. 2 Mo	-2 Jahre Testosteron Ersatz -Sertralin 50mg/d
Barone 2000	-Nieren- und Pankreas-transplantation 1994 -Stimmungsschwankung	29	F	-	300mg* 1-2/d, 0,3% Hypericin	2 Mo	-Cyclosporin 100mg*2 /d -Prednison 10mg/d -Clonidin 0,2mg*2/d
Beer 2001	-IDDM - Nierentransplantation 1985 -mittelschwere reaktive Depression	55	F	Neuro-plant	3*300mg /d, 900µg Hypericin	1995 bis 2000	-Cyclosporin A
Bhopal 2001	-seit 12 Jahren Angst, Depression, Zwangsvorstellungen	42	M	-	-	9 Mo	-Fluoxetin, Buspiron, Bupropion, Moclobenide, Paroxetin zuvor wegen NW abgesetzt

Alter: J (Jahre)

Ge. (Geschlecht): M (Male), F (Female)

Extrakt (Hypericumextrakt)

\_Tabelle A.2. (2)

Publizierte Kasuistiken aus der Literaturrecherche.

Autor (Jahr)	Diagnose	Alter J	Ge.	Extrakt	Tägliche Dosis Extrakt	Behandlungsdauer	Kointervention
Bolley 2002	-Nierentransplantation 1998 -depressive Verstimmung	65	M	Neuro-plant	600mg/ d	ca. 1 Mo	-Takrolimus 2mg/d -Mycophenolat Mofetil
Bon 1999 (1)	-Polymorbide Patientin	44	F	-	300mg *2/d	2 Mo	-Phenprocoumon
Bon 1999 (2)	-Lungenfibrose	54	F	-	300mg *3/d	-	-Prednisolon -Cyclosporin
Bon 1999 (3)	-	44	F	LI 160	300mg *3/d	1 Wo	-Ethinylestradiol 0,03mg -Desogestrel 0,15mg
Bon 1999 (4)	-	?	F	LI 160	-	3 Mo	-Ethinylestradiol 0,02mg -Desogestrel 0,15mg
Bove 1998	-milde Depression	35	F	-	500mg/ d	4 Wo	-
Crowe 2002	-Bartholin Abszeß-OP	21	F	-	1000mg *3/d, 0,3% Hypericin	3 Mo vor OP	Anästhesie : -Fentanyl Citrat µg/kg IV -Propofol 3mg/kg intravenös -Sevofluran in O <sub>2</sub> - und NO <sub>2</sub> -Gesichtsmaske
Fahmi 2002	-Depression	28	F	-	-	-	-

Alter: J (Jahre)

Ge. (Geschlecht): M (Male), F (Female)

Extrakt (Hypericumextrakt)

\_Tabelle A.2. (3)

Publizierte Kasuistiken aus der Literaturrecherche.

Autor (Jahr)	Diagnose	Alter J	Ge.	Extrakt	Tägliche Dosis Extrakt	Behandlungsdauer	Kointervention
Golsch 1997	-Depression	61	F	Hyperforat	3*2/d	3 Jahre	-Diclofenac und ASS seit 10 Jahren unregelmäßig
Gordon 1998	-Depression -Asthma bronchiale	50	F	-	600mg/d	10 d	-Paroxetin 10 d zuvor abgesetzt -einmalige Einnahme von 20mg zur Nacht
Güzecan 2001	-2 Mo Schlafstörung -keine psychiatrische Vorgeschicht	23	F	Valdisper t, Mischpräparat Baldrian Hypericin	1*2 Tabl. /d	10 Wo	-
Holme 2000	-Depression	44	M	-	333mg	4 d	-Dothiepin 25mg/d für 2 Jahre vorher
Irefin 2000	-gesund -Gebärmutteroskopie unter Narkose	23	F	-	-	6 Mo	-Anästhesie (Propofol, Isoflurone, Fentanyl, Succinylcholin)
Karlova 2000	-Lebertransplantation nach Zirrhose 1998 -Depression 20 Jahre	63	M	-	2*900mg /d	2 Wo	-Cyclosporin A 175mg *2/d -Acetyldigoxin 0,2mg/d

Alter: J (Jahre)

Ge. (Geschlecht): M (Male), F (Female)

Extrakt (Hypericumextrakt)

Tabelle A.2. (4)

Publizierte Kasuistiken aus der Literaturrecherche.

Autor (Jahr)	Diagnose	Alter J	Ge.	Extrakt	Tägliche Dosis Extrakt	Behand- Lungs- dauer	Kointervention
Khawaja 1999	-Depression -Migräne	39	F	-	2 Tabl. täglich	6 Mo	-Loperamid -Baldrian
Ladner 2001	-Mammakarzinom -Depression	47	F	Hyper- force	-	-	-ALA (Gamma- Aminolaevulinsäure) induziertes Protoporphirin zur Tumorphoto- diagnose
Lal 2000 (1)	-Schizophrenie	29	F	-	täglich	2 Mo	-Perphenazin zu Beginn der 1. Schizophrenieepisode -3 Jahre ohne Medikation kein Rückfall
Lal 2000 (2)	-paranoide Psychose	34	M	-	täglich	2-3 Mo	-Risperidon 6 Mo nach der 1. Episode -7 Mo ohne Rückfall ohne Medikation
Lane- Brown 2000 (3)	-Melasma	45	F	Johannis kraut- salbe	-	3 Wo	-
Lane- Brown 2000 (1)	-Lupus Erythematodes der Haut -Müdigkeit und Schwäche in den Armen	52	F	-	3*/d	2 Wo	-Hydroxychloroquin -Kortikosteroidsalbe
Lane- Brown 2000 (2)	-Psoriasis -Depression	63	M	-	6 Tabl./d ?	-	-
Lantz 1999 (1)	-Depression -Osteoporose	78	F	-	300 mg *3/d	4 d	-Setralin 50mg/d -Calciumcarbonat -Östrogen 0,625mg/d
Lantz 1999 (2)	-Depression	64	M	-	300 mg *2/d	3 d	-Sertralin 75mg/d

Alter: J (Jahre)

Ge. (Geschlecht): M (Male), F (Female)

Extrakt (Hypericumextrakt)



Tabelle A.2. (5)

Publizierte Kasuistiken aus der Literaturrecherche.

Autor (Jahr)	Diagnose	Alter J	Ge.	Extrakt	Tägliche Dosis Extrakt	Behand- Lungs- dauer	Kointervention
Lantz 1999 (3)	-Depression -Zustand nach Unfall mit minimalen cerebro- vaskulären Defekten	82	M	-	300mg *2/d	2 d	-Sertralin 50mg/d -Aspirin 81mg/d -Multivitamine
Lantz 1999 (4)	-Depression -Diabetes mellitus	79	M	-	300mg *3/d	2 d	-Sertralin 50mg/d -Insulin
Lantz 1999 (5)	-Depression -Angst	84	F	-	300mg *3/d	3 d	-Nefazodon 100mg *2/d
Mai 2000	-Nierentransplantation vor 25 Jahren -milde Depression	55	F	Jarsin 300	300mg/d	4 Wo	-Cyclosporin 75mg bid -Benzbromaron, Betaxolol, Amlodipine, Pravastatin, Magnesium
Mandel- baum 2000	-Nierentransplantation vor 16 Jahren -wiederkehrende Migräne	38	F	-	-	3 d	-Cyclosporin A 80mg/d -Prednisolon 2*4mg/d -Propranolol 20mg/d
Moschella 2001	-Nierentransplantation 1995 -Depression	58	M	-	300mg*2 /d	26 d	-Cyclosporin 2*125mg/d -Azathioprin -Prednison
Moses 2000 (1)	-8 Jahre Depression -Morbus Meniere	70	F	-	3*300mg /d	2 Wo	zuletzt : -Nortryptilin 75mg/d -Bupropion 75mg/d

Alter: J (Jahre)

Ge. (Geschlecht): M (Male), F (Female)

Extrakt (Hypericumextrakt)

Tabelle A.2. (6)

Publizierte Kasuistiken aus der Literaturrecherche.

Autor (Jahr)	Diagnose	Alter J	Ge.	Extrakt	Tägliche Dosis Extrakt	Behand- Lungs- dauer	Kointervention
Moses 2000 (2)	-bipolare affektive Störung seit 20 Jahren, bisher ohne Medikation	53	M	-	900mg/d	2 Mo	-
Moses 2000 (3)	-bipolare affektive Störung (mit bisher 3 depressiven und 6 manischen Episoden)	61	F	-	-	2 Wo	-Lithium 600mg*2/d -Clorazepam 2mg/d -Olanzapin 20mg/d
Nebel 1999	-Depression -multiple Symptome	42	F	-	300mg/d	2 Mo	-Theophyllin 800mg/d -11 weitere Medikamente
Nieren- berg 1999 (1)	-depressive Episoden mit bipolarer Tendenz	20	M	-	3*300mg/ d, 0,2% Hypericin	3 d	-
Nieren- berg 1999 (2)	-mit 26 Jahren manische Episode -beschwerdefrei bis 41 unter Lithiumtherapie -10 Jahre ohne Medikation beschwerdefrei	51	F	-	3*300mg /d	wenige d	-
Parker 2001 (1)	-Angst-Attaken -Depression	40	M	-	450mg/d	10 d	-Clonazepam 0,5 mg*2/d
Parker 2001 (2)	-Schizophrenie 1997 -depressive Stimmungslage	24	F	-	300mg*3 /d	5 Mo	-Olanzapin 5-10 mg/d

Alter: J (Jahre)

Ge. (Geschlecht): M (Male), F (Female)

Extrakt (Hypericumextrakt)

Tabelle A.2. (7)

Publizierte Kasuistiken aus der Literaturrecherche.

