

Silexan bei Angststörungen und verwandten Erkrankungen

Eine evidenzbasierte Übersicht

Siegfried Kasper, Wien, Walter E. Müller, Frankfurt, Markus Gastpar, Berlin, Hans-Peter Volz, Werneck, Erich Seifritz, Zürich, und Hans-Jürgen Möller, München

Zielsetzung: Wir geben eine Übersicht zu klinischen Studien zur anxiolytischen Wirksamkeit, Verträglichkeit, Anwendungssicherheit und Interaktionspotenzial von Silexan, einem oral verabreichten Lavendelöl-Präparat.

Methoden: Sieben Studien wurden berücksichtigt, darunter fünf therapeutische Studien mit einer Behandlungsdauer von sechs oder zehn Wochen.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen: Bei Patienten mit subsyndromaler Angst war die anxiolytische Wirkung von Silexan nach zwei, bei solchen mit generalisierter Angststörung (GAS) nach vier bis sechs Wochen gegenüber Placebo signifikant überlegen: Mit Silexan behandelte Patienten zeigten auf der Hamilton-Angst-Skala (HAMA) eine Abnahme des Gesamtscores um 9,9 bis 12,0 Punkte in Woche 6 und 12,8 bis 16,0 Punkte in Woche 10 (arithmetisches Mittel). Die Abnahmen des HAMA-Gesamtscores zwischen Baseline und Behandlungsende waren bei den mit Silexan behandelten Patienten vergleichbar mit Lorazepam in der Anfangsdosis und Paroxetin. Silexan hatte günstige Wirkungen auf typische Begleiterscheinungen von Angststörungen wie Schlafstörungen, somatische Beschwerden oder reduzierte Lebensqualität.

Abgesehen von milden gastrointestinalen Symptomen wies Silexan in diesen Studien bei Tagesdosen von 80 oder 160 mg keine spezifischen unerwünschten Wirkungen auf und verursachte weder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln noch Entzugssymptome.

Schlüsselwörter: Silexan, Lavendelöl, Angststörungen, Review, Wirksamkeit

Psychopharmakotherapie 2015;22:15–24.

Nach einer kürzlich publizierten Studie sind Angststörungen, Schlaflosigkeit und Depressionen mit 12-Monats-Prävalenzraten von 14%, 7% und 6,8% die drei häufigsten psychiatrischen Störungen in der Europäischen Union [39]. Damit sind Angststörungen die mit Abstand am weitesten verbreiteten psychiatrischen Erkrankungen in Westeuropa. Unter Berücksichtigung subsyndromaler Angststörungen, die einige, aber nicht alle Kriterien einer generalisierten Angststörung (GAS) nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) oder der International Classification of Diseases (ICD) erfüllen [37], übersteigt die Prävalenzrate pathologischer Angstsymptome vermutlich 20% [40]. Obwohl sie mit ähnlichen Funktionseinschrän-

kungen, Belastungen und Komorbiditätsrisiken einhergehen wie syndromale Angsterkrankungen [23, 25, 31], werden insbesondere subsyndromale Störungen in der klinischen Praxis nicht immer sicher erkannt. Es ist daher nicht weiter verwunderlich, dass mehr als die Hälfte der im Rahmen eines Gesundheits-Surveys befragten, von Angststörungen betroffenen Patienten hierfür keine adäquate Behandlung erhielten [1].

Neben den Benzodiazepinen, die jahrzehntelang als First-Line-Behandlung eingesetzt wurden, kommen bei der Pharmakotherapie von Angststörungen derzeit vor allem Antidepressiva (insbesondere die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI]), Buspiron, Propranolol (Off-Label-Use),

Hydroxyzin und Pregabalin zur Anwendung. Solche anxiolytisch wirksamen Arzneimittel weisen zwar gegenüber Benzodiazepinen, zu deren Nebenwirkungen Sedierung, Aufmerksamkeits-

O. Univ. Prof. Dr. med. Dr. h. c. Siegfried Kasper, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich, E-Mail: sci-biolpsy@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler, Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Frankfurt
Prof. Dr. med. Markus Gastpar, Fliedner Klinik, Berlin

Prof. Dr. med. Hans-Peter Volz, Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin, Schloss Werneck, Werneck

Prof. Dr. med. Erich Seifritz, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Zürich, Schweiz

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität, München

probleme, Amnesie, Depression, Delir, Abhängigkeit und Entzugssyndrom gehören [24, 26], häufig günstigere Nebenwirkungsprofile auf, können aber immer noch störende unerwünschte Wirkungen verursachen, die grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen. Erwartete Unverträglichkeitsreaktionen dürften wiederum dazu beitragen, dass Angststörungen häufig nicht adäquat behandelt werden. Ein gut verträgliches, anxiolytisch wirksames Arzneimittel könnte hier Vorbehalte zerstreuen und so die Bedingungen für eine bessere Behandlungskzeptanz und Compliance schaffen. Lavendel (*Lavandula angustifolia*) ist seit Jahrhunderten als Arzneipflanze bekannt und weist unter anderem anxiolytische und beruhigende Eigenschaften auf [7], die eine Untersuchung seiner Wirksamkeit als Anxiolytikum rechtfertigen. Das aus den Blüten der Pflanze durch Wasserdampfdestillation gewonnene Lavendelöl ist ein komplexes Vielstoffgemisch, in dem bislang mehr als 160 verschiedene Substanzen identifiziert werden konnten. Die anxiolytischen Eigenschaften der Substanz werden auf verschiedene Inhaltsstoffe zurückgeführt, darunter Linalool und Linalylacetat [34]. Am Menschen wurde die Wirkung des ätherischen Öls besonders als Ganzes untersucht [7]. Die Eignung von Lavendelölen für die Herstellung von Arzneimitteln, und damit auch Qualität und Marktwert, werden maßgeblich von ihrem Linalylacetat-Gehalt bestimmt. Während sich Öle aus *Lavandula angustifolia* mit hohem Ester-Gehalt zur Herstellung von Prä-

paraten mit pharmazeutischer Qualität eignen, stehen Öle von geringerer Qualität sowie aus anderen Lavendel-Subspezies gewonnene Öle für andere Anwendungen zur Verfügung, beispielsweise zur Herstellung von Duftstoffen, Parfums und Körperpflegeprodukten. Die auf dem Markt befindlichen Lavendelöle unterscheiden sich somit erheblich bezüglich Qualität und Herstellungskosten. Es ist daher nicht weiter verwunderlich, dass Binder und Kollegen in neun von 22 in Apotheken und beim Einzelhandel bezogenen Lavendelöl-Produkten von angeblicher pharmazeutischer Qualität Verunreinigungen durch die Beimischung von Lavandinöl oder synthetischen Substanzen fanden [4]. Silexan¹ ist ein Präparat aus *Lavandula angustifolia* zur oralen Anwendung, das in Deutschland als Arzneimittel zur Behandlung von Unruhezuständen bei ängstlicher Verstimmung zugelassen ist. Es ist ein patentierter Wirkstoff, der ein durch Dampfdestillation aus Blüten von *Lavandula angustifolia* gewonnenes ätherisches Öl enthält und in allen Qualitätsparametern den Vorgaben der Monographie Lavendelöl aus dem europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) entspricht (**Abb. 1**). In einer tierexperimentellen Studie konnten Schuwald und Kollegen [33] keine Affinität von Silexan zu den bekannten Zielmolekülen (Targets) anderer anxiolytisch wirksamer Substanzen wie Noradrenalin-, Serotonin-, Dopamin- oder GABA_A-Rezeptor bzw. -Transporter sowie zur Monoaminoxidase A (MAO-A) feststellen. Dagegen zeigte sich unter Silexan eine dem Ef-

