Lasea®

Produktmonographie

SCHWABE

Inhalt

1. Lasea® – Auf einen Blick 4

2. Zusammenfassung 6

3. Unruhe und ängstliche Verstimmung 8

3.1 Häufigkeit psychischer Störungen 8

3.2 Volkswirtschaftliche Bedeutung 8

3.3 Auslöser übersteigerter Sorgen 10

3.4 Symptomatik 11

3.5 Folgeerkrankungen und komorbide Symptomatik 11

4. Behandlungsoptionen 12

4.1 Anforderungen an die Pharmakotherapie 12

5. Lasea® – Der pflanzliche Ruhestifter 13

5.1 Lavendel – Arzneistoff mit langer Tradition 13

5.2 Der Wirkstoff von Lasea® – ein spezielles Lavendelöl (Silexan®) 14

5.3 Phytochemische Zusammensetzung von Silexan® 14

5.4 Das pharmazeutische Produkt Lasea® 15

6. Pharmakologische Eigenschaften von Lasea® ... 16

6.1 Präklinische Studien 16

6.2 Wirkmechanismus 17

7. Pharmakokinetik 19

7.1 Bioverfügbarkeit 19

7.2 Zerebrale Bioverfügbarkeit 19

7.3 Wirkeintritt 19

8. Klinische Wirksamkeit 20

8.1 Zusammenfassung 20

8.2 Messmethoden 20

8.3 Überblick über die klinischen Studien 22

8.4 Klinische Studien im Detail 24

9. Arzneimittelsicherheit 40

9.1 Zusammenfassung 40

9.2 Überblick über die Sicherheitsstudien 40

9.3 Sicherheitsstudien im Detail 42

10. Häufig gestellte Fragen (FAQ) 53

11. Literaturverzeichnis 56

12. Pflichttext 59

Abkürzungen

ARCI Addiction Research Center Inventory

AUC Area under the curve

C_{max} Maximale Plasmakonzentration

CGI Clinical Global Impressions

CYP Cytochrom P450

D-S Depression Scale

DSM-V Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition)

GABA Gamma-Aminobuttersäure

HADS Hospital Anxiety and Depression Scale

HAMA Hamilton Anxiety Rating Scale

ICD-10 International Statistical Classification of Diseases (10th revision)

MADRS Montgomery Åsberg Depression Rating Scale

PET Positronen-Emissions-Tomografie

Ph. Eur. Pharmacopoea Europaea

PSQI Pittsburgh Sleep Quality Index

PSWQ-PW Penn State Worry Questionnaire Past Week

PWC-20 Physician Withdrawal Checklist (20 items)

qEEG quantitative Elektroenzephalografie

SAS Zung Self-Rating Anxiety Scale

SCL-90-R Symptom Checklist-90-Revised

SDLP Standard Deviation of the Lane Position (Fahrspurabweichung)