Autor (Jahr)	Diagnose	Alter J	Ge.	Extrakt	Tägliche Dosis Extrakt	Behandlungsdauer	Kointervention
Patel 2002	-arbeitsbedingter Stress	41	M	-	-	7 d	-alter Käse, Wein -keine anderen Medikamente
Prost 2000	-starke Depression	32	M	-	200 Tropfen* 3/d (übliche Dosis 160 Tropfen d)	-	-Venlafaxin 250mg/d (Serotoninhaltiges Antidepressivum)
Rätz 2001	-depressive Verstimmung	33	F	LI 160	3*300mg/d	2 Wo	-Ethinylestradiol 0,03mg -Desogestrol 0,15mg -Trimipramin 12,5mg -Cyclosporin
Rey 1998	-	25	F	-	-	-	-Cyclosporin
Ruschitzka 2000 (1)	-Herztransplantation 11 Mo zuvor -milde Depression	61	M	LI 160 Jarsin	300mg* 3/d, 900µg* 3/d Hypericin	3 Wo	-Cyclosporin 125mg*2/d -Azathioprin 100mg/d -Kortikosteroide 7,5mg/d
Ruschitzka 2000 (2)	-Herztransplantation 20 Mo zuvor -Ängstlichkeit und Depression	63	M	Jarsin 300	300mg* 3/d, 900µg*3 /d, Hypericin	3 Wo	-Cyclosporin 125mg*2/d -Azathioprin 125mg/d -Kortikosteroide 7,5mg/d
Spinella 2002	-Unfall mit Comotio cerebri -schwere Depression	42	F	Johannis kraut und Ginko Biloba Mischprä parat	-	einige Wo	-Fluoxetin 20mg /d -Buspiron 15mg /d
Turton-Weeks 2001 (1)	-Nierentransplantation 1996 -frühe Episode akuter Transplantat- abstoßung -Depression	44	F	-	2-3* 300g/d, 0,3% Hypericin	6 Mo	-Cyclosporin A 2mg/kg*2/d -Mycophenolat Mofeti 1000mg*2/d -Prednison 7,5mg/d

Alter: J (Jahre)

Ge. (Geschlecht): M (Male), F (Female)

Extrakt (Hypericumextrakt)

Tabelle A.2. (8)

Publizierte Kasuistiken aus der Literaturrecherche.

Autor (Jahr)	Diagnose	Alter J	Ge.	Extrakt	Tägliche Dosis Extrakt	Behand- Lungs- dauer	Kointervention
Turton- Weeks 2001 (2)	-Nieren- und Pankreastrans- plantation 1994 -2 frühe Abstoßungsreaktionen -depressive Verstimmung	29	F	-	1-2 *300mg/ d, 0,3% Hypericin	30 d	-Cyclosporin A 100mg*2/d -Prednison 5mg/d
Waksman 2000	-	61	F	-	600 mg/d	-	-Paroxetin 20mg

Alter: J (Jahre)

Ge. (Geschlecht): M (Male), F (Female)

Extrakt (Hypericumextrakt)

Tabelle A3 (1)

Kasuistiken aus den Behördenmeldungen an die MPA (Medical Product Agency, Sweden).

Nr.	Diagnose	Alter J	Ge.	Extrakt	Tägliche Dosis Extrakt	Behand- Lungs- Dauer	Kointervention
1	-tiefe Beinvenenthrombose	54	F	Johan- nesört	-	6 Mo	-Warfarin 2,5mg (39Tabl./Wo)
2	-Psoriasis -milde Depression -vorausgehende Hysterektomie	64	F	Movina	-	1 Wo	-Östrogen seit 1996
3	-medikamentös induzierte Neutropenie	42	F	Movina	-	1 Jahr	-Neupogen (Filgrastim) -Propranolol
4	-Thyreotoxikose	42	F	Movina	-	?	-Tiotil (Propylthiouracil) -Propranolol
5	-Myalgie -Schwindel	25	M	Johan- nesört	-	15 d	-Naproxen -Vitamin B5 und B6 -Citrus Extrakt
6	-leichte Depression	28	F	Kira	1*3	5 Mo	-Trinordiol (Levonergestrel 50/75/125 und Ethinylestradiol 30 g) seit 9 Jahren
7	-epileptisches Anfalls- leiden -depressive Symptomatik	40	M	Esberi- cum	-	5 Wo	-Propavan, -Atarax, - Paraflex, -Citodon, - Flunitrazepam
8	-bipolare affektive Störung -depressive Symptome	43	F	Esberi- cum	2/d	2 Mo	-Litarex
9	-chronische atriale Fibrillation -Hirnfarkt	63	M	Movina + Baldrian Extrakt	3 Tabl./d	-	-Apekumarol (Dicoumaral)
10	-depressive Verstimmung	62	F	Movina	-	15 d	-Ovesterin -Emcondor
11	-leichte Depression -Nickelallergie	27	F	Movina	-	2 Mo	-
12	-Herzklopfen -Vit. B 12 Mangel	46	F	Esbricum	1-2 Tabl. /d	5 Mo	-Algentabletten -Cyanocobalamin
13	-Aortenklappen- prothese -konstante Müdigkeit	79	F	Johan- nesört	-	1 Mo	-Warfarin -Capoten, Lanacrist, Lasix, Prednisolon, Pulmicort, Serevent
14	-Aortenklappen- prothese -Schlafstörungen	61	F	Kira	-	-	-Warfarin 37,5mg/Wo -Zycloric, Kalium, Furix, Capoten

Alter: J (Jahre)

Ge. (Geschlecht): M (Male), F (Female)

Extrakt (Hypericumextrakt)

Tabelle A3 (2)

Kasuistiken aus den Behördenmeldungen an die MPA (Medical Product Agency, Sweden).

Nr.	Diagnose	Alter J	Ge.	Extrakt	Tägliche Dosis Extrakt	Behand- Lungs- Dauer	Kointervention
15	-Epilepsie 1992 -Prostatakarzinom 1997 -März 98 tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie	76	M	-	-	-	-Warfarin -Absenor, Lasix ret., Alvedon, Propovan, Lactulose
16	-Depression	84	F	Movina	-	-	-Warfarin -Lanacrist, Nitroglyn, Funix, Sotacor, Prenitec, Zyloric
17	-Depression	58	F	Movina	2 Tabl./ d	2,5 Mo	-
18	-depressive Verstimmung	31	M	Movina	1 Tabl./ d	14 d	-Diclofenac -Misoprostol
19	-Depression	38	F	Movina	1-2 Tabl. /d	einige d	-
20	-psychiatrische Erkrankung -Dyspepsie, -Struma	52	F	Movina	-	ca. 1 Wo	-zuvor Zuclopenthixol -Furosemid, Dihydro- tachysterol, Levothyroxin Sodium, Loperamid
21	-Müdigkeit	23	F	Kira	3 Tabl/d	4 d	-Kontrazeptiva
22	-	56	F	Movina	-	17 d	-Warfarin
23	-als Kind rheumatisches Fieber -Mitralklappenersatz	61	F	-	-	-	-Warfarin -Zopiclon
24	-Allergie auf Penicillin und Moprotiline	44	F	Movina	-	2,5 Mo	-
25	-Hypothyreose, Hypo- tension, Angina pectoris, koronaler Bypass, Endometriumkarzinom -Schlafstörung	75	F	Esberi- cum	1-2 Tabl. /d	7-10 d	-Nitromey, Teramin, Plendil, Trombyl, Levaxin, Visiblin, Pevanyl, Inovane
26	-Herzklappen-OP	85	M	Movina	3 Tabl./d	6 d	-Warfarin -Zycloric, Folacin, Lanacrist, Furosemid, Tenesta, Imovane
27	-Hirnininfarkt -Depression	81	M	-	4 Tabl./d	-	-Warfarin -Buspirone, Paracetamol, Codein, Verapamil, Dipyramidol, Lexotanil
28	-seit 70 J Augenleiden -Bruton-Antikörper- Mangel-Syndrom -leichte Depression	41	M	Movina	2 Tabl./d	4 Wo	-Aureomycin Augentropfen -Gammaglobulin alle 4 Wo

Alter: J (Jahre)

Ge. (Geschlecht): M (Male), F (Female)

Extrakt (Hypericumextrakt)

Tabelle A3 (3)

Kasuistiken aus den Behördenmeldungen an die MPA (Medical Product Agency, Sweden).

Nr.	Diagnose	Alter J	Ge.	Extrakt	Tägliche Dosis Extrakt	Behand- Lungs- Dauer	Kointervention
29	-Schizophrenie	29	M	Movina	600mg/d	einige Tage	-Leponex -Stesolid
30	-Hautirritationen	35	F	-	1 Tabl./d	4 d	-
31	-Alkohol- und Tablettenabusus -Depression und Angst	31	F	Movina	1-3 Tabl. /d	9 Mo	-
32	-	31	F	-	-	-	-Trinovum(Kontrazeptivum) seit Jahren ohne Probleme (Norethisteron 0,5mg und Ethinylextradiol 35g)

Alter: J (Jahre)

Ge. (Geschlecht): M (Male), F (Female)

Extrakt (Hypericumextrakt)

Tabelle A4 (1)

Kasuistiken aus den Behördenmeldungen an die ADRAC (Adverse Drug Reaction Profile, Australien).