fekt von Pregabalin ähnliche Blockade spannungsabhängiger L-Typ-Calciumkanäle (VOCC) in Synaptosomen, primären hippocampalen Neuronen und stabil überexprimierenden Zelllinien, jedoch ohne die für Pregabalin typische primäre Bindung an P/Q-Typ-VOCC. Angststörungen werden pathophysiologisch mit einer übersteigerten, situativ inadäquaten Stressantwort des Zentralnervensystems unter Beteiligung des Hippocampus in Verbindung gebracht. Die Hemmung der VOCC erklärt somit die anxiolytische Wirkung von Silexan. Eine zusätzliche Beteiligung des Serotonin-1A-Rezeptors, dem eine wesentliche Rolle in der Angstentstehung und Verarbeitung zukommt, wurde vor Kurzem in einer Positronen-Emissions-Tomographie-Studie an gesunden Kontrollen gezeigt [2]. Diese Übersicht ist eine erweiterte Fassung eines bereits in englischer Sprache publizierten Reviews [15] und fasst die Hauptergebnisse klinischer Prüfungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Silexan bei Angststörungen und verwandten Erkrankungen zusammen und informiert zusätzlich über bislang mit dem Präparat durchgeführte Arzneimittel-Interaktionsstudien sowie über eine Untersuchung darüber, ob Absetzeffekte auftreten.

Methoden

Studien und Patienten

Unsere Übersicht umfasst alle klinischen Prüfungen mit Silexan, die bis Anfang 2014 publiziert wurden. Insgesamt wurden sieben Studien einbezogen.

Die Bewertung der Wirksamkeit von Silexan bei Angststörungen und verwandten Erkrankungen basiert hauptsächlich auf vier doppelblinden, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien der klinischen Phase III: Studie A [20] untersuchte die Wirksamkeit des pflanzlichen Arzneimittels im Vergleich zu Placebo bei Patienten, die an einer

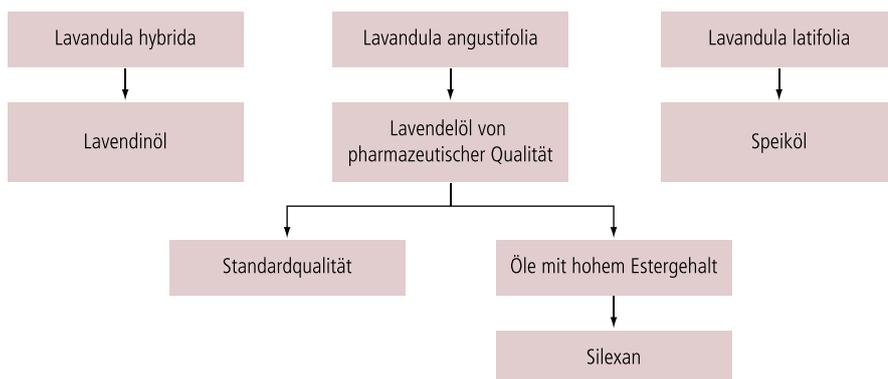


Abb. 1. Lavendelöle von pharmazeutischer und nicht-pharmazeutischer Qualität

Silexan[®] (WS[®] 1265) ist der Wirkstoff von Lasea[®], Hersteller: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe

Tab. 1. Hauptmerkmale der Studien zur therapeutischen Wirksamkeit

Parameter	Studie A (Kasper et al. [20])	Studie B (Kasper et al. [19])	Studie C (Woelk und Schläfke [41])	Studie D (Kasper et al. [16])	Studie E (Uehleke et al. [36])
Design-Merkmale	Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie	Doppelblinde, double-dummy, randomisierte, Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie	Doppelblinde, double-dummy, randomisierte, Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie	Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie	Offene, nicht-vergleichende, monozentrische Pilotstudie
Diagnose für Einschluss	Nicht näher bezeichnete Angststörung (DSM-IV 300.00; ICD-10 F41.8)	Generalisierte Angststörungen (DSM-5 300.02)	Generalisierte Angststörungen (DSM-IV 300.02)	Unruhezustände und Agitiertheit (ICD-10 R45.1)	Neurasthenie (ICD-10 F48.0), posttraumatische Belastungsstörung (F43.1), oder Somatisierungsstörungen (F45.0, F45.1)
Interventionen, Anzahl der Patienten im Wirksamkeitskollektiv	1 × 80 mg/Tag Silexan (n = 107) oder Placebo (n = 109), 10 Wochen	1 × 80 mg/Tag Silexan (n = 135) oder 1 × 160 mg/Tag Silexan (n = 121) oder 1 × 20 mg/Tag Paroxetin (n = 132) oder Placebo (n = 135), 10 Wochen	1 × 80 mg/Tag Silexan (n = 40) oder 1 × 0,5 mg/Tag Lorazepam (n = 37), 6 Wochen	1 × 80 mg/Tag Silexan (n = 86) oder Placebo (n = 84), 10 Wochen	1 × 80 mg/Tag Silexan (n = 50), 6 Wochen
Primäre Wirksamkeitsparameter	HAMA; PSQI	HAMA	HAMA	HAMA; PSQI	State Check; STAI; Schlafstagebuch; SCL-90-R; SF-36
Sekundäre Wirksamkeitsparameter	SAS; SF-36; CGI	CAS; HAMD; CGI Item 1; SDS; SF-36	SAS; Schlafstagebuch; SF-36; CGI	SAS; State Check; CGI	

CAS: Covi Anxiety Scale; CGI: Clinical Global Impressions; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Depression Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; SAS: Zung Self-rating Anxiety Scale; SCL-90-R: SCL-90-R-Symptom-Checklist; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36: SF-36 Health Survey Questionnaire; STAI: State-Trait Anxiety Inventory

subsyndromalen Angststörung litten (klassifiziert als „anxiety disorder not otherwise specified“ gemäß DSM-IV-Kriterien). Die an Patienten mit generalisierten Angststörungen (GAS) durchgeführten Studien B und C verglichen Silexan mit Placebo und dem SSRI Paroxetin [19] bzw. mit dem Benzodiazepin Lorazepam [41]. Die Teilnehmer der Placebo-kontrollierten Studie D mit subsyndromaler Angststörung litten unter Unruhezuständen und Agitiertheit [16]. Darüber hinaus waren aus der mit einem offenen, unkontrollierten Design durchgeführten Phase-II-Studie E [36] erste Hinweise auf eine Wirksamkeit von Silexan bei Neurasthenie, posttraumatischer Belastungsstörung und Somatisierungsstörungen ableitbar. Die Hauptmerkmale der Studien A bis E sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Zwei weitere Studien, F und G, wurden in unseren Review aufgenommen, um zusätzliche Erkenntnisse über die Sicherheit und Verträglichkeit von Silexan zu gewinnen (**Tab. 2**): Es handelte sich um monozentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Cross-over-Studien mit gesunden Probanden, in denen untersucht wurde, ob

ein Einfluss von Silexan auf die humane Cytochrom-P450(CYP)-Aktivität (Studie F [9, 17]) und auf die kontrazeptive Wirkung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums mit den Wirkstoffen Ethinylestradiol und Levonorgestrel (Studie G [17]) besteht. Der Bewertung der Anwendungssicherheit diente auch eine im Rahmen von Studie B an einem Subset der teilnehmenden Patienten durchgeführte Untersuchung auf Absetzeffekte [19, 21].

