

Nutzen – Risiko – Kosten:

Relationen der Phytotherapie am Beispiel von *Hypericum perforatum* im Vergleich zu synthetischen Antidepressiva

Volker Schulz

Einleitung

Die antidepressive Pharmakotherapie begann 1957 mit der Einführung der «trizyklischen» Verbindung Imipramin. Seither sind noch etwa 30 neue Wirkstoffe hinzugekommen. Für alle Antidepressiva zusammen genommen liegen heute weit mehr als 1000 kontrollierte Therapiestudien vor (Kirsch und Sapirstein, 1998). Deren Ergebnisse sind untereinander gut vergleichbar, da sich die klinische Prüfmethode über vier Jahrzehnte hinweg nicht grundlegend verändert hat. Die meisten Studien verwenden als entscheidende Größe die Hamilton-Depressionsskala (HAMD), die bereits 1960 publiziert wurde (Hamilton, 1960). Der Arzt nimmt anhand von 17 oder 21 typischen Merkmalen der Depression eine Einzel-Score-Bewertung vor, die zu einem Summen-Score zu addieren ist. Dieser Score erlaubt eine Graduierung der Schwere der Erkrankung. Der Behandlungserfolg kann am Grad der Rückbildung des Gesamt-Scores bewertet werden. Patienten, deren Gesamt-Scores sich im Verlauf um mindestens 50 Prozent bessern oder den Wert von 10 unterschreiten, gelten als «Responder».

Vergleichende Metaanalysen und neue Daten zur Wirksamkeit von *Hypericum*

39 kontrollierte Therapiestudien zum Nachweis der Wirksamkeit von *Hypericum*-Extrakten liegen gegenwärtig in publizierter Form vor. Die Mehrheit dieser Studien wurde auch bereits im Rahmen von Metaanalysen bewertet (Ernst, 1995; Kim, 1999; Whiskey, 2001; Linde 1996 und 2005). Eine relativ neue Metaanalyse, die auch Qualitätsbewertungen der Studien, Subgruppenanalysen sowie Prüfungen auf Publikationsbias mit einschließt, wurde 2004 von Röder et al. publiziert (Röder 2004). *Abbildung 1* zeigt als Auszug aus der letztgenannten Metaanalyse die

Darstellung der Response-Raten nach Hamilton bei 18 plazebokontrollierten Studien mit insgesamt 2129 Patienten (1086 *Hypericum*, 1043 Plazebo). Die mittlere Response betrug 53,3 Prozent für *Hypericum*-Extrakt und 32,7 Prozent für Plazebo; die Differenz war statistisch hochsignifikant ($p < 0,00001$).

Die Unterschiede waren bei zwölf Studien unter vorwiegendem Einschluss von Patienten mit leichten bis mittelschweren Depressionen (HAMD < 20) ausgeprägter (62% versus 30%) als bei sechs Studien mit Patienten vorwiegend mittelschwerer Symptomatik (44,8% versus 35%). Die Autorin kommt deshalb, übereinstimmend mit den bereits vorliegenden fünf Metaanalysen, zu dem Ergebnis, dass die Therapie mit *Hypericum*-Extrakt gegenüber derjenigen mit Plazebo statistisch hochsignifikant überlegen ist.

Abbildung 2 zeigt die Response-Raten bei 15 Studien mit insgesamt 2231 Patienten (1117 *Hypericum*, 1114 synthetische Antidepressiva) gegen Vergleichsstandards. Bei den letzteren handelte es sich um Fluoxetin (5 Studien), Imipramin (4 Studien), Sertralin (3 Studien), Amitriptylin (2 Studien) und Maprotilin (1 Studie).

Die mittleren Response-Raten betragen 53,2 Prozent für *Hypericum* und 51,3 Prozent für die fünf synthetischen Antidepressiva ($p = 0,30$). Die Subgruppenanalyse ergab bei sieben Studien mit leichten bis mittelschweren Depressionen Response-Raten von 59,5 Prozent versus 52,9 Prozent, bei acht Studien mit schwerer Symptomatik solche von 46,4 Prozent versus 49,4 Prozent, was darauf hindeutet, dass *Hypericum*-Extrakt bei leichten bis mittelschweren Depressionen tendenziell sogar eine bessere Wirksamkeit hat als die synthetischen Wirkstoffe. Zwischen den trizyklischen und den neueren (vorwiegend SSRI-) Antidepressiva ergaben sich gegenüber diesen Studien keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit.