Nr.	Diagnose	Alter J	Ge.	Extrakt	Tägliche Dosis Extrakt	Behand- Lungs- Dauer	Kointervention
1	-Depression, Schlafstörung	20	F	Blackmores Hyperiforte	2 DF/d	1 Mo	-Kontrazeption, Vitamin C, Baldrian, Multivitamin
2	-	-	F	Blackmores St.John´s Wort	-	-	-Lipex -Rosenöl
3	-Depression	49	F	Hypericum Plus	-	1 Jahr	-
4	-Depression	71	F	Hypericum Plus	1/d	0,5 Mo	-Efexor 37,5mg/d
5	-Depression	47	F	Hypericum 2000 + L-Tyrosine	6g/d	14 d	-Serzon 100mg/d
6	-Depression -Asthma bronchiale -Herzklopfen -Myxödem -Magenulkus	45	F	Hypericum 2000 + L-Tyrosin	-	-	-Isoptin -Zoton -Oroxin -Becotide -Atrovent
7	-	38	F	Hypericum-St. John´s Wort	-	-	-
8	-	26	F	Hypericum-St. John´s Wort	-	-	-Cyclosporin 125mg -Neoral, Prednison, Myco- phenolate Mofetil, Diltiazem Hydrochlorid
9	Menopausale Symptomatik	50	F	Hypericum-St. John´s Wort	-	-	-Premarin, -Ralovera, -Prednisolon
10	-Angst- neurose	57	F	Hypericum-St. John´s Wort	2 g/d	-	-Spironolacton -Aldacton
11	-Depression	71	F	Hypericum-St. John´s Wort	1 DF/d	9 d	-Zactin
12	-Depression, Angstneurose	48	M	Hypericum-St. John´s Wort	1,8g/d	2,5 Jahre	-Cipramil 20mg/d
13	-Depression	55	M	Hypericum-St. John´s Wort	-	-	-Zoloft 100mg/d
14	-	46	F	Hypericum-St. John´s Wort	-	-	-Zoloft
15	-Erkältung -Depression	73	F	Hypericum-St. John´s Wort	3 DF/d	3 Mo	-Atrovent Spray
16	-Nervosität -Schwindel	71	M	Hypericum-St. John´s Wort	2g/d	1 Mo	-Deptran 50mg bei Bedarf
17	-Fibrositis -Myalgie	52	F	Hypericum-St. John´s Wort	3 DF/d	-	-
18	-Depression	63	M	Hypericum-St. John´s Wort	6 DF/d	-	-
19	-	45	F	Hypericum-St. John´s Wort	-	-	-
20	-Depression -Hypertonie	23	F	Hypericum-St. John´s Wort	2 DF/d	-	-Methyldopa 1g/d -Oxprenolol 160mg/d
21	-	34	F	Hypericum-St. John´s Wort	-	-	-
22	-Depression	59	F	Hypericum-St. John´s Wort	-	-	-Coumadin 25mg/d -Mogadon, Mersindol forte, Valium, Voltaren, Zantac, -Cipramil 20mg/d
23	-Depression	44	F	Hypericum-St. John´s Wort	3 DF/d	1 Mo	-
24	-Depression -Hypertonie	58	F	Hypericum-St. John´s Wort	3 DF/d	2 Mo	-Pirindopril 4mg/d -Metoprolol 50mg/d -Simvastatin, Aspirin
25	-Depression, -Schizo- phrenie	32	F	Hypericum-St. John´s Wort	3 DF/d	-	-Clozaril 500mg/d -Citalopram Hydrobromide 60mg/d

DF: Dosage Form (bei unklarer Mengenangabe im Originalbericht)



Tabelle A4 (2)

Kasuistiken aus den Behördenmeldungen an die ADRAC (Adverse Drug Reaction Profile, Australien).

Nr.	Diagnose	Alter J	Ge.	Extrakt	Tägliche Dosis Extrakt	Behand- Lungs- Dauer	Kointervention
26	-	56	F	Hypericum- St. John's Wort	2 DF/d	15 d	-Warfarin Sodium
27	-Angst Neurose -Wolff-Parkin- son-Syndrom	59	F	Hypericum- St. John's Wort	2 DF/d	23 d	-Zoloft 50mg/d -Isoptin, Menorest, Gastrostop, Zinc chelate
28	-Depression	58	F	Hypericum- St. John's Wort	1 DF/d	-	-Luvox 100mg/d -Oroxine, Kiogest
29	-Angst Neurose, Klimakterium	46	F	Hypericum- St. John's Wort	2 DF/d	24 d	-Femoston
30	-Depression -Herpes simplex	47	F	Hypericum- St. John's Wort	3 DF/d	-	-Famciclovir 250mg/d
31	-	90	F	Hypericum- St. John's Wort	-	-	-Zoloft 50mg/d -Celebrex, Panadol, Valium
32	-	19	M	Hypericum- St. John's Wort	5 DF/d	-	-Echinacea 2 DF/d
33	-	63	M	Hypericum- St. John's Wort	-	-	-Lipitor, Celebrex, Renitec, Norvasc
34	-	24	F	Hypericum- St. John's Wort	1 DF/d	43 d	-Minocycline Hydrochloride 100mg/d
35	-	60	F	Pluravit St. John's Wort Plus	1 DF/d	1 d	-

DF: Dosage Form (bei unklarer Mengenangabe im Originalbericht)

Alter: J (Jahre)

Ge. (Geschlecht): M (Male), F (Female)

Extrakt (Hypericumextrakt)

Tabelle-A5 (1)

Allgemeine unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten bei den amtlichen Melderegistern der AkdÄ, MCA/CSM und WHO<sup>o</sup> registriert worden sind.

Allgemeinsymptome	Gesamt	D*	GB*	WHO					
				A	Can	Irl	NL	Span	USA
Alkalische Phosphatase Anstieg	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Alkohol Interaktion	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Allergische Reaktionen	4	3	-	-	-	-	-	-	1
Allgemeine Schwäche	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Allgemeines Unwohlsein	5	-	3	-	-	-	-	1	1
Allgemeinzustand verschlechtert	3	-	-	-	-	-	-	1	2
Alopezie	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Anaphylaktoide Reaktionen	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Angeborene Mißbildungen	4	2	-	-	-	-	-	-	2
Arthralgie	3	1	2	-	-	-	-	-	-
Asphyxie	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Asthma	3	1	-	-	-	-	-	-	2
Blasenmiktionsstörung	2	-	1	-	-	-	-	-	1
Bronchiale Obstruktion	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Bronchospasmus	2	-	-	-	-	-	1	-	1
Brustschmerz	8	1	-	-	2	-	1	-	4
Candidosis	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Dyspnoe	9	6	-	-	2	-	-	-	1
Endokrine Störungen	2	-	2	-	-	-	-	-	-
Enuresis	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Epistaxis	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Erkältungsartige Symptomatik	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Ermüdung	9	2	5	-	-	-	-	-	2
Fieber	4	1	1	-	1	-	-	-	1
Geschmacksstörungen	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Gesichtsödem	1	-	-	-	-	-	1	-	-
Gewichtsabnahme	2	1	1	-	-	-	-	-	-
Gewichtszunahme	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Gliederschmerzen	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Hämoptysis	1	-	1	-	-	-	-	-	-
HIV-Viruslast erhöht	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Injektionsstelle entzündet	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Injektionsstelle Reaktion	5	5	-	-	-	-	-	-	-
Injektionsstelle schmerzhaft	3	3	-	-	-	-	-	-	-
Intestinale Nephritis	1	-	-	-	-	1	-	-	-
Kollagenstörungen	3	-	-	-	-	-	-	-	3
Kollaps	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Konzentrationsstörung	1	-	1	-	-	-	-	-	-
LE-Syndrom	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Metabolische Veränderungen	11	2	2	-	-	-	-	-	7
Muskelkrämpfe	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Muskelschwäche	3	1	1	-	-	-	-	-	1
Myalgie	4	1	1	-	-	-	-	-	2
Myopathie	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Myositis	1	-	-	-	-	-	-	-	1

Tabelle A5 (2)

Allgemeine unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten bei den amtlichen Melderegistern der AkdÄ, MCA/CSM und WHO<sup>o</sup> registriert worden sind.

Allgemeinsymptome	Gesamt	D*	GB*	WHO					
				A	Can	Irl	NL	Span	USA
Obere Atemwegsinfektion	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Oedem Applikationsstelle	3	3	-	-	-	-	-	-	-
Oligurie	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Polymyositis	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Polyurie	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Reaktion Applikationsstelle	3	3	-	-	-	-	-	-	-
Rhinitis	3	2	-	-	-	-	-	-	1
Rückenschmerzen	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Schilddrüsendysfunktion	1	-	-	-	1	-	-	-	-
Schmerz	11	7	-	-	-	-	-	-	4
Schmerzempfinden gesteigert	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Schock anaphylaktisch	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Sedation	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Serotonin Syndrom	3	-	-	-	-	-	1	-	2
Serumspiegel Arzneimittel erhöht	3	2	-	-	-	-	-	-	1
Serumspiegel Arzneimittel erniedrigt	8	4	1	1	-	-	-	-	2
Synkope	3	1	-	1	-	-	-	-	1
Therapeutische Wirkung erhöht	2	-	-	-	-	-	2	-	-
Therapeutische Wirkung vermindert	12	5	-	-	-	-	-	-	7
Tinnitus	1	-	-	-	-	-	1	-	-
Tod	3	-	-	-	-	-	-	-	3
Toleranz herabgesetzt	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Unruhe	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Vermehrter Bewegungsdrang	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Verminderter Appetit	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Vertigo	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Verzögerte Kindesentwicklung	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Gesamt	191	73	37	2	6	1	7	2	63

D = Deutschland, GB = Grossbritannien, A = Österreich, Kan = Kanada, Irl = Irland, NL = Niederlande, Span = Spanien

\*Die aus Deutschland und Grossbritannien stammenden Daten zu unerwünschten Ereignissen sind die Originaldaten aus den Datenbanken der AkdÄ und der MCA/CSM, die übrigen Daten aus der Datenbank der WHO. Die einzige aus Bulgarien stammende Meldung wurde vernachlässigt und nicht mit in die Auswertung einbezogen.

<sup>o</sup>Die WHO legt Wert darauf festzustellen, dass die enthaltenen Informationen in Bezug auf ihre Herkunft und Wahrscheinlichkeit, dass das pharmazeutische Produkt die unerwünschten Ereignisse verursacht hat, nicht homogen sind. Weiterhin ist festzuhalten, dass die enthaltenen Informationen nicht die Meinung der WHO repräsentieren.

Tabelle A6

Ereignisse mit Blutbildveränderungen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten bei den amtlichen Melderegistern der AkdÄ, MCA/CSM und WHO<sup>o</sup> registriert worden sind.

Blutbild- und Gerrinungs- parameterveränderungen:	Gesamt	D*	GB*	WHO					
				A	Can	Irl	NL	Span	USA
Anämie	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Blutgerinnungszeit verkürzt	2	2	-	-	-	-	-	-	-
INR erhöht	2	-	2	-	-	-	-	-	-
INR erniedrigt	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Koagulationsstörung	7	7	-	-	-	-	-	-	-
Koagulationszeit verlängert	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Leukopenie	2	1	1	-	-	-	-	-	-
Prothrombin vermehrt	8	7	-	-	1	-	-	-	-
Prothrombin vermindert	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Purpura	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Thrombozytopenie	2	2	-	-	-	-	-	-	-
<b>Gesamt</b>	<b>30</b>	<b>22</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

D = Deutschland, GB = Grossbritannien, A = Österreich, Kan = Kanada, Irl = Irland, NL = Niederlande, Span = Spanien

\*Die aus Deutschland und Grossbritannien stammenden Daten zu unerwünschten Ereignissen sind die Originaldaten aus den Datenbanken der AkdÄ und der MCA/CSM, die übrigen Daten aus der Datenbank der WHO. Die einzige aus Bulgarien stammende Meldung wurde vernachlässigt und nicht mit in die Auswertung einbezogen.