Interventionen

In den therapeutischen Studien A bis E betrug die Dauer der Behandlung mit Silexan sechs oder zehn Wochen, als Tagesdosis wurden 80 mg oder 160 mg verwendet. Die Referenzsubstanzen Paroxetin (Studie B) und Lorazepam (Studie C) wurden in Dosierungen von 20 mg bzw. 0,5 mg eingesetzt.

Zielparameter

In den Studien A bis D war die Änderung des Gesamtscores auf der Hamilton-Angst-Skala (HAMA) [11] zwischen Beginn und Ende der randomisierten Behandlung als primärer Wirksamkeits-Zielparameter präspe-

zifiziert. Die Fremdbeurteilung des Angstniveaus mithilfe der HAMA durch die Prüfer wurde in den Studien A, C und D durch die Zung-Self-Rating-Angstskala (SAS) [42] und in Studie B durch die vom Prüfer beurteilte Covi-Angstskala (CAS) [8] ergänzt. In Studie E diente das State-Trait-Angstinventar (STAI) [22] zur Selbstbeurteilung des Angstniveaus. Die Schlafqualität wurde entweder durch den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [6], der in den Studien A und D als zweiter primärer Wirksamkeitsparameter diente, oder mittels eines Schlafstagebuchs bewertet (Studien C und E). Zu den weiteren Wirksamkeitsendpunkten, die in vier dieser fünf Studien verwendet wurden, zählten der SF-36-Gesundheitsfragebogen [38], der ein breites Spektrum allgemeiner Gesundheitskonzepte mit Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Lebensqualität abdeckt (körperliche und soziale Funktionsfähigkeit; körperliche und emotionale Rollenfunktion; körperliche Schmerzen; psychisches Wohlbefinden; Vitalität; allgemeine Gesundheitswahrnehmung), und die Clinical Global Impressions Ska-

Tab. 2. Hauptmerkmale der Studien zur Untersuchung von Sicherheitsparametern

	Studie F (Doroshenko et al. [9])	Studie G (Kasper und Dienel [17])	Studie B (Kasper et al. [21])
Bewertung von ...	Arzneimittelwechselwirkungen	Interaktion mit oraler Kontrazeption	Absetzsymptome
Design-Merkmale	Monozentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Cross-over-Studie	Monozentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Cross-over-Studie	Doppelblinde, double-dummy, randomisierte, referenzkontrollierte multizentrische Studie
Teilnehmer	Gesunde männliche oder weibliche Teilnehmer	Gesunde weibliche Teilnehmer	Patienten mit generalisierten Angststörungen (DSM-IV 300.02)
Interventionen, Anzahl der Testpersonen für Sicherheitsbeurteilung	1 × 160 mg/Tag Silexan oder Placebo für 10 Tage, 21 Tage Auswaschen (n = 16)	1 × 160 mg/Tag Silexan oder Placebo für 28 Tage (n = 24) Orale Kontrazeption: 0,15 mg Levonorgestrel + 0,03 mg Ethinylestradiol/Tag	2 × 80 mg/Tag Silexan (n = 97), 1 × 80 mg/Tag Silexan (n = 115) oder Placebo (n = 105), 10 Wochen
Maßgebliche Sicherheitsendpunkte	Testsubstrate: CYP1A2: Coffein (150 mg), CYP2C9: Tolbutamid (125 mg), CYP2C19: Omeprazol (20 mg), CYP2D6: Dextromethorphan (30 mg), CYP3A4: Midazolam (2 mg) AUC ₀₋₁ im Plasma; Genotypisierung für CYP2C19 und CYP2D6	Ethinylestradiol- und Levonorgestrel-Pharmakokinetik (Tag 1, 28), Follikelgröße (Tag 7, 14, 21, 28), Plasmakonzentration von Progesteron, Estradiol (Tag 7, 14, 21, 28) und Geschlechtshormon-bindendem Globulin (SHBG) (Tag 21); Hoogland-Score	Physician Withdrawal Checklist (PWC-20) angewandt bei Behandlungsende und eine Woche danach

la (CGI) [27], ein vom Untersucher abgegebenes Globalurteil zum Schweregrad der psychiatrischen Erkrankung sowie zu dessen Veränderung gegenüber der Baseline. Weitere Wirksamkeitsmaße in Studie B waren die Hamilton-Depressions-Skala (HAMD [10]) und die Sheehan Disability Scale (SDS) [35]. Das in den Studien D und E benutzte State-Check-Inventar ist eine unveröffentlichte Zusammenstellung von Ein-Item-Maßen, die den Schweregrad und das Ausmaß der Änderung einiger Leitsymptome von Angsterkrankungen erfassten. Wegen des explorativen Konzepts von Studie E erfolgte bei diesem Projekt keine Unterscheidung zwischen primären und sekundären Zielparametern.

In allen Studien wurden Verträglichkeit und Sicherheit hauptsächlich durch die Kontrolle unerwünschter Ereignisse bewertet. Arzneimittelwechselwirkungen von Silexan wurden in den Studien F und G durch Überwachung der pharmakokinetischen Parameter mehrerer Testsubstrate (Studie F) oder von Ethinylestradiol und Levonorgestrel

(Studie G) erfasst. In Studie G wurde der Ovulationsstatus der Probandinnen anhand des Hoogland-Scores [12] beurteilt. Die Erfassung möglicher Absetzsymptome erfolgte in Studie E mithilfe der Physician Withdrawal Checklist (PWC-20) [32], welche ursprünglich zur Erfassung Benzodiazepin-artiger Entzugssymptome durch Anxiolytika entwickelt wurde und die am Ende des 10-wöchigen randomisierten Behandlungszeitraums sowie eine Woche danach zum Einsatz kam.

Ethikvotum

Alle in dieser Übersicht enthaltenen Studien wurden unter Beachtung der Grundsätze des Good Clinical Practice und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Prüfpläne und deren vorgelegte Anhänge wurden durch die zuständigen unabhängigen Ethikkommissionen positiv bewertet.

Statistik

Die Studien A, B und D wurden durchgeführt, um die Überlegenheit der anxiolytischen Wirksamkeit von Sile-

xan gegenüber Placebo nachzuweisen. Bei Studie C handelte es sich dagegen um eine Proof-of-Concept-Studie zum Vergleich der Wirkungen von Silexan und Lorazepam. Studie E war eine explorative Studie, in der kein primärer Endpunkt präspezifiziert war. Die Ergebnisse für die Baseline-Daten, die Veränderungen gegenüber Baseline sowie die Responder-Raten wurden aus den angegebenen Primärpublikationen übernommen, soweit vorhanden. Fehlende Wirksamkeitsdaten wurden in allen Studien durch Mitführen des letzten gültigen Werts (LOCF, Last observation carried forward) ersetzt. In allen Studien basierte die primäre Auswertung der Wirksamkeitsparameter auf dem Full Analysis Set.

In Responder-Analysen wurden Patienten mit einer Abnahme des HAMA-Gesamtscores zwischen Baseline und Behandlungsende um mindestens 50% des Baseline-Werts als Responder betrachtet (in Studie A mussten Responder eine 50%ige Reduktion des HAMA-Gesamtscores oder des PSQI-Gesamtscores aufweisen).