Die Metaanalyse von Röder et al. (Röder 2004) weist somit nach, dass die Response-Raten im Mittel von 15 Studien zwischen *Hypericum*-Extrakt und fünf

wichtigen synthetischen Antidepressiva (Fluoxetin, Imipramin, Sertralin, Amitriptylin und Maprotilin) statistisch nicht zu unterscheiden waren. Die mittleren Response-Raten betragen 53,2 Prozent für *Hypericum* und 51,3 Prozent für die synthetischen Antidepressiva ($p = 0,30$). Die Subgruppenanalyse ergab bei leichten bis mittelschweren Depressionen sogar einen tendenziellen Vorteil für *Hypericum*.

Die Einschätzung, dass *Hypericum* bei leichten bis mittelschweren Depressionen vergleichbar wirksam ist wie wichtige synthetische Antidepressiva wurde in drei weiteren Metaanalysen (Ernst, 1995; Kim, 1999; Whiskey, 2001) ebenfalls geteilt. Lediglich Linde, Berner et al. (Linde, Berner et al. 2005) erhoben in ihrer letzten Metaanalyse die Forderung nach weiteren Studien mit schwereren Formen der Depression. Eine solche Studie wurde jedoch kurze Zeit später bereits von Szegedi et al., 2005 publiziert und die Äquivalenz von *Hypericum* und Paroxetin wie folgt nachgewiesen (Szegedi et al. 2005).

251 ambulante Patienten mit schweren Depressionen aus 21 Fachpraxen für Psychiatrie in Deutschland wurden in eine randomisierte Doppelblindstudie eingeschlossen. Der Hamilton-Depressionsscore (HAMD) auf der 17-Item-Skala musste mindestens 22 Punkte betragen. Nach einer «Run-In-Phase» von sieben Tagen wurde das Kollektiv randomisiert. Für die nachfolgenden sechs Wochen erhielten in Double-Dummy-Technik 125 Patienten den *Hypericum*-Extrakt (3 x 300 mg/Tag, bei Bedarf nach zwei Wochen Erhöhung auf 3 x 600 mg/Tag erlaubt) und 126 Patienten Paroxetin (20 mg/Tag; bei Bedarf nach zwei Wochen Erhöhung auf 40 mg/Tag erlaubt). Für die Intention-to-treat-Analyse verblieben in jeder der beiden Behandlungsgruppen 122 Patienten. Die mittleren initialen HAMD-Scores betragen in beiden Gruppen 25,5 Punkte. Der Score sank nach sechs Wochen um 14,4 Punkte (56,6%) unter *Hypericum* und um 11,4 Punkte (44,8%) unter Paroxetin. Die statistische Analyse ergab für die *Hypericum*-

Gruppe sowohl die Nichtunterlegenheit als auch die Überlegenheit gegenüber Paroxetin. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse betrug 0,035 Ereignisse pro Tag unter Hypericum und 0,060 unter Paroxetin.

In Verbindung mit den bereits vorliegenden 15 Vergleichsstudien mit synthetischen Antidepressiva sowie der nahezu identischen Relation der Wirksamkeiten unter Placebo und Verum bei 18 plazebokontrollierten Studien ist somit davon auszugehen, dass sich die Äquivalenz der Wirksamkeit bei leichten bis mittelschweren Depressionen auch auf Patienten mit schweren Depressionen übertragen lässt.

Therapieerfolge unter Placebo als Quelle von Fehlinterpretationen

Ausgeprägte Placeboeffekte sind kennzeichnend für viele klinische Prüfungen mit Antidepressiva. Die Quoten der «Responder» streuen nicht nur erheblich, sondern überlappen sich zwischen den einzelnen Studien auch mit den Erfolgsquoten unter Placebo. Dieses Phänomen betrifft gleichermassen alle bisher entwickelten Präparate, unabhängig von deren pflanzlicher oder synthetischer Herkunft.