<sup>o</sup>Die WHO legt Wert darauf festzustellen, dass die enthaltenen Informationen in Bezug auf ihre Herkunft und Wahrscheinlichkeit, dass das pharmazeutische Produkt die unerwünschten Ereignisse verursacht hat, nicht homogen sind. Weiterhin ist festzuhalten, dass die enthaltenen Informationen nicht die Meinung der WHO repräsentieren.

Tabelle A7

Ereignisse mit Fertilitätsstörungen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten bei den amtlichen Melderegistern der AkdÄ, MCA/CSM und WHO<sup>o</sup> registriert worden sind.

Fertilitätsstörungen:				WHO					
	Gesamt	D*	GB*	A	Can	Irl	NL	Span	USA
Balanitis Candida	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Blutung vaginal	2	1	1	-	-	-	-	-	-
Ejakulationsstörungen	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Endometriose	2	-	1	-	-	-	-	-	1
Impotenz	2	1	-	-	-	-	-	-	1
Laktation	1	-	-	-	-	-	-	1	-
Menstruationsstörung	6	3	1	-	1	-	-	-	1
Orgasmusstörungen	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Schwangerschaft ungewollt	10	2	7	-	-	-	-	-	1
Zwischenblutung	13	2	7	-	-	-	3	-	1
<b>Gesamt</b>	<b>41</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>9</b>

D = Deutschland, GB = Grossbritannien, A = Österreich, Kan = Kanada, Irl = Irland, NL = Niederlande, Span = Spanien

\*Die aus Deutschland und Grossbritannien stammenden Daten zu unerwünschten Ereignissen sind die Originaldaten aus den Datenbanken der AkdÄ und der MCA/CSM, die übrigen Daten aus der Datenbank der WHO. Die einzige aus Bulgarien stammende Meldung wurde vernachlässigt und nicht mit in die Auswertung einbezogen.

<sup>o</sup>Die WHO legt Wert darauf festzustellen, dass die enthaltenen Informationen in Bezug auf ihre Herkunft und Wahrscheinlichkeit, dass das pharmazeutische Produkt die unerwünschten Ereignisse verursacht hat, nicht homogen sind. Weiterhin ist festzuhalten, dass die enthaltenen Informationen nicht die Meinung der WHO repräsentieren.

Tabelle A8

Ereignisse mit Symptomen der Haut und Hautanhangsgebilde, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten bei den amtlichen Melderegistern der AkdÄ, MCA/CSM und WHO<sup>°</sup> registriert worden sind.

Haut und Hautanhangsgebilde:				WHO					
	Gesamt	D*	GB*	A	Can	Irl	NL	Span	USA
Alopezie	3	1	-	-	-	-	-	-	2
Angioödem	2	1	1	-	-	-	-	-	-
Ausschlag erythematös	15	15	-	-	-	-	-	-	-
Ausschlag makulo-papulös	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Ausschlag pustulös	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Bullae	4	3	1	-	-	-	-	-	-
Dermatitis	4	2	-	-	-	-	-	-	2
Ekzem	4	3	1	-	-	-	-	-	-
Epidermale Nekrolyse	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Erröten	3	-	3	-	-	-	-	-	-
Haarveränderung	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Hautausschlag	4	3	-	-	-	1	-	-	-
Hautgeruch anormal	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Hautjucken	16	9	5	1	-	-	-	-	1
Hautveränderung	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Hautverfärbung	6	1	3	-	1	-	-	-	1
Kontaktdermatitis	3	3	-	-	-	-	-	-	-
Photoallergie	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Photosensibilität	7	3	4	-	-	-	-	-	-
Psoriasis verstärkt	2		2	-	-	-	-	-	-
Schwitzen vermehrt	7	3	1	-	-	-	-	-	3
Stevens-Johnson Syndrom	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Urticaria	5	1	3	1	-	-	-	-	-
Verschlimmerung der Akne	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Vitiligo	1	-	1	-	-	-	-	-	-
<b>Gesamt</b>	<b>97</b>	<b>57</b>	<b>27</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>9</b>

D = Deutschland, GB = Grossbritannien, A = Österreich, Kan = Kanada, Irl = Irland, NL = Niederlande, Span = Spanien

\*Die aus Deutschland und Grossbritannien stammenden Daten zu unerwünschten Ereignissen sind die Originaldaten aus den Datenbanken der AkdÄ und der MCA/CSM, die übrigen Daten aus der Datenbank der WHO. Die einzige aus Bulgarien stammende Meldung wurde vernachlässigt und nicht mit in die Auswertung einbezogen.

<sup>°</sup>Die WHO legt Wert darauf festzustellen, dass die enthaltenen Informationen in Bezug auf ihre Herkunft und Wahrscheinlichkeit, dass das pharmazeutische Produkt die unerwünschten Ereignisse verursacht hat, nicht homogen sind. Weiterhin ist festzuhalten, dass die enthaltenen Informationen nicht die Meinung der WHO repräsentieren.

Tabelle A9

Ereignisse mit Symptomen des Herz- und Kreislaufsystems, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten bei den amtlichen Melderegistern der AkdÄ, MCA/CSM und WHO<sup>°</sup> registriert worden sind.

Herz-Kreislaufsystem:				WHO					
	Gesamt	D*	GB*	A	Can	Irl	NL	Span	USA
Arrhythmie	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Beinkrämpfe	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Blutung cerebral	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Bradykardie	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Extrasystolen	3	1	2	-	-	-	-	-	-
GOT erhöht	1	1	-	-	-	-	-	-	-
GPT erhöht	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Hämangiom	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Herzinfarkt	5	-	1	-	2	-	-	-	2
Herzklopfen	10	1	5	-	2	-	-	-	2
Hirnschämie	2	-	2	-	-	-	-	-	-
Hypertonie	12	2	3	-	-	1	-	-	6
Kreislaufversagen	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Ödem generalisiert	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Ödem Peripher	4	2	2	-	-	-	-	-	-
Purpura	3	1	-	-	-	-	-	-	2
Subarachnoidalblutung	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Supraventrikuläre Arrhythmie	2	-	2	-	-	-	-	-	-
Synkope	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Tachykardie	10	2	5	-	1	-	-	-	2
Vaskulitis	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Vasodilatation	3	-	-	-	-	-	-	-	3
Vasovagaler Anfall	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Venenleiden	1	1	-	-	-	-	-	-	-
<b>Gesamt</b>	<b>71</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>20</b>

D = Deutschland, GB = Grossbritannien, A = Österreich, Kan = Kanada, Irl = Irland, NL = Niederlande, Span = Spanien

\*Die aus Deutschland und Grossbritannien stammenden Daten zu unerwünschten Ereignissen sind die Originaldaten aus den Datenbanken der AkdÄ und der MCA/CSM, die übrigen Daten aus der Datenbank der WHO. Die einzige aus Bulgarien stammende Meldung wurde vernachlässigt und nicht mit in die Auswertung einbezogen.

<sup>°</sup>Die WHO legt Wert darauf festzustellen, dass die enthaltenen Informationen in Bezug auf ihre Herkunft und Wahrscheinlichkeit, dass das pharmazeutische Produkt die unerwünschten Ereignisse verursacht hat, nicht homogen sind. Weiterhin ist festzuhalten, dass die enthaltenen Informationen nicht die Meinung der WHO repräsentieren.

Tabelle A10

Ereignisse mit Leber- und Gallenveränderungen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten bei den amtlichen Melderegistern der AkdÄ, MCA/CSM und WHO<sup>°</sup> registriert worden sind.

Leber- und cholestatische Störungen:	Gesamt	D*	GB*	WHO					
				A	Can	Irl	NL	Span	USA
Fettleber	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Flatulenz	3	3	-	-	-	-	-	-	-
Gelbsucht	1	1	-	-	-	-	-	-	-
GGT Anstieg	2	1	1	-	-	-	-	-	-
GOT erhöht	2	1	-	-	-	-	-	-	1
GPT erhöht	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Hepatitis	3	3	-	-	-	-	-	-	-
Hepatitis cholestatisch	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Hepatozellulärer Schaden	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Leberenzyme erhöht	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Leberfunktionsstörung	4	-	4	-	-	-	-	-	-
Leberversagen	2	-	-	-	-	-	-	-	2
<b>Gesamt</b>	<b>24</b>	<b>13</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>

D = Deutschland, GB = Grossbritannien, A = Österreich, Kan = Kanada, Irl = Irland, NL = Niederlande, Span = Spanien

\*Die aus Deutschland und Grossbritannien stammenden Daten zu unerwünschten Ereignissen sind die Originaldaten aus den Datenbanken der AkdÄ und der MCA/CSM, die übrigen Daten aus der Datenbank der WHO. Die einzige aus Bulgarien stammende Meldung wurde vernachlässigt und nicht in die Auswertung einbezogen.

<sup>°</sup>Die WHO legt Wert darauf festzustellen, dass die enthaltenen Informationen in Bezug auf ihre Herkunft und Wahrscheinlichkeit, dass das pharmazeutische Produkt die unerwünschten Ereignisse verursacht hat, nicht homogen sind. Weiterhin ist festzuhalten, dass die enthaltenen Informationen nicht die Meinung der WHO repräsentieren.



Tabelle A11

Ereignisse mit psychiatrischen Störungen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten bei den amtlichen Melderegistern der AkdÄ, MCA/CSM und WHO<sup>o</sup> registriert worden sind.