Ergebnisse

Studienteilnehmer

Tabelle 3 zeigt die Baseline-Charakteristika der Patienten der Wirksamkeitskollektive von Studien A bis E. In Studie E litten 57,5% der 47 Teilnehmer an Neurasthenie, 63,8% hatten eine posttraumatische Belastungsstörung und 19,1% eine Somatisierungsstörung (Mehrfachnennungen waren möglich). In den Studien A bis D bestanden an der Baseline bezüglich grundlegender demographischer Merkmale und Wirksamkeitszielparameter lediglich geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Teilnehmer der Interaktionsstudie F waren 16 gesunde Probanden, von denen je acht weiblich und männlich waren. An der Kontrazeptiva-Interaktionsstudie G nahmen 24 Frauen im gebärfähigen Alter teil. In Studie E diente die erste Bewertung der PWC-20, die bei Behandlungsende durchgeführt wurde, als Baseline für die Erfassung

Tab. 3. Studien A–E: Baseline-Charakteristika (Full Analysis Set; Patienten [%] oder arithmetisches Mittel ± Standardabweichung)

Studie	A		B		Paroxe- tin	C		D		E	
	Silexan	Placebo	Silexan 160 mg/ Tag	Silexan 80 mg/ Tag		Placebo	Silexan	Loraze- pam	Silexan	Placebo	Silexan
N	104	108	121	135	132	135	40	37	86	84	47
Geschlecht: weibliche Patienten	76 (73,1%)	83 (76,9%)	89 (73,6%)	95 (70,4%)	102 (77,3%)	99 (73,3%)	33 (82,5%)	26 (70,3%)	62 (72,1%)	60 (71,4%)	39 (83,0%)
Alter (Jahre)	46 ± 11	47 ± 11	47,1 ± 11,8	45,7 ± 11,5	45,8 ± 12,4	44,6 ± 12,3	49 ± 11	46 ± 13	48 ± 11	47 ± 13	52 ± 9
HAMA- Gesamtscore	26,8 ± 5,4	27,1 ± 5,3	26,0 ± 4,5	25,8 ± 4,8	25,8 ± 4,9	25,1 ± 4,7	24,9 ± 3,7	24,7 ± 3,7	25,5 ± 6,0	26,5 ± 6,1	n/d
PSQI- Gesamtscore	12,3 ± 2,9	12,6 ± 3,0	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	12,2 ± 2,5	12,7 ± 2,8	n/d
Zung SAS- Gesamtscore	60,1 ± 9,9	61,1 ± 10,1	n/d	n/d	n/d	n/d	61,4 ± 6,6	61,5 ± 5,5	54,5 ± 12,3	55,9 ± 10,3	n/d
SF-36 psychi- sche Gesundheit	32,3 ± 17,4	32,6 ± 21,2	31,4 ± 17,1	35,4 ± 18,5	33,8 ± 19,4	36,7 ± 18,1	39,9 ± 15,9	36,5 ± 13,0	n/d	n/d	39,0 ± 15,5
CGI Item 1 – deutlich oder schwer krank	62 (59,6%)	73 (67,6%)	4,6 ± 0,7	4,7 ± 0,6	4,6 ± 0,6	4,6 ± 0,6	20 (50,0%)	19 (51,4%)	49 (57,0%)	46 (54,8%)	n/d
STAI, State Anxiety	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	46,2 ± 10,8
STAI, Trait Anxiety	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	53,9 ± 7,8

Abkürzungen siehe Tab. 1; n/d: nicht durchgeführt

von Absetzsymptomen. Die mittleren PWC-20-Gesamtscores (\pm SD) waren $6,7 \pm 9,7$ Punkte für Silexan 160 mg/Tag, $7,5 \pm 7,4$ Punkte für Silexan 80 mg/Tag, und $11,4 \pm 10,8$ Punkte in der Placebo-Gruppe. Die Autoren der Primärpublikation führten die Unterschiede zwischen Silexan und Placebo bei Baseline auf die Tatsache zurück, dass die PWC-20 Symptome wie Angst, Nervosität und Unruhezustände oder Agitiertheit mit einschließt, die einerseits als Absetzsymptome auftreten können, die andererseits aber auch als Teil der Grunderkrankung anzusehen sind und während der doppelblinden Behandlung unter Silexan stärker reduziert wurden als in der Placebo-Gruppe.

Wirksamkeit

Ein ausführlicher Review der Wirksamkeitsdaten der Studien A sowie C bis E wurde bereits von Kasper vorgelegt [20]. **Tabelle 4** zeigt die Hauptergebnisse für die Wirksamkeits-Zielparame-ter, einschließlich der erst kürzlich publizierten Studie B [19].

In Studie A (subsyndromale Angststörungen) war die anxiolytische Wirkung

der Behandlung mit Silexan derjenigen mit Placebo signifikant überlegen. Dies galt sowohl für die Fremdbeurteilung durch den Prüfer mittels HAMA als auch für die Selbstbeurteilung der Patienten (Zung SAS). In der HAMA waren signifikante Unterschiede bereits nach zwei Wochen sichtbar und setzten sich bei allen späteren Visiten nach vier, sechs, acht und zehn Wochen fort (die SAS wurde an der Baseline sowie nach zehn Wochen durchgeführt). Bei Patienten mit syndromaler GAS (Studie B) waren signifikante Unterschiede zu Placebo nach vier (160 mg/Tag) bzw. nach sechs Wochen nachweisbar (80 mg/Tag) und setzten sich bis Woche 10 fort. Diese Ergebnisse werden von denjenigen der CAS-Angstskala gestützt. In der ebenfalls an GAS-Patienten durchgeführten Studie C war unter Silexan und Lorazepam sowohl im Prüferurteil als auch in der Selbstbeurteilung eine vergleichbare Abnahme der Angstsymptomatik in vergleichbarer Größenordnung zu beobachten. Beim Vergleich der in **Tabelle 4** dargestellten HAMA-Veränderungen ist zu beachten, dass die Behandlungszeit in den Studi-

en A, B und D jeweils zehn, in Studie C jedoch nur sechs Wochen betrug: Nach sechs Wochen lag der mittlere Rückgang des HAMA-Gesamtscores bei den mit Silexan behandelten Patienten in Studie A bei $12,0 \pm 7,2$ Punkten, in Studie B bei $9,9 \pm 7,9$ (80 mg/Tag) bzw. bei $10,6 \pm 7,8$ Punkten (160 mg/Tag) und in Studie C bei $11,3 \pm 6,7$ Punkten und war damit über die Studien hinweg weitgehend vergleichbar. Auch in Studie D nahmen die mit der HAMA erfassten Angstsymptome von Patienten, bei denen Unruhe und Agitiertheit im Vordergrund ihrer Symptomatik standen, unter Behandlung mit Silexan signifikant stärker ab als in der Placebo-Gruppe. Signifikante Vorteile für Silexan gegenüber Placebo ergaben sich in den Studien A, B und D auch bei den Responder-Raten am Ende der 10-wöchigen Behandlungsphase. In Studie C wurden nach 6-wöchiger Behandlung Responder-Raten von 52,5% und 40,5% für Silexan bzw. Lorazepam bestimmt (Unterschied zugunsten von Silexan: 12,0 Prozentpunkte; 90%-Konfidenzintervall [KI]: $-6,6; 30,5$). In Studie E, in die keine Kontrollgruppe einbezogen

Tab. 4. Studien A – E: Zielparameter – Veränderungen zwischen Baseline und Behandlungsende (Full Analysis Set; arithmetisches Mittel ± Standardabweichung bzw. adjustierte Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervall oder Patienten [%]; Last Observation Carried Forward)