SDS Sheehan Disability Scale

SF-36 36-Item Short Form Health Survey

SSRI Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

STAI State-Trait Anxiety Inventory

SUE Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

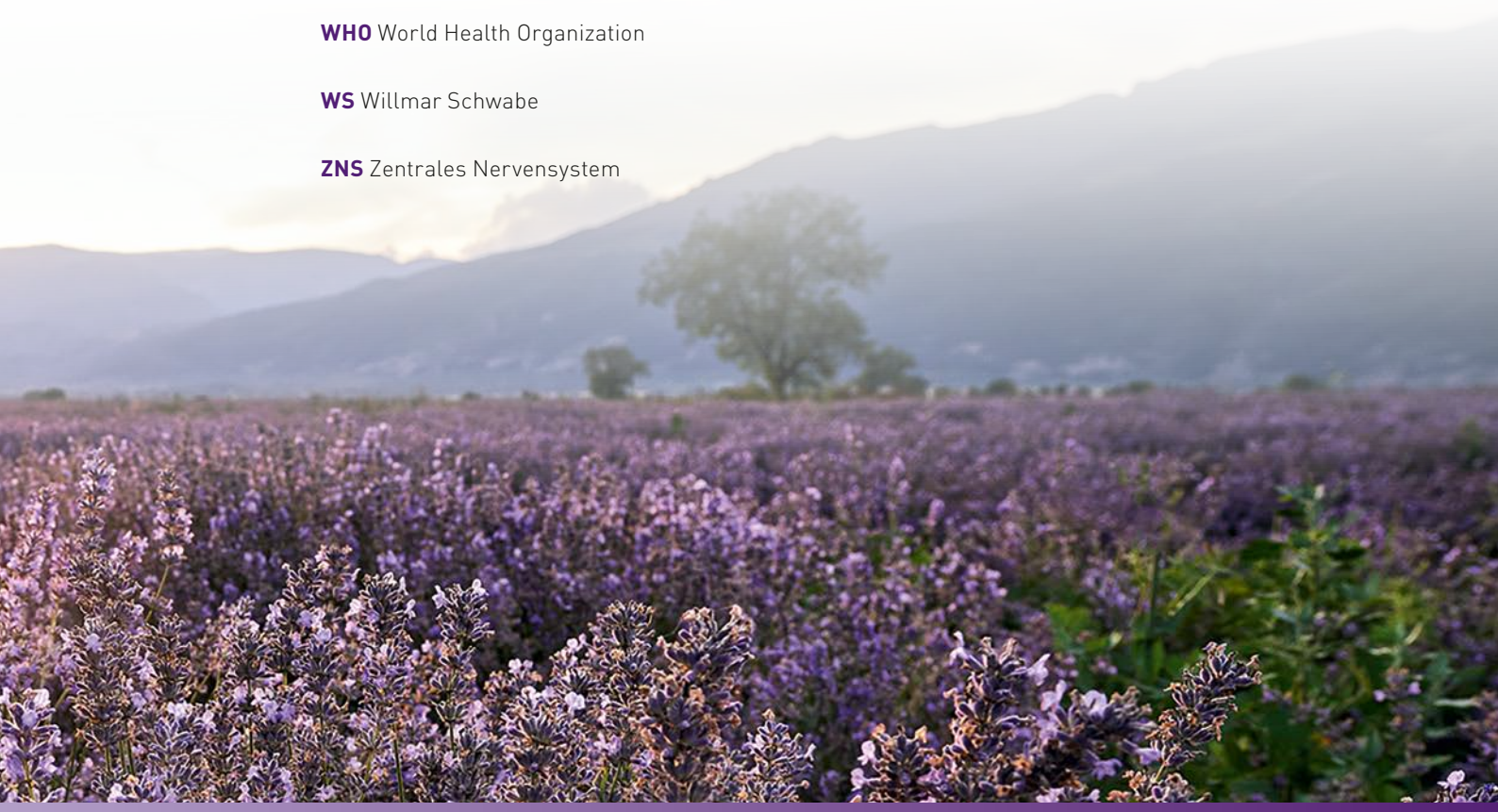
UAW Unerwünschte Arzneimittelwirkung

VOCC Voltage Dependent Calcium Channels (Spannungsabhängige Calciumkanäle)

WHO World Health Organization

WS Willmar Schwabe

ZNS Zentrales Nervensystem



1. Lasea® – Auf einen Blick

Wirkstoff
Lavendelöl besonderer Qualität (Silexan®)

Herkunft
Schmalblättriger Arzneilavendel (*Lavandula officinalis* oder *Lavandula angustifolia* Miller)

Anwendungsgebiete
Zur Behandlung von Unruhezuständen bei ängstlicher Verstimmung

Wirkmechanismus
Moduliert präsynaptische Calciumkanäle, sodass es zur Wiederherstellung des Neurotransmittergleichgewichts kommt.

Wirksamkeit
In placebo- und referenzkontrollierten klinischen Studien belegt:
- angstlösende Wirksamkeit stärker als Placebo
- angstlösende Wirksamkeit vergleichbar mit synthetischen Arzneimitteln (Lorazepam 0,5 mg Einstiegsdosierung, Paroxetin 20 mg)
- Verbesserung der Schlafqualität als Folge der Angstlösung

Wirkeintritt
Spürbare Wirkung innerhalb weniger Tage

Arzneimittelsicherheit

- Gut verträglich
- Keine Sedierung
- Keine Einschränkung der Fahrtüchtigkeit
- Kein Abhängigkeitspotenzial
- Keine Tachyphylaxie
- Keine Wechselwirkungen bekannt