Psychiatrische Störungen:				WHO					
	Gesamt	D*	GB*	A	Can	Irl	NL	Span	USA
Abnormales Denken	2	-	1	-	1	-	-	-	-
Abnormale Träume	3	1	-	-	-	-	-	-	2
Agitation	10	2	3	1	-	-	-	-	4
Agressive Reaktion	3	1	1	-	-	-	-	-	1
Angst	15	2	5	-	1	-	-	-	7
Anorexie	2	1	-	-	-	-	-	-	1
Apathie	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Bipolare affektive Störung	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Depression	8	2	-	-	-	-	-	-	6
Depression verschlimmert	5	-	3	-	-	-	-	-	2
Drogenmißbrauch	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Emotionale Labilität	3	-	1	-	1	-	-	-	1
Erniedrigte Libido	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Euphorie	3	1	2	-	-	-	-	-	-
Gesteigerte Libido	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Halluzinationen	4	1	2	-	-	-	-	-	1
Insomnia	5	2	-	-	1	-	-	-	2
Manische Reaktion	4	-	2	-	-	-	-	-	2
Nervösität	10	9	1	-	-	-	-	-	-
Neurose	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Psychose	8	1	1	-	1	-	-	-	5
Schizophrenie	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Schlaflosigkeit	3	-	3	-	-	-	-	-	-
Schlafstörungen	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Somnolenz	3	1	-	-	-	-	-	-	2
Suizidversuch	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Verwirrung	4	-	2	-	-	-	-	-	2
<b>Gesamt</b>	<b>106</b>	<b>26</b>	<b>29</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>45</b>

D = Deutschland, GB = Grossbritannien, A = Österreich, Kan = Kanada, Irl = Irland, NL = Niederlande, Span = Spanien

\*Die aus Deutschland und Grossbritannien stammenden Daten zu unerwünschten Ereignissen sind die Originaldaten aus den Datenbanken der AkdÄ und der MCA/CSM, die übrigen Daten aus der Datenbank der WHO. Die einzige aus Bulgarien stammende Meldung wurde vernachlässigt und nicht mit in die Auswertung einbezogen.

<sup>o</sup>Die WHO legt Wert darauf festzustellen, dass die enthaltenen Informationen in Bezug auf ihre Herkunft und Wahrscheinlichkeit, dass das pharmazeutische Produkt die unerwünschten Ereignisse verursacht hat, nicht homogen sind. Weiterhin ist festzuhalten, dass die enthaltenen Informationen nicht die Meinung der WHO repräsentieren.

Tabelle A12

Ereignisse mit Sehstörungen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten bei den amtlichen Melderegistern der AkdÄ, MCA/CSM und WHO<sup>°</sup> registriert worden sind.

Sehstörungen:	Gesamt	D*	GB*	WHO					
				A	Can	Irl	NL	Span	USA
Abnormales Sehen	8	-	4	2	1	-	-	-	1
Blindheit angeboren	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Diplopie	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Konjunktivitis	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Lichtscheu	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Opthalmoplegie	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Vermehrte Tränenbildung	1	-	1	-	-	-	-	-	-
<b>Gesamt</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>

D = Deutschland, GB = Grossbritannien, A = Österreich, Kan = Kanada, Irl = Irland, NL = Niederlande, Span = Spanien

\*Die aus Deutschland und Grossbritannien stammenden Daten zu unerwünschten Ereignissen sind die Originaldaten aus den Datenbanken der AkdÄ und der MCA/CSM, die übrigen Daten aus der Datenbank der WHO. Die einzige aus Bulgarien stammende Meldung wurde vernachlässigt und nicht mit in die Auswertung einbezogen.

<sup>°</sup>Die WHO legt Wert darauf festzustellen, dass die enthaltenen Informationen in Bezug auf ihre Herkunft und Wahrscheinlichkeit, dass das pharmazeutische Produkt die unerwünschten Ereignisse verursacht hat, nicht homogen sind. Weiterhin ist festzuhalten, dass die enthaltenen Informationen nicht die Meinung der WHO repräsentieren.

Tabelle A13

Ereignisse mit Störungen des Verdauungstraktes, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten bei den amtlichen Melderegistern der AkdÄ, MCA/CSM und WHO<sup>°</sup> registriert worden sind.

Verdauungstrakt:				WHO					
	Gesamt	D*	GB*	A	Can	Irl	NL	Span	USA
Abdomen schmerzhaft	9	3	2	-	1	-	-	-	3
Amylase erhöht	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Anorexie	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Colitis	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Colon Irritable	2	-	2	-	-	-	-	-	-
Diarrhoe	5	1	2	-	-	-	-	-	2
Dyspepsie	12	11	1	-	-	-	-	-	-
Dysphagie	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Emesis	3	-	2	-	-	-	-	-	1
Flatulenz	3	3	-	-	-	-	-	-	-
Glossitis	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Hämatemesis	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Lippennentzündung	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Magenulkus/Erosion	2	-	2	-	-	-	-	-	-
Pankreatitis	1	-	-	-	1	-	-	-	-
Pruritus ani	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Rektale Blutung	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Stomatitis	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Trockener Mund	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Übelkeit	15	9	5	-	-	-	-	-	1
Unwohlsein im Mund	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Vergrößertes Abdomen	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Verstopfung	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Zahnfleischhyperplasie	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Zahnschmerz	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Gesamt	69	34	24	0	2	0	0	0	9

D = Deutschland, GB = Grossbritannien, A = Österreich, Kan = Kanada, Irl = Irland, NL = Niederlande, Span = Spanien

\*Die aus Deutschland und Grossbritannien stammenden Daten zu unerwünschten Ereignissen sind die Originaldaten aus den Datenbanken der AkdÄ und der MCA/CSM, die übrigen Daten aus der Datenbank der WHO. Die einzige aus Bulgarien stammende Meldung wurde vernachlässigt und nicht mit in die Auswertung einbezogen.

<sup>°</sup>Die WHO legt Wert darauf festzustellen, dass die enthaltenen Informationen in Bezug auf ihre Herkunft und Wahrscheinlichkeit, dass das pharmazeutische Produkt die unerwünschten Ereignisse verursacht hat, nicht homogen sind. Weiterhin ist festzuhalten, dass die enthaltenen Informationen nicht die Meinung der WHO repräsentieren.

Tabelle A14

Ereignisse mit Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten bei den amtlichen Melderegistern der AkdÄ, MCA/CSM und WHO<sup>o</sup> registriert worden sind.

Nervensystem:	Gesamt	D*	GB*	WHO					
				A	Can	Irl	NL	Span	USA
Agitiertheit	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Amnesie	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Beinkrämpfe	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Bewusstseinsveränderungen	2	-	2	-	-	-	-	-	-
Dysästhesie	2	-	2	-	-	-	-	-	-
Dysarthrie	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Gang verändert	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Hyperästhesie	1	-	-	-	-	-	1	-	-
Hyperkinesie	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Hyperreflexie	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Koordinationsstörungen	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Kopfschmerzen	19	5	7	1	-	-	1	-	5
Migräne	4	1	-	-	-	-	-	-	3
Neuralgie	2	1	1	-	-	-	-	-	-
Neuropathie	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Paralyse	2	-	1	-	-	-	1	-	-
Parästhesie	19	11	5	1	2	-	-	-	-
Parese	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Photophobie	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Schmerzempfinden gesteigert	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Schwindel	9	2	7	-	-	-	-	-	-
Tremor	3	-	1	-	2	-	-	-	-
<b>Gesamt</b>	<b>79</b>	<b>29</b>	<b>31</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>10</b>

D = Deutschland, GB = Grossbritannien, A = Österreich, Kan = Kanada, Irl = Irland, NL = Niederlande, Span = Spanien

\*Die aus Deutschland und Grossbritannien stammenden Daten zu unerwünschten Ereignissen sind die Originaldaten aus den Datenbanken der AkdÄ und der MCA/CSM, die übrigen Daten aus der Datenbank der WHO. Die einzige aus Bulgarien stammende Meldung wurde vernachlässigt und nicht mit in die Auswertung einbezogen.

<sup>o</sup>Die WHO legt Wert darauf festzustellen, dass die enthaltenen Informationen in Bezug auf ihre Herkunft und Wahrscheinlichkeit, dass das pharmazeutische Produkt die unerwünschten Ereignisse verursacht hat, nicht homogen sind. Weiterhin ist festzuhalten, dass die enthaltenen Informationen nicht die Meinung der WHO repräsentieren.

## 5. Zusammenfassung

Hypericumextrakte werden zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Depressionen eingesetzt und sind die am zweithäufigsten verschriebenen Medikamente zur Behandlung einer depressiven Symptomatik in Deutschland. In einer großen Anzahl klinischer Studien konnte gezeigt werden, dass Hypericumextrakte bei leichten bis mittelschweren Depressionen wirksam und, vor allem im Vergleich mit Standard-Antidepressiva, gut verträglich sind. Speziell in jüngerer Vergangenheit wurden jedoch auch Studien mit negativen Ergebnissen hinsichtlich der Wirksamkeit und gehäuft Fallberichte zu Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen mit Beteiligung von Hypericumextrakten veröffentlicht. Die Frage nach der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit von Hypericumextrakten muss somit nochmals einer kritischen Überprüfung unterzogen werden.

Die vorliegende Monographie präsentiert 1. eine systematische Übersicht der vorliegenden Anwendungsbeobachtungen zu Hypericumextrakten in der Behandlung von Depressionen (Kapitel 2). Neben dem Problem der Sicherheit und Verträglichkeit wird hierbei auch untersucht, ob die in kontrollierten klinischen Studien beobachteten positiven Ergebnisse sich im Praxisalltag bestätigen lassen. 2. wird eine systematische Zusammenstellung aller verfügbaren Kasuistiken zu Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die bis Ende 2002 publiziert bzw. bei amtlichen Melderegistern registriert wurden, sowie eine Zusammenfassung von Meldungen über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Einnahme von Johanniskrautprodukten an behördliche Spontanerfassungssysteme unterschiedlicher Länder präsentiert (Kapitel 3). Hierbei werden Art, Häufigkeit, Kausalität, Schweregrad und Relevanz der im Zusammenhang mit Hypericumextrakten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse untersucht.

Für die systematische Übersicht der vorliegenden Anwendungsbeobachtungen (Kapitel 2) wurden prospektive, nicht randomisierte Studien mit jeweils mindestens 100 Patienten, die Hypericumextrakte erhalten haben, über eine Suche in elektronischen Datenbanken (Medline, PubMed), zum Grossteil jedoch durch Anfrage bei Herstellern und Experten bzw. durch die Durchsicht von Kongressbänden von Phytotherapietagen ausfindig gemacht. Informationen zu Patienten, Interventionen, Methoden und Ergebnissen, sowie zur Qualität der einzelnen Studien wurden durch den Autor mit Hilfe von Standardformularen extrahiert.