Studie	A			B			C			D			E		
	Silexan	Placebo	Silexan 160 mg/Tag	Silexan 160 mg/Tag	Silexan 80 mg/Tag	Paroxetin	Placebo	Silexan	Lorazepam	Silexan	Placebo	Silexan	Placebo	Silexan	
N	104	108	121	135	135	132	135	40	37	86	84	86	84	47	
HAMA-Gesamtscore [#]	-16,0 ± 8,3 *	-9,5 ± 9,1	-14,1 ± 9,3 *	-12,8 ± 8,7 *	-11,3 ± 8,0	-11,3 ± 8,0	-9,5 ± 9,0	-11,3 ± 6,7	-11,6 ± 6,6	-12,0 ± 7,8 * [§]	-9,3 ± 7,8 [§]	-12,0 ± 7,8 * [§]	-9,3 ± 7,8 [§]	n/d	
Responder	76,9 % *	49,1 %	60,3 % *	51,9 % *	43,2 %	43,2 %	37,8 %	52,5 %	40,5 %	48,8 % *	33,3 %	48,8 % *	33,3 %	n/d	
HAMA ≥ 50%-Reduktion															
PSQI-Gesamtscore [#]	-5,5 ± 4,4 *	-3,8 ± 4,1	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	-4,8 ± 4,0	-4,3 ± 4,5	-4,8 ± 4,0	-4,3 ± 4,5	n/d	
Zung SAS-Gesamtscore [#]	-15,6 ± 11,4 *	-11,1 ± 12,2	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	-14,8 ± 11,4	-14,4 ± 8,5	-11,2 ± 10,1	-9,3 ± 10,4	-11,2 ± 10,1	-9,3 ± 10,4	n/d	
SF-36 körperliche Gesundheit [§]	20,5 ± 22,6 *	10,8 ± 19,8	19,0 ± 22,0 *	13,4 ± 19,9	13,1 ± 19,5	13,1 ± 19,5	9,2 ± 18,1	12,5 ± 17,4	16,9 ± 18,0	n/d	n/d	n/d	n/d	8,3 ± 16,6	
SF-36 psychische Gesundheit [§]	32,5 ± 24,1 *	19,8 ± 22,4	28,2 ± 26,8 *	22,3 ± 24,5 *	22,5 ± 22,8 *	22,5 ± 22,8 *	14,4 ± 23,5	21,2 ± 18,6	24,3 ± 18,7	n/d	n/d	n/d	n/d	18,8 ± 22,3	
CGI Item 1 – überhaupt nicht krank/Borderline psychisch krank	51 (49,0 %) *	21 (19,4 %)	-1,8 ± 1,5 *	-1,5 ± 1,3 *	-1,3 ± 1,3	-1,3 ± 1,3	-1,0 ± 1,3	3 (7,5 %)	3 (8,1 %)	17 (19,8 %)	12 (14,3 %)	17 (19,8 %)	12 (14,3 %)	n/d	
CGI Item 2 – deutliche/mäßige Verbesserung	77 (74,0 %) *	44 (40,7 %)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	28 (70,0 %)	19 (51,4 %)	45 (52,3 %) *	27 (32,1 %)	45 (52,3 %) *	27 (32,1 %)	n/d	
STAI, State Anxiety [#]	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	-4,5 ± 10,7	
STAI, Trait Anxiety [#]	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	-7,4 ± 8,9	
CAS-Gesamtscore [#]	n/d	n/d	-5,2 ± 3,1 *	-4,4 ± 2,9 *	-4,0 ± 2,7	-4,0 ± 2,7	-3,5 ± 2,8	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	
HAMD-Gesamtscore [#]	n/d	n/d	-5,2 ± 4,8 *	-4,1 ± 5,0 *	-3,9 ± 4,1 *	-3,9 ± 4,1 *	-2,8 ± 4,7	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	
SDS Global Impairment [#]	n/d	n/d	-8,5 ± 8,9 *	-7,1 ± 8,1 *	-7,2 ± 7,4 *	-7,2 ± 7,4 *	-5,0 ± 7,4	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	

Abkürzungen siehe Tab. 1; n/d: nicht durchgeführt;

[#] Negative Differenzen zeigen Verbesserungen;[§] Positive Differenzen zeigen Verbesserungen;

* Differenz zu Placebo; p < 0,05 (CGI: p-Wert für ursprüngliche, un kategorisierte Verteilung);

[§] Adjustierte Werte aus einer Kovarianzanalyse mit dem Baseline-Wert als Kovariable

wurde, lag die mittlere relative Abnahme der Angst-Scores im STAI nach sechs Wochen Behandlung mit Silexan gegenüber der Baseline bei 9,7% für die Zustandsangst (State Anxiety) und bei 13,7% für die Angst als Persönlichkeitsmerkmal (Trait Anxiety; Veränderung gegenüber Baseline, beide Subscores: $p < 0,01$).

Die Wirkung der Behandlungen auf Schlaf und Unruhezustände wurde, je nach Studie, anhand des PSQI, des State-Check-Inventars, oder mithilfe der Angaben im Schlaftagebuch bewertet. Nach dem PSQI war Silexan gegenüber Placebo bezüglich der Verbesserung der Schlafqualität von Patienten in Studie A signifikant überlegen, zeigte aber lediglich geringe Vorteile bei Patienten der Studie D. Die Bewertung der Schlafqualität in den Studien C und E basierte auf einem von den Patienten täglich geführten Schlaftagebuch. In Studie E nahm die Schlaf-Gesamtzeit über die Studiendauer hinweg gegenüber Baseline zu ($p = 0,08$), während sich die Zeit, die die Patienten im Bett verbrachten, im selben Zeitraum nur geringfügig änderte. Die Studie zeigte außerdem Verbesserungen bezüglich Aufwachfrequenz und -dauer ($p < 0,01$), Schlafeffizienz ($p = 0,04$), morgendlicher Müdigkeit ($p = 0,01$) und Stimmung ($p = 0,06$). In Studie C wurden ähnliche Verbesserungen der Messgrößen des Schlaftagebuchs beobachtet, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Silexan und Lorazepam zeigten. In Studie D fühlten sich 86,1% der 86 Patienten in der Silexan-Gruppe und 90,5% der 84 Patienten in der Placebo-Gruppe bei Baseline häufig oder immer unruhig. Bis zum Ende der randomisierten Behandlung in Woche 10 verringerten sich diese Raten auf 28,0% für Silexan und auf 41,7% für Placebo (Gruppenunterschied: $p < 0,01$).

In Studie B zeigten sich nach zehn Wochen anhand der Veränderungen des HAMD-Gesamtscores in beiden Silexan-Gruppen signifikant deutlichere Verbesserungen der depressiven Begleitsymptomatik als unter Placebo.

Bei Patienten mit subsyndromaler Angst (Studie A) verminderte Silexan laut SF-36 die krankheitsbedingten Einschränkungen von Alltagsaktivitäten, wobei signifikante Unterschiede gegenüber Placebo sowohl im psychischen als auch im physischen Bereich beobachtet wurden. Signifikante Vorteile für das Lavendelöl in vergleichbarer Größenordnung ergaben sich in beiden Bereichen auch bei den GAS-Patienten in Studie B. In der Studie C, die ebenfalls Patienten mit GAS einschloss, waren die Verbesserungen in den SF-36-Subskalen gegenüber Baseline sowohl unter Silexan als auch unter Lorazepam insgesamt weniger ausgeprägt, jedoch ist auch hier wieder die unterschiedliche Behandlungsdauer (Studien A und B: 10 Wochen; Studie C: 6 Wochen) zu berücksichtigen.