Abbildung 3 zeigt dazu beispielhaft die Änderungen des HAMD im Laufe einer achtwöchigen Therapiestudie mit einem Johanniskraut-Extrakt (1050 mg/Tag) im Vergleich mit dem Standard-Antidepressivum Imipramin (100 mg/Tag) und Placebo (Philipp et al., 1999). 263 Patienten mit leichten bis mittelschweren depressiven Episoden nahmen teil. Der initiale HAMD-Score betrug in den drei Gruppen im Mittel 22,7. Die Besserungen bis zur achten Woche betrugen unter Johanniskraut -15,4; unter Imipramin -14,2 und unter Placebo -12,1. Die statistische Bewertung ergab eine signifikante Überlegenheit von Johanniskraut und Imipramin gegenüber Placebo. Die Darstellung macht aber auch deutlich, dass der Erfolg der antidepressiven Therapie massgeblich von der Anregung der psychischen Selbstheilungskräfte abhängt und damit nicht zuletzt auch vom Wirken der «Droge Arzt». Gegner der Phytotherapie benutzten dieses Ergebnis prompt, um die Studie und die gesamten weiteren Ergebnisse mit Hypericum in Misskredit zu bringen (Anonymus, 2000).

Die entscheidende Rolle des Arztes am Erfolg jeder antidepressiven Phar-

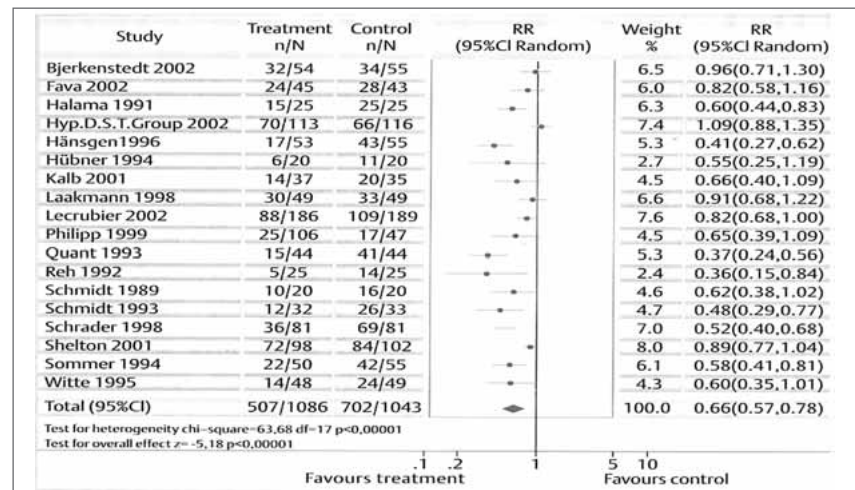


Abbildung 1: Metaanalyse von Röder 2004: Studien Hypericum versus Placebo

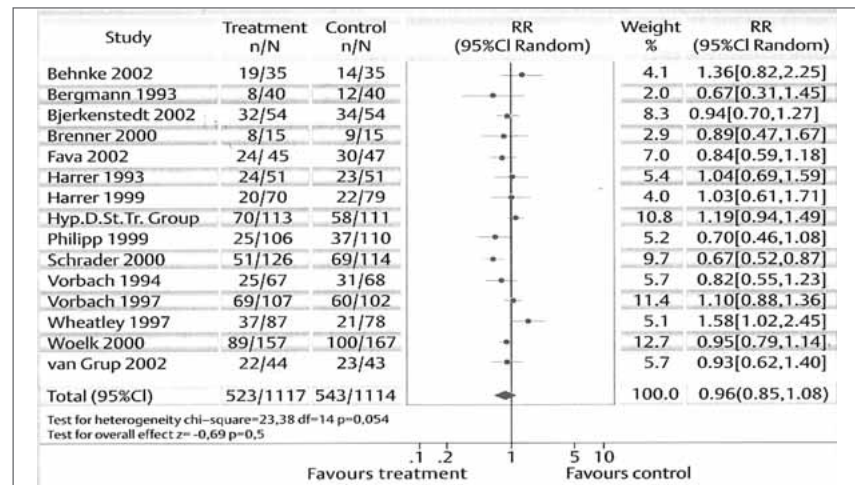


Abbildung 2: Metaanalyse von Röder 2004: Studien Hypericum versus synthetische Standard-Antidepressiva

makotherapie, wurde bei zahlreichen neueren Studien deutlich. Zur vergleichenden Prüfung der Wirksamkeit von zwei «modernen» synthetischen Antidepressiva wurde zum Beispiel in Norwegen eine Doppelblindstudie unter Praxisbedingungen durchgeführt: 61 Allgemeinärzte behandelten 372 depressive Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen. Die statistische Analyse zeigte 47 Prozent Responder unter Placebo verglichen mit 61 Prozent unter Sertralin und 54 Prozent unter Mianserin (Malt et al., 1999).