20 Anwendungsbeobachtungen mit insgesamt 44868 (Minimum 101, Maximum 11296) Patienten entsprachen den Einschlusskriterien. Mit Ausnahme zweier Studien, in denen die Patienten an neurovegetativer Dysfunktion litten, wurden Patienten mit zumeist leicht bis

mittelgradig schweren Depressionen eingeschlossen. Sämtliche Studien stammen aus dem deutschsprachigen Raum; lediglich 3 (15%) waren in der Medline-Datenbank gelistet. Der Großteil der Anwendungsbeobachtungen untersucht kurzzeitige Behandlungs- und Beobachtungszeiträume (4 - 7 Wochen), 2 der Studien untersuchen die Langzeitbehandlung mit Hypericumextrakten (52 Wochen). Der Anteil von Patienten mit Nebenwirkungen lag bei durchschnittlich 1,4%. Über Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen wurde in 0,4% und wegen eines ausbleibenden Therapieerfolges in 0,9% der Fälle berichtet. Die zumeist genannten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Symptome, gefolgt von Photosensibilität und allgemeinen Hautreaktionen. Über schwerwiegende Nebenwirkungen oder Interaktionen wurde nicht berichtet. Die durchschnittlichen Responderraten lagen bei 78% aus Sicht der teilnehmenden Ärzte und bei 80% aus Sicht der Patienten. Die Qualität der Berichterstattung in den Anwendungsbeobachtungen zeigte jedoch im Großteil der Studien deutliche Mängel.

In den zweiten Abschnitt der Arbeit (Kapitel 3) wurden Einzelkasuistiken und Fallserien zu Nebenwirkungen und Interaktionen nach Gabe von Hypericumextrakten miteinbezogen, die im wesentlichen über eine Suche in der Medline-Datenbank und zusätzlich durch die Durchsicht der Literaturverzeichnisse von gefundenen Studien und Übersichtsarbeiten selektiert wurden. Des weiteren wurden internationale Meldestellen für Arzneimittelnebenwirkungen angeschrieben und um Informationen über Meldungen im Zusammenhang mit Hypericumextrakten gebeten. Die Extraktion und Auswertung der Ereignisse, der Kausalität, zu Schweregrad und Verlauf erfolgte mit Hilfe eines selbst entwickelten Standardformulars durch den Autor.

Insgesamt konnten 55 Kasuistiken (aus 37 Publikationen) durch die Literatursuche und weitere 66 Kasuistiken aus behördlichen Einzelfallerfassungssystemen identifiziert werden. 31 Fälle wurden als Interaktionen klassifiziert, 26 als vermutliche Interaktionen, 24 als Nebenwirkungen oder mögliche Interaktionen, 26 als wahrscheinliche Nebenwirkungen und 14 als fragliche Nebenwirkungen. Die am häufigsten berichteten Einzelereignisse waren Serotonin-Syndrom (18 Fälle), Absinken der Cyclosporinplasmakonzentration bei transplantierten Patienten (15), erniedrigte INR bzw. erhöhte Quickwertwerte (13), Manie (10), Erythem oder phototoxische Reaktion (9), allergische Reaktionen (8), Zwischenblutungen (5), psychotische Episoden (3) und Blutdruckkrisen (3). Über eine Schwangerschaft bei Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, wurde zweimal berichtet. Drei der Fälle wurden als lebensbedrohlich eingestuft, wobei es sich in zwei dieser Fälle um Lungenembolien handelte, deren Zusammenhang mit der Einnahme des jeweiligen Hypericumextraktes fraglich erscheint. Der dritte Fall war eine akute Transplantat-abstoßungsreaktion nach vorheriger Lebertransplantation, verursacht durch einen

erniedrigten Cyclosporinserumspiegel, die nur durch Erhöhung der Cyclosporindosis und Gabe von Steroiden kontrolliert werden konnte. Drei weitere Fälle von Interaktionen mit Cyclosporin bei transplantierten Patienten hatten eine Abstoßungsreaktion zur Folge. Bei einem dieser Patienten mit Nieren- und Pankreastransplantat wurde die Abstoßungsreaktion chronisch und der Patient erneut dialysepflichtig. Bei weiteren 50 Patienten war eine Intervention notwendig (z.B. eine Dosiserhöhung), in 23 Fällen war nur das Absetzen des Hypericumpräparats die Folge. In 28 Fällen wurde die Kausalität der Ereignisse mit der Einnahme des Hypericumpräparats als sicher, in 14 als wahrscheinlich und 73 Fällen als möglich eingestuft. In den meisten publizierten Kasuistiken waren keine detaillierten Daten zu Art, täglicher Dosis und Dauer der Hypericumtherapie enthalten.

Weiterhin wurden 3 Artikel mit Fallserien zu Interaktionen mit Hypericumpräparaten eingeschlossen. Diese unterscheiden sich von den Kasuistiken dadurch, dass sie retrospektive Datensammlungen aus Institutionen, in denen routinemäßig Plasmaspiegel spezifischer Medikamente zur Therapieüberwachung gemessen werden, enthalten. Zwei Artikel berichten von 35 nieren- und 10 lebertransplantierten Patienten, die Hypericumextrakte einnahmen und bei denen ein Absinken der Cyclosporinplasmakonzentration beobachtet werden konnte. Bei einem Patienten kam es zu einer Abstoßungsreaktion. Ein weiterer Artikel berichtet über 5 Patienten mit HIV-1 Infektion, bei denen die Einnahme von Hypericumextrakten die wahrscheinlichste Erklärung der erhöhten Clearance der antiretroviralen Therapie sei.

Insgesamt 722 Meldungen ohne Details, die eine genauere Bewertung zulassen, wurden von behördlichen Spontanerfassungssystemen übermittelt. Die größte Gruppe der berichteten Ereignisse ist die mit unspezifischen Symptomen (191 Fälle), gefolgt von psychischen Symptomen (106) und Hautsymptomen (97). Interaktionen mit anderen Medikamenten und unterschiedliche Reaktionen der Haut scheinen die am häufigsten spezifisch genannten Einzelereignisse im Zusammenhang mit der Einnahme von Hypericumextrakten zu sein. In einer weiteren 36 Fälle enthaltenden Liste mit vermuteten Interaktionen waren ungewollte Schwangerschaften von Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen (7 Fälle), Zwischenblutungen (6) und INR-Veränderungen von Patienten unter Warfarin-Therapie (4) die am häufigsten berichteten Ereignisse.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der in dieser Arbeit beinhalteten Anwendungsbeobachtungen, dass Hypericumextrakte gut toleriert werden und effektiv in der Routinebehandlung leichter bis mittelgradiger Depressionen zu sein scheinen. Für die Zukunft ist die Durchführung von weiteren Anwendungsbeobachtungen zu Hypericum-

extrakten wünschenswert, jedoch ist eine wissenschaftlichere Herangehensweise, als dies bei der Mehrheit der eingeschlossenen Studien der Fall war, anzustreben. Ein Schwerpunkt sollte hierbei auf die Untersuchung prognostischer Faktoren gelegt werden. Auch die Zusammenstellung der verfügbaren Kasuistiken und Behördenmeldungen spricht dafür, dass Hypericumextrakte gut verträglich und sicher sind, wenn sie unter Aufsicht eines Arztes, der sich über spezielle Risiken unter spezifischen Umständen bewusst ist, eingenommen werden. Selbstmedikation ist akzeptabel bei Patienten mit milder depressiver Symptomatik, die gleichzeitig keine anderen Medikamente zu sich nehmen. Da Patienten die Anwendung komplementärer und alternativer Therapien ihrem Arzt gegenüber häufig nicht offenlegen, sollten alle Ärzte ihre Patienten zu pflanzlichen Heilmitteln befragen. Darüber hinaus sollten sich alle Ärzte potentielle Ursachen von Arzneimittelinteraktionen bewusst machen und, für den Fall, dass sie derartige Medikamente (z.B. SSRI, Cyclosporin, Cumarine) verschreiben, den Patienten direkt nach Hypericumpräparaten fragen. Grundsätzlich sollten publizierte Kasuistiken detailliertere Informationen zu verwendeten Produkten, zu Dosis und Dauer der Behandlung und zu Interaktionen mit anderen Medikamenten enthalten.



## 6. Literaturverzeichnis

- (1) Ahmed SM, Banner NR. Low cyclosporin-A level due to Saint-John`s-wort in heart-transplant patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 20 (2001), 795
- (2) Albrecht M, Hübner WD, Podzuweit H, Schmidt U. Johanniskraut-Extrakt zur Behandlung der Depression. Therapiebegleitende Anwendungsbeobachtung mit Jarsin Dragees. *Der Kassenarzt* 41 (1994), 45-54
- (3) Anonymous. Interaction between indinavir and St John`s wort reported. *American Journal of Health-System Pharmacy* 57 (2000), 625-626
- (4) Anonymous. Wirksamkeitsnachweis des pflanzlichen Antidepressivums Neuroplant. Unveröffentlichter Studienbericht. *Spitzner Arzneimittel* (1999)
- (5) Araya OS, Ford EJH. An investigation of the type of photosensitization caused by the ingestion of St. John`s wort (*Hypericum perforatum*) by calves. *Journal of Comparative Pathology* 91 (1981), 135-141
- (6) Assalian P. Sildenafil for St John`s wort-induced sexual dysfunction. *Journal of Sexual & Marital Therapy* 26 (2000), 357-358
- (7) Barbenel DM, Yusufi B, O`Shea D, Bench CJ. Mania in a patient receiving testosterone replacement post-orchidectomy taking St John`s wort and sertraline. *Journal of Psychopharmacology* 14 (2000), 84-86
- (8) Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul-Ezz SR. Drug interaction between St. John`s Wort and cyclosporine. *The Annals of Pharmacotherapy* 34 (2000), 1013-1016
- (9) Beer AM, Ostermann T. Johanniskraut: Interaktion mit Cyclosporin gefährdet Nierentransplantat und erhöht die täglichen Medikationskosten. *Medizinische Klinik* 96 (2001), 480-484
- (10) Bhopal JS. St John`s wort-induced sexual dysfunction. *The Canadian Journal of Psychiatry* 46 (2000), 456-457
- (11) Bloomfield HH, Nordfors M, McWilliams P. *Hypericum als Medizin*. In „Trost für die Seele – Johanniskraut - der natürliche Weg aus der Depression“, Bloomfield HH, McWilliams P (Hrsg.). Mosaikverlag, München, 1998, 52-53