Vorteile für Silexan gegenüber Placebo zeigten sich auch in den Items des CGI, mit denen die psychische Gesundheit der Patienten vom Untersucher global beurteilt wurde: So war der Anteil der Patienten, die am Behandlungsende mithilfe von CGI-Item 1 (Schweregrad) als gar nicht krank, bzw. als nur grenzwertig krank beurteilt wurden, in den Studien A und D deutlich höher, bzw. nahm der Punktwert von Item 1 unter Silexan signifikant stärker ab als unter Placebo (Studie B). Ebenso war in den Studien A und D der Anteil der Patienten, deren psychischer Zustand sich gemäß Item 2 (Zustandsänderung) gegenüber der Baseline etwas oder deutlich verbessert hatte, unter Silexan größer als in der Placebo-Gruppe, mit Raten-Differenzen von 33% bzw. 20%. In Studie C war der Anteil der Patienten mit etwas oder deutlich verbessertem Zustand unter Silexan-Behandlung um 19% höher als unter Lorazepam-Behandlung.

Arzneimittel-Interaktionsstudien

Studie F untersuchte, ob Silexan die Aktivität der wichtigsten Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) beeinflusst. Zur Beurteilung des Interaktionspotenzials wurde das Ausmaß der Exposition mit einer Testsubstanz bei gleichzeitiger Einnahme von Silexan, geschätzt

durch die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-t}), zu derjenigen unter gleichzeitiger Placebo-Einnahme ins Verhältnis gesetzt. Die Silexan/Placebo-Quotienten für AUC_{0-t} waren für alle untersuchten Cytochrom-P450-Enzyme nahe bei Eins. Die wiederholte Silexan-Gabe verursachte keine klinisch relevanten inhibitorischen oder induzierenden Wirkungen auf CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4.

In Studie G wurde für das Verhältnis der Flächen unter den Konzentrations-Zeit-Verläufen und für das Verhältnis der maximalen Konzentrationen (C_{max}) von Ethinylestradiol und Levonorgestrel während der gleichzeitigen Gabe von Silexan oder Placebo ein Äquivalenzbereich von 0,80 bis 1,25 zugrunde gelegt, um zu untersuchen, ob ein Interaktionspotenzial vorliegt. Das 90%-Konfidenzintervall für den Quotienten zwischen Silexan und Placebo lag für beide Sexualhormone sowohl für die AUC_{0-t} als auch für C_{max} innerhalb des Äquivalenzbereichs. Die Untersuchungsergebnisse werden durch die Ergebnisse für das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) gestützt, das jeweils am Tag 21 eines Behandlungszyklus gemessen wurde (Mittelwert \pm SD: $113,5 \pm 40,8$ bzw. $112,7 \pm 40,0$ nmol/l bei gleichzeitiger Gabe von Silexan oder Placebo). Ein Hoogland-Score von ≥ 3 Punkten (als Hinweis auf erhöhte Eierstockaktivität) und eine Follikelgröße von > 13 mm wurden bei einer Teilnehmerin während des Zyklus mit Koadministration von Placebo beobachtet und bei keiner der Teilnehmerinnen während der Behandlung mit Silexan.

Sicherheit und Verträglichkeit

In den Placebo-kontrollierten, 10-wöchigen Studien A, B und D lag der Anteil der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen unter Silexan bei 36,4%, 25,0% (160 mg/Tag Silexan) bzw. 34,8% (80 mg/Tag Silexan) sowie bei 33,7%, verglichen mit 32,1%, 30,9% und 35,7% in der Placebo-Gruppe. Zudem berichteten in

Studie B 40,8% der Patienten über unerwünschte Ereignisse während der Behandlung mit Paroxetin. In Studie C waren die Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen unter Silexan oder Lorazepam vergleichbar (50,0% bzw. 48,6%).

Die einzigen unerwünschten Ereignisse, die unter Silexan deutlich häufiger als unter Placebo oder Lorazepam vorkamen, waren Aufstoßen (Silexan: Studie A 3,7%, Studie B 80 mg/Tag 3,0%, Studie B 160 mg/Tag 3,9%, Studie C 7,5%, Studie D 7,0%, Studie E 16,0%; Placebo 0,0%; Paroxetin 0,0%; Lorazepam 0,0%) und zum Teil dyspeptische Beschwerden (Silexan: Studie A 4,7%, Studie B 80 mg/Tag 1,5%, Studie B 160 mg/Tag 0,0%, Studie C 5,0%, Studie D 0,0%, Studie E 0,0%; Placebo 1,2%; Paroxetin 0,0%; Lorazepam 0,0%). Für gastrointestinale Ereignisse insgesamt ergab sich in Studie B eine Risikodifferenz gegenüber Placebo von +4,5% (95%-KI: -2,9%; +12,0%) für Silexan 80 mg/Tag, von +4,4% (-3,0%; +12,1%) für Silexan 160 mg/Tag und von +8,0% (+0,2%; +15,9%) für Paroxetin. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in den an gesunden Probanden durchgeführten Studien F und G waren leichte gastrointestinale Beschwerden, hauptsächlich Aufstoßen.

In den Placebo-kontrollierten Studien A, B und D war der Anteil der mit Silexan oder Placebo behandelten Patienten, die unerwünschte Symptome wie Müdigkeit oder Lethargie berichteten, stets niedriger als 1%, während solche Ereignisse in 16,2% der Patienten beobachtet wurden, die Lorazepam in Studie C erhielten (Risikodifferenz für Studie C: 16,2% zugunsten von Silexan; 95%-KI: 4%; 31,1%).

In Studie B wurde der PWC-20-Fragebogen zu den Absetzsymptomen erstmalig am Ende des 10-wöchigen, randomisierten Behandlungszeitraums und dann ein zweites Mal nach Ablauf einer Woche ausgefüllt, um zu untersuchen, ob sich Absetzsymptome entwickeln. Wie schon weiter oben erwähnt, zeigten sich bereits für Woche 10 deutliche Behandlungsgruppenunterschie-

Tab. 5. Studie E: Physician Withdrawal Checklist (PWC-20) – Gesamtscore und Anzahl von Symptomen mit einem Wert >0 (arithmetisches Mittel ± Standardabweichung)

		Placebo (n = 105)	Silexan 80 mg/Tag (n = 115)	Silexan 160 mg/Tag (n = 97)
Gesamtscore	Woche 10	11,4 ± 10,8	7,5 ± 7,4	6,7 ± 9,7
	Differenz Woche 11 – Woche 10 [#]	-0,2 ± 4,2	-0,2 ± 3,8	-0,7 ± 4,9
Anzahl von Symptomen	Woche 10	7,6 ± 5,6	5,6 ± 4,3	4,7 ± 5,2
	Differenz Woche 11 – Woche 10 [#]	-0,3 ± 2,5	-0,4 ± 2,6	-0,3 ± 2,8

[#] Negative Differenzen zeigen Verbesserungen

de (Tab. 5), die darauf zurückzuführen waren, dass einige der von der Skala erfassten Symptome einerseits als Absetzsymptome, andererseits aber auch als Teil der Grunderkrankung auftreten können, die während der doppelblinden Behandlung unter Silexan stärker reduziert wurden als unter Placebo. Zwischen Woche 10 und 11 zeigte sich sowohl unter Silexan als auch unter Placebo eine Abnahme der Anzahl und der Intensität möglicher mit dem Absetzen der Medikation im Zusammenhang stehender Symptome, die unter den beiden Silexan-Dosierungen und unter Placebo vergleichbar ausgeprägt waren. Hinweise auf Absetzsymptome unter Silexan ergaben sich somit nicht.