Die Agency for Health Care Policy and Research in den USA kam bei einer Metaanalyse von mehr als 80 Studien mit neueren Antidepressiva zu dem Ergebnis, dass die «Response»-Raten der Patienten im Mittel unter Placebo 32 Prozent und unter den Vera 50 Prozent betrugen (Mulrow et al., 1999). Eine entsprechende Berechnung ergab hier bei den 24 neueren Therapiestudien

mit Johanniskraut-Extrakten korrespondierende «Response»-Raten von 28 Prozent unter Placebo (Mittelwert aus 12 Kollektiven) und 55 Prozent unter Verum (Mittelwert aus 20 Kollektiven). Das heisst aber, dass bei der antidepressiven Pharmakotherapie insgesamt und ungeachtet der Herkunft der Wirkstoffe bis zu zwei Drittel der erzielbaren Behandlungserfolge den Selbstheilungskräften des Patienten beziehungsweise deren Förderung zum Beispiel durch den behandelnden Arzt zu verdanken sind, während nur ein kleinerer Teil der Effektstärke auf die pharmakodynamischen Wirkungen der Arzneistoffe zurückzuführen ist. Den Behandelnden und dem gesamten «therapeutischen Umfeld» kommt somit bei dieser Indikation die grössere Bedeutung zu als den Wirkstoffen selbst. Die Umsetzung dieses Erkenntnis in die Praxis wäre von erheblicher pharmakoökonomischer Bedeutung.

Häufigkeit von Nebenwirkungen als Massstab des Fortschritts

Abbildung 4 zeigt dazu, auf eine einfache Form gebracht, die Entwicklung der Antidepressiva seit den späten Fünfzigerjahren bis heute. Die Wirksamkeit, gemessen in der Regel als Response-Rate nach Hamilton, blieb im gesamten Zeitraum nahezu konstant und liegt bei optimaler Betrachtung bei etwa 50 bis 70 Prozent der behandelten Patienten. Bei den unerwünschten Wir-

kungen (UAW) wurde im gleichen Zeitraum die Häufigkeit von anfangs etwa 50 Prozent auf jetzt etwa 20 Prozent der Behandelten gesenkt. Für diesen im Vergleich mit den Johanniskraut-Extrakten (UAW-Quote: 1–3%) eher bescheidenen Erfolg mussten mehr als 30 neue synthetische Antidepressiva auf den Markt gebracht werden.

Zur Verträglichkeit von Hypericum liegt eine aktuelle Metaanalyse von 16 Anwendungsbeobachtungen (AWB), basierend auf insgesamt 34 804 Patienten vor (Linde und Knüppel, 2005).

Die Gesamthäufigkeiten unerwünschter Ereignisse (UAW) streuten bei den 16 Kollektiven zwischen 0 und 6 Prozent. In vier besonders gut strukturierten AWB mit insgesamt 14 245 Patienten wurden UAW-Raten von 0,1 bis 2,4 Prozent und Abbruchraten von 0,1 bis 0,9 Prozent der Patienten berichtet. Das ist mindestens 10-fach weniger als mit synthetischen Antidepressiva berichtet wurde. Die UAW waren in fast allen Fällen leichter und vorübergehender Art. Nicht ein einziger Suizidversuch unter Hypericum-Therapie wurde berichtet.

Unerwünschte Ereignisse traten mit Johanniskraut-Präparaten etwa 10- bis 30-fach seltener auf, als mit synthetischen Antidepressiva (Schulz, 2005). Unter den Spontanmeldungen an amtliche Register stehen Reaktionen der dem Licht exponierten Haut mit 1 Meldung auf etwa 300 000 Behandelte an erster Stelle. Untersuchungen an Probanden haben gezeigt, dass die Schwellendosis für ein erhöhtes Risiko der Photosensibilisierung bei etwa 2 bis 4 g/Tag eines handelsüblichen Extraktes (entsprechend etwa 5–10 mg des dafür ursächlichen Hypericins) liegt.