- (12) Bolley R, Zulke C, Kammerl M, Fischereeder M, Kramer BK. Tacrolimus-induced nephrotoxicity unmasked by induction of the CYP3A4 system with St John`s wort. *Transplantation* 73 (2002), 1009
- (13) Bon S. Johanniskraut ein Enzyminduktor. *Schweizer Apothekerzeitung* 16 (1999), 535-536
- (14) Bove G. Acute neuropathy after exposure to sun in a patient treated with St John`s wort. *The Lancet* 352 (1998), 1121-1122
- (15) Breidenbach Th, Hoffmann MW, Becker Th, Schlitt H, Klempnauer J. Drug interaction with St John`s wort and cyclosporin. *The Lancet* 355 (2000), 1912
- (16) Breidenbach Th, Kliem V, Burg M, Radermacher J, Hoffmann MW, Klempnauer J. Profound drop of cyclosporin a whole blood through levels caused by St John`s wort (*Hypericum perforatum*). *Transplantation* 69 (2000), 2229-2230
- (17) Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, Pawlowska M. Comparison of an extract of hypericum (LI160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomised pilot study. *Clinical Therapy* 22 (2000), 411-490
- (18) Brockmöller J, Reum T, Bauer S, Kerb R, Hübner WD, Roots I. Hypericin and Pseudohypericin: Pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry* 30 (1997), 94-101
- (19) Brown TM, Skop BP, Mareth TR. Pathophysiology and management of the serotonin syndrome. *Annals of Pharmacotherapy* 30 (1996), 527-533
- (20) Cotterill JA. Severe phototoxic reaction to laser treatment in a patient taking St John`s Wort. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 3 (2001), 159-160
- (21) Crowe S, McKeating A. Delayed emergence and St John`s wort. *Anesthesiology* 96 (2002), 1025-1027
- (22) Davidson JRT, Gadde KM, Fairbank JA, Krishnan KRR, Califf RM, Binanay C. Effect of *Hypericum perforatum* (St John`s wort) in major depressive disorder. A randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 287 (2002), 1807-1814
- (23) De Maat MMR, Hoetelmans RMW, Mathot RAA. Drug interaction between St John`s wort and nevipramine. *AIDS* 15 (2001), 420-421

- (24) Dürr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, Fattinger K. St John`s wort induces intestinal P-glykoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 68 (2000), 598-604
- (25) Ereshefsky B. Determination of SJW differential metabolism at CYP2D6 and CYP3A4, using dextromethorphan probe methodology. Paper presented at: 39<sup>th</sup> Annual meeting of the new clinical drug Evaluation Program, Boca-Raton, June 1- June 4, 1999 (Abstract)
- (26) Ernst E. Second thoughts about safety of St. John`s wort. *The Lancet* 354 (1999), 2014-2015
- (27) Ernst E, Rand JI, Barnes J, Stevinson C. Adverse effect profile of the herbal antidepressant St. John`s wort (*Hypericum perforatum* L.). *European Journal of Pharmacology* 54 (1998), 589-594
- (28) Fahmi M, Huang C, Schweitzer I. A case of mania induced by hypericum. *World Journal of Biological Psychiatry* 3 (2002), 58-59
- (29) Federal Register, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, International Conference on Harmonisation, Good Clinical Practise: Consolidated Guideline, Notice of Availability, Vol. 62 (1997), 25693
- (30) Firenzuoli F, Luigi G. Safety of hypericum perforatum. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 5 (1999), 397-398
- (31) Fugh-Berman A, Ernst E. Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *British Journal of Clinical Pharmacology* 52 (2002), 587-595
- (32) Golsch S, Vocks E, Rakoski J, Brockow K, Ring J. Reversible Erhöhung der Photosensitivität im UV-B-Bereich durch Johanniskrautextraktpräparate. *Der Hautarzt* 4 (1997), 249-252
- (33) Gordon JB. SSRIs and St. John`s wort: Possible Toxicity? *American Family Physician* 57 (1998), 950-953
- (34) Greenland S. Quality scores are useless and potentially misleading – reply to “Re: A critical look to some to some popular analytic methods”. *American Journal of Epidemiology* 140 (1994), 300-301

- (35) Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St John`s wort (*Hypericum perforatum*): A review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology* 153 (2001), 402-414
- (36) Grube B, Grünwald J, Walper A, Hopfenmüller W. Johanniskraut bei leichten temporären Verstimmungen – Anwendungsbeobachtung belegt Behandlungserfolg. *Naturmedizin* 11 (1996), 21-27
- (37) Gulick RM, McAuliffe V, Holden-Wilste J et al. Phase I studies of hypericin, the active compound in St John`s wort, as an antiretroviral agent in HIV-infected adults. *Annals of Internal Medicine* 130 (1999), 510-514
- (38) Güzelcan Y, Scholte WF, Assies J, Becker HE. Manie tijdens het gebruik van een combinatiepreparaat met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 145 (2001), 1943-1945
- (39) Hänsel A. Makulöses Exanthem bei HIV-Infektion. *Schweizer Rundschau für Medizin* 89 (2000), 937-938
- (40) Harrer G, Starke A, Böhnert KJ, Welbers-Gleuwitz E, Schmidt U. Phytotherapie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend. 10. Jahrestagung „Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung zur Verträglichkeit und Wirksamkeit des Johanniskrautspezialextraktes HY51K1 bei Patienten mit leichten vorübergehenden depressiven Störungen“, Gesellschaft für Phytotherapie, Münster, 1999, 91-92
- (41) Holme SA, Roberts DL. Erythroderma associated with St John`s wort. *British Journal of Dermatology* 143 (2000), 1127-1128
- (42) Holsboer-Trachsler E, Vanoni C. Wirksamkeit und Verträglichkeit des *Hypericum-Spezialextraktes LI 160* bei depressiven Verstimmungen – eine ambulante Anwendungsbeobachtung. *Praxis* 88 (1999), 1475-1480
- (43) Irefin S, Sprung J. A possible cause of cardiovascular collapse during anaesthesia: Long-term use of St John`s wort. *Journal of Clinical Anesthesia* 12 (2000), 498-499
- (44) Johne A, Brockmüller S, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract of St John`s wort (*Hypericum perforatum*). *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 66 (1999), 338-345

- (45) Joost HG. Therapie mit Sexualhormonen. In „Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie“, Lemmer B, Brune K (Hrsg.). Urban & Fischer Verlag München-Jena, 2001, 1. Auflage, 189-190
- (46) Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analyses. *The Journal of the American Medical Association* 282 (1999), 1054-1060
- (47) Kalb R, Arnold KH, Kleemann A. Langzeitbehandlung mit Johanniskraut-Extrakt LI160. *Der Allgemeinarzt* 21 (1999), 1726-1728
- (48) Karliova M, Treichel U, Malago M, Frilling A, Gerken G, Broelsch CE. Interaction of *Hypericum perforatum* (St John`s wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation. *Journal of Hepatology* 33 (2000), 853-855
- (49) Kendrick T. Prescribing antidepressants in general practice. *British Medical Journal* 313 (1996), 829-830
- (50) Kerb R, Bauer J, Brockmöller J, Roots I. Urinary 6-beta-hydroxycortisol excretion rate is affected by treatment with hypericum extract. *European Journal of Clinical Pharmacology* 52 (1992), 186
- (51) Khawaja IS, Marotta RF, Lippmann S. Herbal medicines as a factor in delirium. *Psychiatric Services* 7 (1999), 969-970
- (52) Koupparis LS. Harmless herbs: a cause for concern? *Anaesthesia* 55 (2000), 101-102
- (53) Kuhlmann J, Hübner WD, Kiste T. Phytotherapie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend. 10. Jahrestagung „Experience with St. John`s wort extract (LI 160) and Valerian root extract (LI156) in children up to 12 years of age“, Gesellschaft für Phytotherapie, Münster, 1999, 87-88 (Abstract)
- (54) Laakmann D, Dienel A, Kieser M. Clinical significance of hyperforin for the efficacy of *Hypericum* extracts on depressive disorders of different severities. *Phytomedicine* 5 (1998), 435-442
- (55) Ladner DP, Klein SD, Steiner RA, Walt H. Synergistic toxicity of delta-aminolaevulinic acid-induced protoporphyrin IX used for photodiagnosis and hypericum extract, a herbal antidepressant. *British Journal of Dermatology* 144 (2001), 916-918

- (56) Lal S, Iskandar H. St. John`s wort and schizophrenia. Canadian Medical Association Journal 162 (2000), 1388
- (57) Lane-Brown MM. Photosensitivity associated with herbal preparations of St John`s wort (*Hypericum perforatum*). The Medical Journal of Australia 172 (2000), 302
- (58) Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John`s wort and antidepressant drug interactions in the elderly. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 12 (1999), 7-10
- (59) Lemmer W, Von den Driesch V, Klieser E. Johanniskraut-Spezialextrakt WS5572 bei leichter bis mittelschwerer Depression. Fortschritte der Medizin 117 (1999), 143-154
- (60) Linde K, Melchart D, Mulrow CD, Berner M. St John`s wort and depression. The Journal of the American Medical Association 288 (2002), 447
- (61) Maetz F, Maetz H. Psychotonin M zur Behandlung reaktiver depressiver Verstimmungszustände in der Allgemeinpraxis. Psycho 11 (1989), 824-827
- (62) Mai I, Krüger H, Budde K, Johne A, Brockmöller J, Neumeyer HH, Roots I. Hazardous pharmacokinetic interaction of Saint John`s wort (*Hypericum perforatum*) with the immunosuppressant cyclosporin. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 38 (2000), 500-502
- (63) Mandelbaum A, Pertzborn F, Martin-Facklam M, Wiesel M. Unexplained decrease of cyclosporin through levels in a compliant renal transplant patient. Nephrology Dialysis Transplantation 15 (2000), 1473-1474
- (64) Marjan S. Johanniskrautextrakt in der ärztlichen Praxis. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 75 (1999), 170-173
- (65) Markowitz JS. Effect of St John`s wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. Life Sciences 66 (2000), 133-139
- (66) Martin TG. Serotonin syndrome. Annals of Emergency Medicine 28 (1996), 520-526
- (67) Maurer A, Johne A, Bauer S, Brockmöller J, Donath F, Roots I, Langheinrich M, Hübner WD. Interaction of St John`s wort extract with phenprocoumon. European Journal of Clinical Pharmacology 55 (1999), 22
- (68) Meier B. The science behind hypericum. Advances in Therapy 16 (1999), 135-147