Dosierung

- Zugelassen für Erwachsene ab 18 Jahren:
  1 Weichkapsel täglich (80 mg Lavendelöl)
- Einfache Anwendung für gute Compliance (1 x 1 Kapsel täglich)
- Langzeitanwendung möglich

Einnahmehinweis

Mit einem großen Glas stillem Wasser zu einer Mahlzeit oder kurz vor dem Zubettgehen

Nutzen für den Patienten

Lasea® hat eine bewiesene Wirksamkeit und eignet sich besonders für Patienten, die mitten im Leben stehen, da der pflanzliche Wirkstoff tagsüber nicht müde macht, gut verträglich ist und problemlos mit anderen Medikamenten kombiniert werden kann.

Stand der Information: 2021

2. Zusammenfassung

Aufgrund permanenter beruflicher oder privater Überforderung oder einschneidender belastender Ereignisse entwickeln manche Menschen kreisende Gedanken, innere Unruhe, Angstgefühle und daraus resultierende Schlafstörungen mit oder ohne depressive Begleitsymptomatik. Auch körperliche Symptome wie Verspannungen und Magen-Darm-Probleme können die Folge sein. Die Alltagsaktivität und die Lebensqualität der Betroffenen sind beeinträchtigt.

Die Krankenkassen konstatieren seit Jahren zunehmende Krankmeldungen aufgrund psychischer Probleme. Und ein Krankheitsfall erstreckt sich nicht selten über einen langen Zeitraum. Etwa jeder Fünfte in Deutschland ist mittlerweile von innerer Unruhe, das normale Maß übersteigenden Angstgefühlen und daraus resultierenden Schlafstörungen betroffen.

Je früher die Störung diagnostiziert und behandelt wird, desto besser sind die Heilungschancen. Die pharmakologische Behandlung von Angst- und Unruhezuständen trägt dazu bei, dass die Beschwerden nicht chronifizieren, sich verschlimmern oder sekundäre Erkrankungen wie eine Depression nach sich ziehen. Die Therapiekosten sind im Verhältnis zur individuellen Belastung und den volkswirtschaftlichen Kosten (z. B. durch Arbeitsausfälle) gering.

Als eine wesentliche Ursache für innere Unruhe und Angstgefühle wird eine Überlastung des Nervensystems durch die Überflutung mit Reizen aus der Umwelt diskutiert. Der neuronale Reizfilter funktioniert nicht mehr richtig und die Nervenzellen schütten vermehrt erregende Botenstoffe aus. Somit geraten die Botenstoffe der Reizverarbeitung im Gehirn aus dem Gleichgewicht.

Mit seinem speziellen pflanzlichen Wirkstoff sorgt Lasea® dafür, dass erregende und hemmende Neurotransmitter wieder ins Gleichgewicht kommen. Das Arzneilavendelöl wirkt auf präsynaptische Calciumkanäle. Lasea® reduziert den Calciumeintritt in die Nervenzellen und hemmt dadurch die Ausschüttung erregender Botenstoffe. Die übererregten Nervenzellen beruhigen sich.

Dadurch kann die ständige Anspannung gelöst werden. Lasea® hilft, die kreisenden Gedanken in den Griff zu bekommen, belastende Unruhezustände und Angstgefühle gehen deutlich zurück. Die Gedanken kommen wieder zur Ruhe und die Patienten können in der Folge besser schlafen. Zusätzlich zeigte sich eine Besserung der typischen depressiven Begleitbeschwerden. Die Betroffenen gewinnen wieder neue Energie für die täglichen Herausforderungen des Lebens.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lasea® wurde in über 15 klinischen Studien mit mehr als 2.500 Patienten untersucht. Dabei zeigte sich das pflanzliche Präparat als wirksam angstlösend, beruhigend und in der Folge signifikant den Schlaf verbessernd, ohne die typischen Nebenwirkungen chemisch-synthetischer Wirkstoffe wie Sedierung, Schwindel, Gewichtszunahme oder sexuelle Dysfunktion. Lasea® war in Studien vergleichbar wirksam wie Lorazepam in der Einstiegsdosierung (0,5 mg) oder wie 20 mg Paroxetin. Eine spürbare Besserung trat bereits nach wenigen Tagen ein. Die Wirkung nahm in den folgenden Wochen kontinuierlich zu.