Schlussfolgerungen

In einer kürzlich vorgelegten Arbeit präsentierten Perry und Kollegen [29] eine Übersicht über randomisierte Studien, die die Wirksamkeit bzw. die Wirkung verschiedener Lavendelpräparate mit unterschiedlichen Darreichungsformen und Applikationswegen bei der Reduktion von Ängsten und Stress untersuchten. Von den 15 Studien, die die Auswahlkriterien der Autoren erfüllten, wurden 13 wegen methodischer Mängel kritisiert, die die Interpretierbarkeit der Daten hinsichtlich einer anxiolytischen Wirkung von Lavendelzubereitungen einschränkten. Lediglich die beiden von Kasper und Kollegen [20] (Studie A) und von Woelk und Schläfke [41] (Studie C) publizierten Arbeiten erhielten einen Score von vier Punkten auf der fünfstufigen Jadad-Skala [14]. Perry und Kollegen folgerten, dass die Hinweise auf eine anxiolytische Wirkung oral verabreichter

Lavendelzubereitungen vielversprechend sind und durch weitere Studien mit geeigneter Methodik Bestätigung finden sollten. Die verbliebenen fünf in unsere Übersicht zu Silexan einbezogenen Prüfungen waren von Perry und Kollegen, die Lavendelpräparate im Allgemeinen und nicht speziell Silexan bewerteten, nicht berücksichtigt worden, weil die Einschlussdiagnose nicht Angststörungen, sondern eine andere, verwandte Erkrankung war und die Studie nicht randomisiert und kontrolliert war (Studie E), nicht die anxiolytische Wirkung des Arzneimittels untersuchte (Studien F und G) oder weil sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht in einem Peer-Review-Journal publiziert worden war (Studien B, D, F und G).

Wir stimmen mit Perry und Kollegen darin überein, dass die von Kasper und Kollegen [20] (Studie A) und Woelk und Schläfke [41] (Studie C) berichteten Studien eine vielversprechende anxiolytische Wirkung von Silexan in der zugelassenen Dosis von 80 mg/Tag bei Patienten mit subsyndromaler Angststörung oder syndromaler GAS zeigen, auch wenn die für Lorazepam in Studie C verwendete Dosis von 0,5 mg, was der zugelassenen Anfangsdosis entspricht, möglicherweise nicht für alle Patienten die optimale Dosis darstellte. Inzwischen werden diese Befunde auch noch von der Arbeit von Kasper und Kollegen [19] (Studie B) gestützt, in der die anxiolytische Wirksamkeit von 80 und 160 mg/Tag Silexan bei der syndromalen GAS konfirmatorisch nachgewiesen werden konnte. Alle drei Studien belegen die klinisch bedeutsame, studienübergreifend gut vergleichbare anxiolytische Wirksamkeit, wobei ein Wirkungseintritt bereits nach zwei-

wöchiger Behandlung (subsyndromale Angst) bzw. nach vier bis sechs Wochen (syndromale GAS) gezeigt wurde, ebenso wie einen günstigen Einfluss auf die allgemeine psychische und körperliche Gesundheit und somit letztendlich auch auf die Lebensqualität. Studie A weist auch eine günstige Wirkung von Silexan auf Schlafstörungen nach, die der Wirkung von Placebo signifikant überlegen war und offenbar sekundär durch die Verbesserung von Unruhe und Ängstlichkeit zustande kommt (in Studie B wurden Schlafstörungen nicht untersucht).

Die Studien zu Unruhezuständen/Agitiertheit [16] (Studie D) sowie in den Indikationen Neurasthenie, posttraumatischer Belastungsstörung und Somatisierungsstörungen [36] (Studie E), die in unsere Übersicht mit aufgenommen wurden, zeigen ergänzend, dass Silexan auch eine relevante therapeutische Wirkung auf wichtige Komorbiditäten von Angststörungen besitzt, ebenso wie auch bei Erkrankungen, bei denen Komorbiditätsfaktoren wie Unruhe eher im Vordergrund stehen als übermäßige Sorgen oder ängstliche Stimmung. Darüber hinaus zeigte Silexan bei Angstpatienten auch eine ausgeprägte Wirkung gegen depressive Symptome [18, 19].

Synthetische Anxiolytika, insbesondere Benzodiazepine, können mit unerwünschten sedierenden oder suchterzeugenden Wirkungen und mit Absetzeffekten verbunden sein [5, 13, 28, 30]. Unser Review zeigt, dass bei mit Silexan behandelten Patienten, im Gegensatz zur Behandlung mit Lorazepam, keine sedierenden Effekte zu beobachten waren, die wichtige Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Bedienen von Maschinen oder die Teilnahme am Straßenverkehr beeinträchtigen können. Trotzdem zeigte sich unter Silexan eine synthetischen Anxiolytika vergleichbare Linderung von Ängsten und sekundär auch Schlafbeschwerden. Nach einer Behandlungsdauer von bis zu zehn Wochen wurden unter Silexan auch keine Sucht- oder Entzugssymptome beobachtet. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Arzneimittel oh-

ne die Notwendigkeit einer Titration ad hoc abgesetzt werden kann.

Die in unserem Review erfassten Wechselwirkungsstudien zeigen, dass Silexan weder ein Inhibitor noch ein Induktor der zur Metabolisierung einer Vielzahl der am Markt befindlichen Arzneimittel relevanten Cytochrom-P450-Enzyme ist und dass daher mit solchen Medikamenten keine Interaktionen zu erwarten sind. Silexan beeinflusst die Plasmakonzentrationen eines Kontrazeptivums auf der Basis von Ethinylestradiol oder Levonogestrel nicht – ein klinisch hoch relevanter Befund, da es sich bei der Mehrzahl der Angstpatienten um Frauen im gebärfähigen Alter handelt [3].

Zusammenfassend zeigen die betrachteten Studien, dass das orale Lavendelölpräparat Silexan bei Patienten mit subsyndromalen Angststörungen und bei syndromaler GAS gegenüber Placebo überlegen und ebenso wirksam wie Lorazepam in der Anfangsdosis oder Paroxetin war. Die Ergebnisse weisen auch auf eine günstige Beeinflussung von Begleitsymptomen wie Unruhezuständen, Depressionen, Schlafstörungen und somatischen Beschwerden hin, ebenso wie auf positive Effekte auf Allgemeinzustand und Lebensqualität. Bei Tagesdosen von 80 und 160 mg traten unter Silexan, abgesehen von leichten gastrointestinalen Symptomen wie Aufstoßen, keine spezifischen unerwünschten Wirkungen auf und es ergaben sich auch keine Hinweise auf Arzneimittelinteraktionen oder Absetzeffekte.

Interessenkonflikterklärung

SK hat Forschungsunterstützung erhalten von Eli Lilly, Lundbeck A/S, Bristol-Myers Squibb, Servier, Sepracor, GlaxoSmithKline, Organon, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG sowie Beraterhonorare von AstraZeneca, Austrian Sick Found, Bristol-Myers Squibb, German Research Foundation (DFG), GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Lundbeck A/S, Pfizer, Organon, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Sepracor, Janssen und Novartis und Vortragshonorare von AstraZeneca, Eli Lilly, Lundbeck A/S, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Servier, Sepracor and Janssen.

WEM hat Vortrags- und Beraterhonorare von Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co KG (Karlsruhe) und Lundbeck (Hamburg) erhalten sowie For-

schungsunterstützung von Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co KG (Karlsruhe).

MG hat Beraterhonorare von Servier Deutschland und Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG erhalten.

HPV hat Vortrags- und Beraterhonorare von Lundbeck, Astra-Zeneca, Pfizer, Otsuka, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Lichtwer Pharma, Steigerwald, Lilly, Janssen-Cilag, Bristol-Myers-Squibb, Servier, Spitzner, Trommsdorff und neuraxpharm erhalten sowie sonstige finanzielle Interessen (Aktien, Patente, usw.) an Novartis.