Pharmakokinetische Interaktionen können durch die Aktivierung bestimmter Transportproteine und Enzyme auftreten. Die Risiken für die Patienten gehen dabei jedoch nicht von Hypericum sondern von der Komedikation von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite aus. Wie alle Präparate in dieser Indikationsgruppe sollten Hypericum-Präparate nicht gleichzeitig mit anderen Antidepressiva eingenommen werden. Die Komedikation mit Antikoagulantien vom Cumarin-Typ sollte, sofern überhaupt erforderlich, nur unter engmaschiger Kontrolle der Gerinnungswerte durch den Arzt erfolgen. Die Komedikation mit Ciclosporin und Indinavir sowie weiteren Protease-Hemmstoffen in der Anti-HIV-Behandlung sollte ganz unterbleiben. Sehr zweifelhaft ist dagegen die mutmassliche Interaktion bei Komedikation von Hypericum-Präparaten und Kontrazeptiva (Mannel, 2004; Schulz und Johnne, 2005).

Markt und Meinungen im Wandel der letzten Jahre

Die Freiheit der Therapie wird zunehmend zu einer Frage der Ökonomie. Der Preis, der zum Beispiel weltweit für Entwicklung eines neuen synthetischen Antidepressivums zu zah-

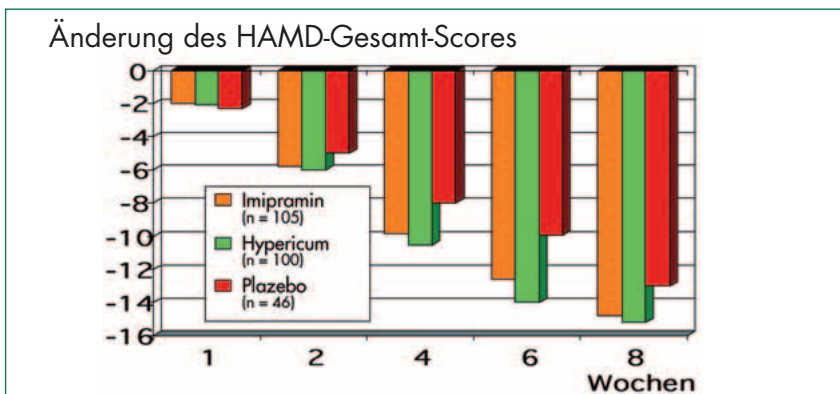


Abbildung 3: Abnahme des HAMD-Gesamt-Scores in der Studie von Philipp et al., 1999