In einer klinischen Studie wurde Lasea® besser vertragen als 20 mg Paroxetin. Die Nebenwirkungsrate des Lavendelöls war in Studien fast auf dem gleichen Niveau wie Placebo. Als Nebenwirkungen wurden lediglich Magen-Darm-Beschwerden (vornehmlich Aufstoßen) und allergische Hautreaktionen beobachtet. Aufgrund seiner guten Verträglichkeit ist das Arzneilavendelöl zur Langzeiteinnahme geeignet. Es besteht kein Abhängigkeits- oder Gewöhnungspotenzial. Im Gegensatz zu vielen synthetischen Anxiolytika und Antidepressiva kann Lasea® ohne Entzugssymptome ad hoc abgesetzt werden.

Es sind keine Wechselwirkungen bekannt, auch nicht mit oralen Kontrazeptiva. Lasea® ist daher problemlos mit anderen Medikamenten kombinierbar.

Lasea® macht im Gegensatz zu vielen Schlaf- und Beruhigungsmitteln nicht tagsüber müde. Der Schlaf verbessernde Effekt ist eine Folge der beruhigenden und angstlösenden Wirkung. Es werden weder die Konzentration noch die Maschinen- oder Fahrtüchtigkeit beeinträchtigt. Das pflanzliche Präparat ist daher geeignet für Patienten, die aktiv und berufstätig sind und eine wirksame Behandlung benötigen.

Lasea® ist eine wirksame, gut verträgliche und nicht sedierende Therapieoption für Patienten mit innerer Unruhe, Angstgefühlen und daraus resultierenden Schlafstörungen. Das Lavendelöl eignet sich insbesondere für Patienten, die Vorbehalte gegenüber chemisch-synthetischen Wirkstoffen haben.

Das ätherische Öl in Lasea® wird durch schonende Wasserdampfdestillation aus Arzneilavendel *(Lavandula angustifolia)* gewonnen. Die Hauptinhaltsstoffe sind Linalool und Linalylacetat. Der kontrollierte Wirkstoffgehalt des Lavendelöls in Lasea® übertrifft sogar die strengen Anforderungen des Europäischen Arzneibuches (Ph. Eur.). Jede Weichkapsel Lasea® enthält 80 mg spezielles Lavendelöl (Silexan®).

3. Unruhe und ängstliche Verstimmung

3.1 Häufigkeit psychischer Störungen

Weltweit machen Störungen des Nervensystems 13 % aller Erkrankungen aus. Damit liegen neurologische und psychische Beschwerden noch vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs und stellen eine der größten Herausforderungen des Gesundheitssystems dar [Wittchen et al. 2011]. In Industrieländern werden 35 % der krankheitsbedingten Reduktionen der Bruttosozialprodukte psychischen Erkrankungen zugeschrieben [BKK-Gesundheitsatlas].

Die häufigsten psychischen Störungen sind Angststörungen, Depressionen und Suchterkrankungen [Jacobi et al. 2014]. In Deutschland leidet etwa jeder Fünfte unter innerer Unruhe und Angstgefühlen. Die meisten Betroffenen schlafen zudem schlecht [TNS Infratest]. Frauen sind dabei doppelt so häufig betroffen wie Männer (s. Abbildung 2).

Abb. 1:
Ergebnisse der Studien zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (Jacobi et al. 2014 und Jacobi et al. 2016).

12-Monats-Prävalenz psychischer Störungen bei Erwachsenen

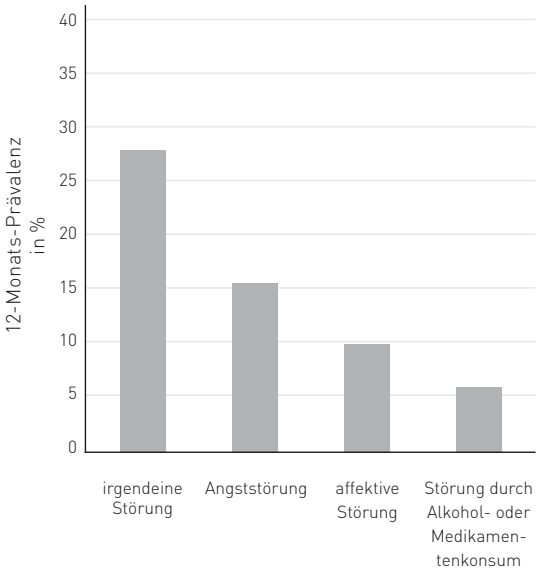
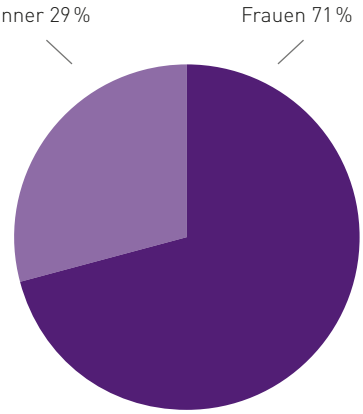