ES hat Vortrags- und Beraterhonorare von Lundbeck, Astra-Zeneca, Pfizer, Otsuka, Opopharma, Schwabe, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Vifor und Takeda erhalten sowie Forschungs- und weitere finanzielle Unterstützung von Lundbeck, Astra-Zeneca, MSD, Servier, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Vifor und Takeda.

HJM hat von Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen, Lundbeck, Pfizer, Schwabe, Servier, Otsuka und Takeda Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten oder Forschungsgelder erhalten und war Präsident oder Vorstandsmitglied der CINP, ECNP, WFSBP und EPA und Vorsitzender der WPA-Sektion zur Pharmakopsychiatrie.

Silexan for anxiety disorders and related conditions: an evidence based review

Objective: We review clinical trials investigating the anxiolytic efficacy and tolerability of Silexan, an orally administered lavender oil preparation, as well as its safety and potential for drug interactions.

Methods: Seven trials were included. Five therapeutic trials had a treatment duration of 6 or 10 weeks.

Results and Conclusions: In patients with subsyndromal anxiety the anxiolytic effect of Silexan was significantly superior to that of placebo after two weeks, and in generalised anxiety disorder (GAD) after four to six weeks. Patients treated with Silexan showed Hamilton Anxiety Scale (HAMA) total score decreases between 9.9 and 12.0 points at week 6 and between 12.8 and 16.0 points at week 10 (mean). In patients treated with Silexan HAMA total score reductions between baseline and end of treatment were comparable to lorazepam in its starting dose and Paroxetine in patients with GAD. Silexan had beneficial effects on typical related conditions of anxiety disorders, e. g. disturbed sleep, somatic complaints or decreased quality of life.

Except from mild gastrointestinal symptoms the drug was devoid of specific adverse effects in these trials and did not cause drug interactions or withdrawal symptoms at daily doses of 80 or 160 mg.

Key words: Silexan, lavender oil, anxiety disorder, review, efficacy

Literatur

1. Andrews G, Carter GL. What people say about their general practitioners' treatment of anxiety and depression. *Med J Aust* 2001;175(Suppl):S48–51.
2. Baldinger P, Kranz GS, Haeusler D, Savli M, et al. Regional differences in SERT oc-

- cupancy after acute and prolonged SSRI intake investigated by brain PET. *Neuroimage* 2014;88:252–62.
3. Bekker MH, van Mens-Verhulst J. Anxiety disorders: sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment. *Gend Med* 2007;4(Suppl B):S178–93.
 4. Binder G, König WA. Ätherische Öle – Untersuchung zur Deklaration und Qualität ausgewählter Präparate. *Dtsch Apo Ztg* 2000;140:55–62.
 5. Buffett-Jerrott SE, Stewart SH. Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Des* 2002;8:45–58.
 6. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213.
 7. Cavanagh HM, Wilkinson JM. Biological activities of lavender essential oil. *Phytother Res* 2002;16:301–8.
 8. Covi L, Rickels K, Lipman RS, McNair DM, et al. Effects of psychotropic agents on primary depression. *Psychopharmacol Bull* 1981;17:100–3.
 9. Doroshenko O, Rokitta D, Zadoyan G, Klement S, et al. Drug cocktail interaction study on the effect of the orally administered lavender oil preparation silexan on cytochrome P450 enzymes in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2013;41:987–93.
 10. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278–96.
 11. Hamilton M. Hamilton Anxiety Scale (HAMA). In: Guy W, editor *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, Md.: U.S. National Institute of Health, Psychopharmacology Research Branch, 1976:193–7.
 12. Hoogland HJ, Skouby SO. Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives. *Contraception* 1993;47:583–90.
 13. Iguchi MY, Handelsman L, Bickel WK, Griffiths RR. Benzodiazepine and sedative use/abuse by methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend* 1993;32:257–66.
 14. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1–12.
 15. Kasper S. An orally administered lavender oil preparation (Silexan) for anxiety disorder and related conditions: an evidence based review. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2013;17(Suppl 1):15–22.
 16. Kasper S, Anghelescu I, Dienel A. Wirksamkeit von Silexan (WS® 1265) bei Patienten mit Unruhezuständen und Schlafstörungen. *Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)*, Berlin, 2010.
 17. Kasper S, Dienel A. Effekte von Silexan® auf die humane Cytochrome P450 Aktivität und die kontrazeptive Wirksamkeit bei Kombination mit oralen Kontrazeptiva. *Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)*, Berlin, 2011.
 18. Kasper S, Dienel A. Silexan (WS® 1265) vermindert begleitende depressive Symptome bei Patienten mit Angststörungen. *Z Psychother* 2013;34:V01.
 19. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder – a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:859–69.
 20. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, et al. Silexan, an orally administered Lavandula oil preparation, is effective in the treatment of “subsyndromal” anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:277–87.
 21. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, et al. Keine Entzugssymptome nach Absetzen von Silexan®. *Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)*, Berlin, 2011.
 22. Kendall PC, Finch AJ, Jr., Auerbach SM, Hooke JF, et al. The State-Trait Anxiety Inventory: a systematic evaluation. *J Consult Clin Psychol* 1976;44:406–12.
 23. Kessler RC, Brandenburg N, Lane M, Roy-Byrne P, et al. Rethinking the duration requirement for generalized anxiety disorder: evidence from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med* 2005;35:1073–82.
 24. Lader MH. Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified? *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9(Suppl 6):S399–405.
 25. Lewinsohn PM, Shankman SA, Gau JM, Klein DN. The prevalence and co-morbidity of subthreshold psychiatric conditions. *Psychol Med* 2004;34:613–22.
 26. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines – side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician* 2000;61:2121–8.
 27. National Institute of Mental Health. 028 CGI. Clinical Global Impressions. In: Guy W, Bonato RR (editors). *Manual for the EDCEU Assessment Battery*. Chevy Chase, Md.: U.S. National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, 1976:12–6.
 28. Onyett SR. The benzodiazepine withdrawal syndrome and its management. *J R Coll General Pract* 1989;39:160–3.
 29. Perry R, Terry R, Watson LK, Ernst E. Is lavender an anxiolytic drug? A systematic review of randomised clinical trials. *Phytomedicine* 2012;19:825–35.
 30. Petursson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction* 1994;89:1455–9.
 31. Pincus HA, Davis WW, McQueen LE. “Subthreshold” mental disorders. A review and synthesis of studies on minor depression and other ‘brand names’. *Br J Psychiatry* 1999;174:288–96.
 32. Rickels K, Garcia-Espana F, Mandos LA, Case GW. Physician Withdrawal Checklist (PWC-20). *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:447–51.
 33. Schuwald AM, Nöldner M, Wilmes T, Klugbauer N, et al. Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels. *PLoS One* 2013;8:e59998.
 34. Setzer WN. Essential oils and anxiolytic aromatherapy. *Nat Prod Communications* 2009;4:1305–16.
 35. Sheehan DV. The diagnosis and drug treatment of anxiety disorders. *Pro Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983;7:599–603.
 36. Uehleke B, Schaper S, Dienel A, Schläfke S, et al. Phase II trial on the effects of Silexan in patients with neurasthenia, post-traumatic stress disorder or somatization disorder. *Phytomedicine* 2012;19:665–71.
 37. Volz HP, Gastpar M, Kasper S, Möller HJ, et al. Subsyndromale Angststörungen: Definition, Messparameter, Epidemiologie. *Journal für Neurologie, Neuropsychiatrie und Psychiatrie* 2011;12:162–7.
 38. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473–83.
 39. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:655–79.
 40. Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, et al. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 8):24–34.
 41. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine* 2010;17:94–9.
 42. Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971;12:371–9.