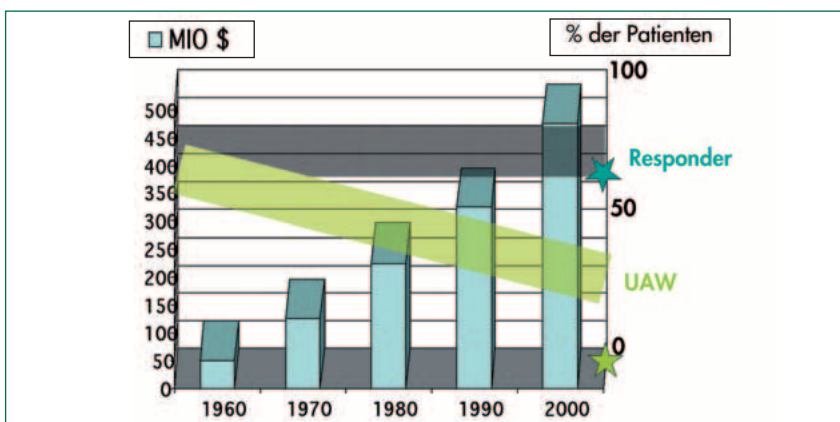


Abbildung 4: Entwicklung der Antidepressiva

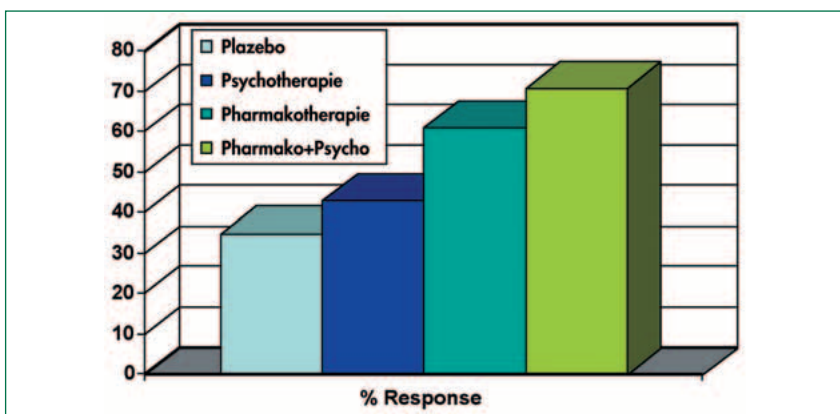


Abbildung 5: Vergleich Placebo – Psychotherapie – Pharmakotherapie + Psychotherapie bei der antidepressiven Pharmakotherapie (TADS-Team)

len war, hat sich von geschätzten 50 Millionen Euro zu Beginn der Sechzigerjahre auf nahezu 500 Millionen Euro heute in etwa verzehnfacht. Im Falle der Johanniskraut-Präparate dürften dagegen sämtliche Entwicklungskosten zusammen genommen den Sockelbetrag von 1960 noch unterschreiten! Das schlägt sich bei den Tagesbehandlungskosten nieder, die in Deutschland bei den Johanniskraut-Präparaten wie auch bei den alten, aber sehr nebenwirkungsreichen trizyklischen Antidepressiva, derzeit bei etwa 40 Cent, bei den neuen «SSRI»-Antidepressiva dagegen bei 1,5 Euro pro Tag liegen (Schwabe und Paffrath, 2002).

Die resultierenden Belastungen für die Krankenkassen sind keineswegs unbedeutend. Nach einer Studie von IMS DPM® wurden im Jahre 2004 in Deutschland zu Hersteller-Abgabepreisen 468 Millionen Euro für die Verordnung synthetischer Antidepressiva ausgegeben und damit mehr, als bis 2003 pro Jahr für sämtliche Phytopharmaka zusammengenommen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausgegeben wurde. 2004 gegenüber 2003 nahmen jedoch bei den teuren neueren Antidepressiva (SSRI/SNRI/NARI) der Absatz um 8 Prozent und die Kosten um 13 Prozent zu, während die Absatzmengen bei den preisgünstigen trizyklischen Antidepressiva um 11 Prozent und bei Hypericum-Präparaten sogar um 22 Prozent zurückgingen.

Diese Entwicklung ist umso erstaunlicher, als die Meinungen und Empfehlungen führender «Polit-Pharmakologen» zur antidepressiven Pharmakotherapie in den letzten Jahren erstaunlichen Wandlungen unterlagen. So wurden zum Beispiel in den Ausgaben 2000 und 2001 des in Deutschland sehr einflussreichen Arzneiverordnungsreports die jährlichen Verordnungsanstiege der neuen synthetischen Antidepressiva (+31% im Jahre 2000; +28% im Jahre 2001) noch als «Fortschritte der Arzneitherapie, die den Patienten zugute kommen» gefeiert, während es in der Auflage 2002 desselben Periodikums plötzlich hiess: «Breite Fortschritte in der Behandlung depressiver Patienten sind in den kommenden Jahren nicht mehr von neuen Substanzen zu erwarten ..., sondern von rationalen Kombinations- beziehungsweise Augmentationsstrategien» (Schwabe und Paffrath, 2000, 2001, 2002).