Abb. 2:
Geschlechterverteilung bei Angstpatienten [Wittchen, Jacobi 2012].

Frauen leiden deutlich häufiger an Angst- und Unruhezuständen



3.2 Volkswirtschaftliche Bedeutung

Psychische Störungen gehen einher mit einem hohen Leidensdruck. Sie sind jedoch nicht nur für die Betroffenen belastend, sondern auch volkswirtschaftlich von Bedeutung. Berufliche und soziale Aktivitäten werden durch psychische Störungen stark beeinträchtigt (DSM-V). Im Gegensatz zu den meisten körperlichen Erkrankungen stehen bei psychischen Erkrankungen hohe indirekte Kosten (verminderte Produktivität, Arbeitsunfähigkeitstage, Frühberentung) geringen direkten Kosten (Diagnostik, Behandlung) gegenüber.

Die Statistiken der Krankenkassen belegen, dass die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage (AU-Tage) aufgrund von psychischen Störungen weiterhin kontinuierlich ansteigt (s. Abbildung 3). Sie machen inzwischen 15 % aller Krankschreibungen aus und stehen damit an zweiter Stelle.

AU-Tage und AU-Fälle (Arbeitsunfähigkeit) aufgrund psychischer Erkrankungen

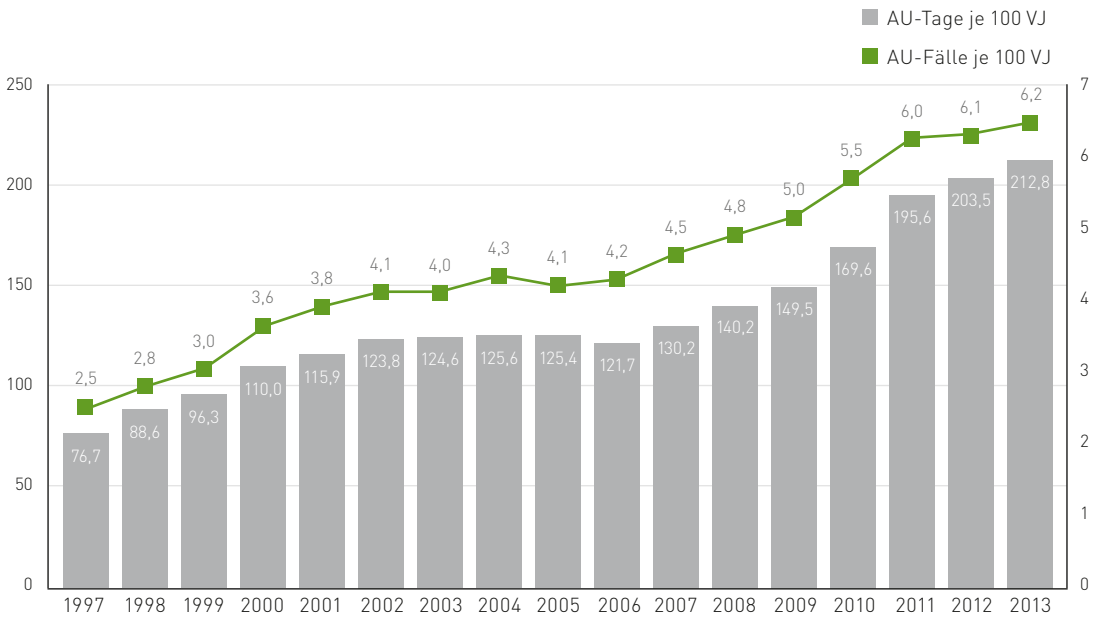


Abb. 3:
AU-Tage und AU-Fälle pro 100 Versichertenjahre aufgrund psychischer Erkrankungen [DAK-Gesundheitsreport, 2014].