- (69) Meier B, Liske E, Rosinus V. Wirksamkeit und Verträglichkeit eines standardisierten Johanniskrautvollextraktes (Ze 117) bei Patienten mit depressiver Symptomatik unterschiedlicher Schweregrade – eine Anwendungsbeobachtung. *Forschende Komplementärmedizin* 4 (1997), 87-93
- (70) Moore LB, Goodwin B, Jones SA, Wisely GB, Serabjit-Singh CJ, Willson TM. St John`s wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (2000), 7500-7502
- (71) Moschella C, Jaber BL. Interaction between cyclosporine and *Hypericum perforatum* (St. John`s wort) after organ transplantation. *American Journal of Kidney Diseases* 38 (2001), 1105-1107
- (72) Moses EL, Mallinger AG. St. John`s wort: Three cases of possible mania induction. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 20 (2000), 115-117
- (73) Müller B. Johanniskraut in der Therapie depressiver Verstimmungen. Ergebnisse einer Praxisstudie mit dem *Hypericum*-Präparat HYP 811. *Die Medizinische Welt* 50 (1999), 307-310
- (74) Müller BM. Effects of hypericum extract HYP 811 in patients with psychovegetative disorders. *Advances in Therapy* 15 (1998), 255-260
- (75) Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *hypericum perforatum*. *Pharmacopsychiatry* 30 (1997), 129-134
- (76) Nahrstedt A, Butterweck V. Was ist bekannt über Johanniskraut? *Phytochemie und Pharmakologie. Pharmazie in unserer Zeit* 3 (2003), 212-219
- (77) Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll DJ. Potential metabolic interaction between St John`s wort and theophylline. *The Annals of Pharmacotherapy* 33 (1999), 502
- (78) Nierenberg AA, Burt T, Matthews J, Weiss AP. Mania associated with St John`s wort. *Biological Psychiatry* 46 (1999), 1707-1708
- (79) Nöldner M. Johanniskraut und Arzneimittelinteraktionen. *Deutsche Apotheker Zeitung* 31 (2001), 43-45
- (80) Obach RS. Inhibition of human cytochrome P 450 enzymes by constituents of St John`s wort, an herbal preparation used in the treatment of depression. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 294 (2000), 88-95

- (81) Paffrath D, Schwabe U. In „Arzneiverordnungsreport 2002“, Paffrath D, Schwabe U (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2003, 653-672
- (82) Parker V, Wong AHC, Boon HS, Seeman MV. Adverse reactions to St John`s wort. Canadian Journal of Psychiatry 46 (2001), 77-79
- (83) Patel S, Robinson R, Burk M. Hypertensive crisis associated with St. John`s wort. The American Journal of Medicine 112 (2002), 507-508
- (84) Philipp M, Kohlen R, Hiller KO. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for 8 weeks. British Medical Journal 319 (1999), 1534-1539
- (85) Pieschl D, Angersbach P, Tomatis L. Zur Behandlung von Depressionen. Verbundstudie mit einem pflanzlichen Extrakt aus Johanniskraut. Therapiewoche 39 (1989), 2567-2571
- (86) Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John`s wort. The Lancet 355 (2000), 547-548
- (87) Prost N, Tichadou L, Rodor F, Nguyen N, David JM, Jean Pastor MJ. Interaction millepertuis-venlafaxine. La Presse Medicale 29 (2000), 1285-1286
- (88) Quandt J. Phytokombinationen hellen die Psyche auf. Therapiewoche 44 (1994), 292-299
- (89) Rätz AE, Von Moos M, Drewe J. Johanniskraut: Ein Phytopharmakon mit potentiell gefährlichen Interaktionen. Praxis 90 (2001), 843-849
- (90) Rey JM, Walter G. Hypericum perforatum (St John`s wort) in depression: pest or blessing? The Medical Journal of Australia 169 (1998), 583-586
- (91) Roby CA. St. John`s wort: Effect on CYP3A4 activity. Clinical Pharmacology and Therapeutics 67 (2000), 451-457
- (92) Roots I, Johne A, Maurer A, Donath F, Bauer S, Brockmüller J. „Pharmakokinetische Arzneimittel-Interaktionen unter der Behandlung mit Johanniskraut“. 10. Jahrestagung der Gesellschaft für Phytotherapie, Münster, 1999 (Abstract)
- (93) Ruschitzka F, Meier PJ, Turino M, Lüscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John`s wort. The Lancet 355 (2000), 548-549



- (94) Rychlik R, Siedentop H, Von den Driesch V, Kasper S. Johanniskrautextrakt WS 5572 bei leichten bis mittelschweren Depressionen. Fortschritte der Medizin 119 (2001), 119-128
- (95) Schakau D, Hiller KO, Schultz-Zehden W, Teschner F. Nutzen/Risikoprofil von Johanniskraut. Psychopharmakotherapie 3 (1996), 116-122
- (96) Schenk C. Psychotonin M bei der ambulanten Behandlung depressiver Zustände. Der Kassenarzt 27 (1987), 3-6
- (97) Schmidt U, Harrer G, Biller A, Schmidt S. Anwendungsbeobachtung bei Patienten mit leichter und mittelgradiger Depression. Der Allgemeinarzt 19 (1999), 1621-1622
- (98) Schönhöfer PS, Schwabe U. Therapie mit Psychopharmaka. In „Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie“, Lemmer B, Brune K (Hrsg.). Urban & Fischer Verlag München-Jena, 2001, 1. Auflage, 95-113
- (99) Schrader E. Equivalence of St. John`s wort extract (Ze117) and fluoxetine: a randomised, controlled study in mild-moderate depression. International Clinical Psychopharmacology 15 (2000), 61-68
- (100) Schrader E, Meier E, Brattström A. Hypericum treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study. Human Psychopharmacology 13 (1998), 163-169
- (101) Schulz V. Häufigkeit und klinische Relevanz der Interaktionen und Nebenwirkungen von Hypericumpräparaten. Phytopharmazie 6 (2000), 41-53
- (102) Schulz V. Häufigkeit und klinische Relevanz der Interaktionen und Nebenwirkungen von Hypericumpräparaten. In „Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung VI“, Loehr D, Rietbrock N (Hrsg.). Steinkopf, Darmstadt, 2001, 41-53
- (103) Schulz V. Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of Hypericum preparations. Phytomedicine 8 (2001), 152-160
- (104) Schulz V. Neue Therapiestudien und Metaanalysen Johanniskrautextrakte vs. Synthetika. Pharmazie in unserer Zeit 3 (2003), 224-228
- (105) Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, Russel J, Lydiard RB, Crits-Christoph P, Gallop R, Topp L, Hellerstein D, Goodnick P, Keitner G, Stahl SM, Halbreich U. Effectiveness of St. John`s wort in major depression. A

- randomised controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 285 (2001), 1978-1986
- (106) Siegers CP, Hiller KO, Schakau D, Wenzel E. Anwendungsbeobachtung mit dem Phytosedativum Sedariston Tropfen. *Der Allgemeinarzt* 16 (1994), 448-457
- (107) Spinella M, Eaton LA. Hypomania induced by herbal and pharmaceutical psychotropic medicines following mild traumatic brain injury. *Brain Injury* 16 (2002), 359-367
- (108) Staffeld B, Kerb R, Brockmüller J, Ploch M, Roots I. Pharmakokinetik von Hypericin und Pseudohypericin nach oraler Einnahme des Johanniskrautextrakts LI160 bei gesunden Probanden. *Nervenheilkunde* 12 (1993), 331-338
- (109) Tsung OC. St. John`s wort interaction with digoxin. *Archives of Internal Medicine* 160 (2000), 2548
- (110) Turton-Weeks SM, Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul-Ezz SR. St John`s wort: a hidden risk for transplant patients. *Progress in Transplantation* 11 (2001), 116-120
- (111) Waksman JC, Heard K, Jolliff H, Daly FFS, Bogdan GM, Dart RC. Serotonin syndrome associated with the use of St John`s wort (*Hypericum perforatum*) and paroxetine. *Clinical Toxicology* 38 (2000), 521
- (112) Walter G, Rey JM. Use of St John`s wort by adolescents with a psychiatric disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 9 (1999), 307-311
- (113) Wenzel P, Schatton W, Wiltschek S, Wander R. Therapieerfahrungen mit Johanniskraut – Ergebnisse einer Beobachtungsstudie. *Heilkunst* 106 (1993), 21-27
- (114) Woelk H, Beneke M, Gebert I, Rappert F, Rechiegler H. *Hypericum extract ZE 117: open long-term study in patients with mild-moderate depression*. *Phytomedicine* 7 (2000), 109 (Abstract)
- (115) Woelk H, Burkhard G, Grünwald J. Nutzen und Risikobewertung des *Hypericum-extraktes LI 160* auf der Basis einer Drug-Monitoring-Studie mit 3250 Patienten. *Nervenheilkunde* 12 (1993), 308-313
- (116) Yue QJ, Bergquist C, Gerden B. Safety of St John`s wort (*Hypericum perforatum*). *The Lancet* 355 (2000), 567-577

- (117) Zeller K. A convincing safety profile of St. John`s wort extract (Laif 600) showed in a large post marketing surveillance. *Phytomedicine* 7 (2000), 107 (Abstract)
- (118) Zetkin M, Schaldach H. In „Wörterbuch der Medizin“, Zetkin M, Schaldach H (Hrsg.). Ullstein Mosby Verlag, Berlin, 1992, 15. Auflage, 123

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt

- meiner Freundin Tünde für ihr liebevolles und geduldiges Vertrauen
- meinen Eltern und meiner Großmutter für ihre finanzielle und sonstige Unterstützung
- Dr. Klaus Linde (München) für sein aussergewöhnliches und geduldiges Bemühen mich jederzeit in meinem Vorhaben zu unterstützen und mir den Rücken zu stärken. Seine Supervision, seine kritische Durchsicht des Manuskriptes und die konstruktive Auseinandersetzung mit ihm ebneten mir den Weg.
- Prof. Dr. Hans Förstl (München) für seine Förderung, Unterstützung und Supervision