Zu der – dank der Therapiestudien mit Hypericum überhaupt erst in Gang gekommenen – Diskussion über die

Höhe des pharmakologisch begründeten Anteils an der Effektstärke der antidepressiven Arzneitherapie, mischten sich nach dem Jahre 2000 ausserdem noch Misstöne wegen unerwarteter Therapierisiken mit neuen synthetischen Antidepressiva (NN, 2003). Diese wurden in Deutschland zunächst als Propaganda abgetan. So veröffentlichte die Arzneikommission der Deutschen Ärzteschaft (AKDÄ) in ihrem Newsletter 44/2003 einen Beitrag mit dem bezeichnenden Titel: «Neuere Antidepressiva und Suizidalität – Risiko oder Panikmache?» Ein Jahr später (Newsletter 62 vom September 2004) informierte die AKDÄ nur noch nüchtern und sachlich: «Höchste Risikowarnstufe für Antidepressiva bei Kindern in den USA». Den polemischen Teil dazu übernahm dann das Polit-Pharmablatt «arznei-telegramm» in Heft 5/2005 mit dem reisserischen Leitartikel: «Antidepressiva: Lebensgefährliche Plazebos!» Um keine Missverständnisse aufkommen zu lassen, folgte in derselben Ausgabe auch sofort noch ein Beitrag mit dem Titel: «Johanniskraut: So gut oder schlecht wie konventionelle Antidepressiva» (Anonymus, 2005).

Konsequenzen für die ärztliche Praxis

Der zuletzt zitierte Leitartikel des «arznei-telegramm» 5/2005 endet mit dem Satz: «Trotz jahrelanger Anwendung sind weder Wirksamkeit noch Sicherheit der verfügbaren Antidepressiva ausreichend belegt.» Welche Konsequenzen soll der niedergelassene Arzt, in dessen Praxis im statistischen Mittel jeder zehnte Patient an depressiven Störungen leidet, daraus ziehen? Die Pharmakritiker lassen diese Frage aus schlechtem Grund offen. Denn die logische Quintessenz aus dem zitierten Schlusswort müsste ja wohl der vollständige Verzicht auf jegliche Arzneitherapie mit Antidepressiva sein. Dem Arzt bliebe dann, so er die Zeit dafür hätte, als einzige Alternative, die Patienten wieder allein mit Psychotherapie zu behandeln.

Wie aber steht es dort mit den Beweisen der Wirksamkeit? Die Datenlage im Sinne von Ergebnissen kontrollierter klinischer Studien zur Verhaltenstherapie bei Depressionen ist im Gegensatz zur Pharmakotherapie sehr spärlich. Das gilt auch für die Qualität solcher Studien, bei denen zum Beispiel eine Verblindung der Therapiegruppen so gut

wie unmöglich ist. Die Ergebnisse der wenigen aussagekräftigen Studien weisen jedoch in eine ganz andere Richtung, wie das folgende Beispiel zeigt:

In den USA wurden 2004 die Ergebnisse einer vergleichenden Studie zwischen antidepressiver Pharmako- und Psychotherapie publiziert. Aus aktuellem Anlass wurden in die Studie 439 depressive Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren eingeschlossen. In randomisierter Zuordnung wurden die Kollektive über einen Zeitraum von zwölf Wochen wie folgt vergleichend behandelt: entweder allein mit Plazebo oder allein mit Psychotherapie oder allein mit einem Antidepressivum oder synchron mit Antidepressivum und Psychotherapie. Das Ergebnis ist in *Abbildung 5* dargestellt. Die Rate der Responder betrug unter Plazebo 35 Prozent, unter Psychotherapie 43 Prozent, unter der antidepressiven Pharmakotherapie 61 Prozent und unter der Kombinations-therapie 71 Prozent der Behandelten (TADS-Team, 2004).

Dieses Resultat bestätigt, was jeder erfahrene Arzt längst aus eigener Praxis weiss: dass nämlich der optimale Behandlungserfolg nur gemeinsam mit guter ärztlicher Betreuung und antidepressiver Arznei zu erzielen ist. Insbesondere bei den – in der Praxis mehrheitlichen – leichten und mittelschweren depressiven Episoden ist dabei die Wahl des Wirkstoffes offenbar gar nicht von so herausragender Bedeutung. Entscheidende Merkmale sind vielmehr Verträglichkeit, Kosten und Akzeptanz des Arzneimittels durch den Patienten. Wie die Studien und Metaanalysen gezeigt haben, ist in dieser Indikation die Wirksamkeit von Hypericum mit derjenigen gängiger synthetischer Antidepressiva gleichwertig. Die Nebenwirkungen mit Hypericum sind jedoch gegenüber den Trizyklika etwa 20-fach und im Vergleich mit den neueren synthetischen Antidepressiva etwa 10-fach seltener. Die Tagesbehandlungskosten sind gegenüber den Trizyklika gleich, im Vergleich mit SSRI und anderen neuen Antidepressiva mehrfach niedriger. Hypericum in der Hand des Arztes ist somit in der Praxis die Therapie der Wahl vor allem für alle leichten und mittelschweren Formen der Depression. ■