Psychische Störungen, ein großes volkswirtschaftliches Problem

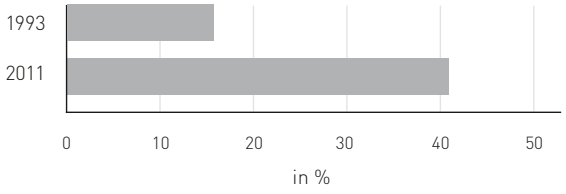


Abb. 4:
Prozentzahl der Frühberentungen aufgrund psychischer Störungen [Deutsche Rentenversicherung 2015].

Nicht nur werden die Fälle von Krankschreibung aufgrund von psychischen Störungen immer häufiger, die durchschnittliche Anzahl von 37 AU-Tagen pro Fall ist auch länger als für jede andere Erkrankung [BKK-Gesundheitsatlas 2015]. Gleichzeitig verzeichnen die gesetzlichen Rentenversicherungen in den letzten Jahren einen Anstieg an Erwerbsminderungsrenten aufgrund von psychischen Störungen. Über 40 % der Frühberentungen sind auf psychische Probleme zurückzuführen (s. Abbildung 4).

Die Zahl der Ausfalltage am Arbeitsplatz aufgrund psychischer Störungen nimmt in den letzten Jahren kontinuierlich zu.

Sind Angstgefühle, innere Unruhe und Schlafstörungen ein Dauerzustand, stellen sich früher oder später körperliche Beschwerden ein.

3.3 Auslöser übersteigerter Sorgen

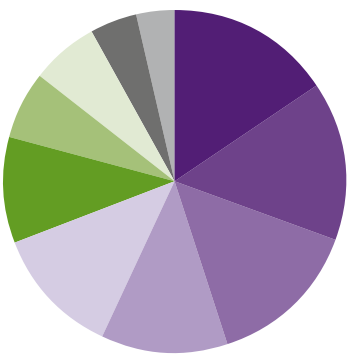
Immer mehr Menschen finden nicht ausreichend Ruhe, um sich zu entspannen. Chronische Überforderung und Konflikte, wie sie zum Beispiel durch Konkurrenzdruck am Arbeitsplatz oder Pflegebedürftigkeit in der Familie entstehen, führen zu einem dauerhaft erhöhten Stresslevel. Das Denken kreist immer mehr um die noch zu erledigenden Aufgaben. Loslassen und Entspannung werden unmöglich. Ständige Erreichbarkeit, aber auch Belastungen wie eine schwere Erkrankung können zu übersteigerten Sorgen führen. Bei vielen Patienten drehen sich dann alle Gedanken nur noch um ihre Erkrankung. Zusätzlich können einschneidende Ereignisse wie die Trennung vom Partner oder der Verlust eines geliebten Menschen Auslöser sein, die das Fass zum Überlaufen bringen. Das Nervensystem gerät außer Balance, die Emotionsregulation versagt.

Für die Betroffenen äußern sich Unruhe- und Angstzustände dadurch, dass sie sich ständig unangemessene Sorgen um die eigene Gesundheit und das Wohlergehen nahestehender Menschen, den Arbeitsplatz oder die Familie machen (s. Abbildung 5). Das „Gedankenkarussell" dreht sich permanent und die Betroffenen kommen nicht mehr zur Ruhe. Genussmittel wie Alkohol oder Kaffee helfen scheinbar durch den Tag, aber an einen erholsamen Schlaf ist nicht mehr zu denken. Wer in der Nacht stundenlang wach liegt, ist tagsüber umso weniger belastbar. Die Konzentration lässt spürbar nach. Dies senkt die Leistungsfähigkeit im Alltag und im Beruf, was wiederum neue Sorgen wie z. B. Angst vor dem Verlust des Arbeitsplatzes verursacht. Ein Teufelskreis entsteht.

Sind Anspannung und schlechter Schlaf ein Dauerzustand, stellen sich früher oder später körperliche Beschwerden ein, für die keine organischen Ursachen gefunden werden können. So klagen Betroffene über Muskelverspannungen, Kopf- und Rückenschmerzen oder Magen-Darm-Probleme.