Anschrift des Referenten:
Prof. Dr. med. Volker Schulz
Oranienburger Chaussee 25
D-13465 Berlin
E-Mail: v.schulz.berlin@t-online.de

20. Schweizerische Tagung für Phytotherapie, Baden, 22. September 2005

Literatur:

- Anonymus (2000): Nutzen und Risiken von Johanniskraut, *Arznei-telegramm* 31: 15.
- Anonymus (2005): Antidepressiva: Lebensgefährliche Placebos, *Arznei-telegramm* 36: 45–48.
- Ernst E. (1995): St. Johns wort, an antidepressant? A systematic, criteria-based review, *Phyto-med* 2: 67–71.
- Hamilton M. (1960): A rating scale for depression, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56–61.
- Kim H.L., Strelzer J., Goebert D. (1999): St. John's wort for depression – A meta-analysis of well-defined clinical trials, *J Nerv Ment Dis* 187: 532–9.
- Kirsch I., Sapirstein G. (1998): Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication, *Prevention & Treatment*, 1, Article 0002a. Available on the World Wide Web: <http://journals.apa.org/prevention/volume1/pre0010002a.html>.
- Linde K., Berner M., Egger M., Mulrow C. (2005): St John's wort for depression. Meta-analysis of randomized controlled trials, *Br J Psychiat* 186: 99–107.
- Linde K., Knüppel L. (2005): Large-scale observational studies of hypericum extracts in patients with depressive disorders – a systematic review, *Phytomedicine* 12: 148–157.
- Linde K., Ramirez G., Mulrow C.D., Pauls M., Weidenhammer W., Melchart D. (1996): St. John's wort for depression—an overview and meta-analysis of randomized clinical trials, *Br Med J* 313: 253–258.
- Malt U.F., Robak O.H., Madsbu H.P., Bakke O., Loeb M. (1999): The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP)-I: Randomised double blind study, *BMJ* 318: 1180–4.
- Mannel M. (2004): Drug interactions with St John's wort. Mechanisms and clinical implications, *Drug Safety* 27: 773–797.
- Mulrow C.D., Williams J.W., Trivendi M. (1999): Treatment of depression: newer pharmacotherapies, AHCPR publication no. 99-E014. <http://www.ahcpr.gov/clinic/deprsumm.htm>.
- NN (2003): SSRIs: Suicide risk and withdrawal. *Lancet* 2003: 361.
- Philipp M., Kohnen R., Hiller K.O. (1999): Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: Randomised multicentre study of treatment for eight weeks, *BMJ* 319: 1534–9.
- Röder C., Schaefer M., Leucht S. (2004): Meta-Analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St John's wort. *Fortschr Neurol Psychiat* 72: 330–43.
- Schulz V. (2005): Safety of St. John's Wort extract compared to synthetic antidepressants, *Phytomedicine* 2005, in press.
- Schulz V., John A. (2005): Side effects and drug interactions. In: Müller WE (ed) (2005) *Milestones in Drug Therapy: St. John's Wort and its active principles in depression and anxiety*, Birkhäuser-Verlag, Basel Boston Berlin, 145–160.
- Schwabe U., Paffrath D. (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport 2000*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp 1–4; 714–742.
- Schwabe U., Paffrath D. (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport 2001*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp 1–4; 754–767.
- Schwabe U., Paffrath D. (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport 2002*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp 1.18; 652–659.
- Szegedi A., Kohnen R., Dienel A., Kieser M. (2005): Hypericum extract WS(r) 5570 is effective in acute treatment of moderate to severe depression – a randomized, controlled, double-blind trial versus paroxetine, *BMJ* 330: 503–6.
- Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team (2004): Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression. TADS randomized controlled trial, *JAMA* 292: 807–820.
- Whiskey E., Werneke U., Taylor D. (2001): A systematic review and meta-analysis of Hypericum perforatum in depression: a comprehensive clinical review, *Int Clin Psychopharmacol* 16: 239–252.