Abb. 5:
Ergebnisse einer repräsentativen Onlineumfrage. Mehrfachnennungen möglich [TNS Infratest].

Die Sorgen der Deutschen kreisen vor allem um den Arbeitsplatz und die soziale Absicherung



- 22 % Sozialer Abstieg
- 21 % Zukunft meiner Kinder
- 20 % Schwierigkeiten am Arbeitsplatz/Arbeitsplatzverlust
- 17 % Einschränkung der Selbstständigkeit
- 17 % Einsamkeit
- 14 % Zerbrechen der Partnerschaft
- 9 % Kriege, Verbrechen, Terrorismus
- 9 % Naturkatastrophen
- 6 % Atomkatastrophen
- 5 % Seuchen

3.4 Symptomatik

Angst- und Unruhezustände sind ein Tabuthema in Deutschland. Jeder möchte als leistungsfähig gelten. Betroffenen fällt es schwer, über ihre Angstgefühle zu sprechen, denn sie möchten nicht als psychisch labil angesehen werden. Daher erwähnen viele Patienten eher körperliche Beschwerden wie Schlafstörungen, Verdauungsbeschwerden oder Verspannungen. Manche Menschen nennen auch den Begriff Burn-out, da er weniger stigmatisierend wirkt. Er gilt als eine „Diagnose der Leistungsstarken". Symptome für Unruhezustände und ängstliche Verstimmung können sein:

Innere Unruhe
- Ständige Sorgen
- Kreisende Gedanken

Angstgefühle

Ruhelosigkeit
- Leichte Ermüdbarkeit
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Reizbarkeit

Schlaflosigkeit
- Ein- und Durchschlafstörungen

Körperliche Beschwerden
- Muskuläre Verspannungen (chronische Kopf- und Rückenschmerzen)
- Magen-Darm-Beschwerden
- Herzrasen/-stechen

Diese Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen stark. Stetiges Grübeln macht tagsüber zerstreut, nachts lässt es die unruhigen Patienten häufiger aufwachen und nicht mehr einschlafen. Wenn der Schlaf nicht erholsam ist, sind sie nicht mehr in gewohnter Weise in der Lage, die Herausforderungen des Alltags zu bewältigen.

3.5 Folgeerkrankungen und komorbide Symptomatik

Psychische Erkrankungen heilen oft nicht von alleine aus [Wittchen et al. 2011]. Vor dem Hintergrund der enormen individuellen und gesellschaftlichen Krankheitslast ist es wichtig, auch leichtere Symptome frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, ehe sie sich verschlimmern oder chronifizieren [Bandelow et al. 2012]. In mindestens einem Drittel der Fälle erhalten Patienten mit ängstlicher Verstimmung in der Folge eine weitere psychische Diagnose wie z. B. Depression [Lewinsohn et al. 2004]. Neben der hohen Komorbidität verschlechtern Angstzustände die Prognose körperlicher Erkrankungen, vor allem von Schmerzerkrankungen. Betroffene nehmen daher überproportional häufig medizinische Dienste und Notfallambulanzen in Anspruch. Außerdem ist die Gefahr einer Suchterkrankung oder eines Suizides deutlich erhöht [Haller et al. 2014].

Gezielte Präventionsmaßnahmen in der ambulanten Versorgung sind erfolgsversprechend. Erfolge der Sekundärprävention sind die frühe Erkennung und Behandlung von Verhaltensstörungen, um die Entstehung bzw. Verschlimmerung von Folgeerkrankungen zu verhindern. Die Strategie der Gesundheitsförderung heißt daher: verhindern, früh erkennen, nachhaltig behandeln [BKK-Gesundheitsatlas].

Vielen Patienten fällt es leichter, über körperliche Beschwerden als über psychische zu sprechen.

Es ist wichtig, auch leichte psychische Beschwerden ernst zu nehmen und zu behandeln, um ein Verschlimmern bzw. Chronifizieren zu verhindern.

4. Behandlungsoptionen

4.1 Anforderungen an die Pharmakotherapie

Lasea® entspricht dem Wunsch vieler Patienten nach einer gut verträglichen, pflanzlichen Therapieoption, deren Wirksamkeit und Sicherheit wissenschaftlich belegt ist.

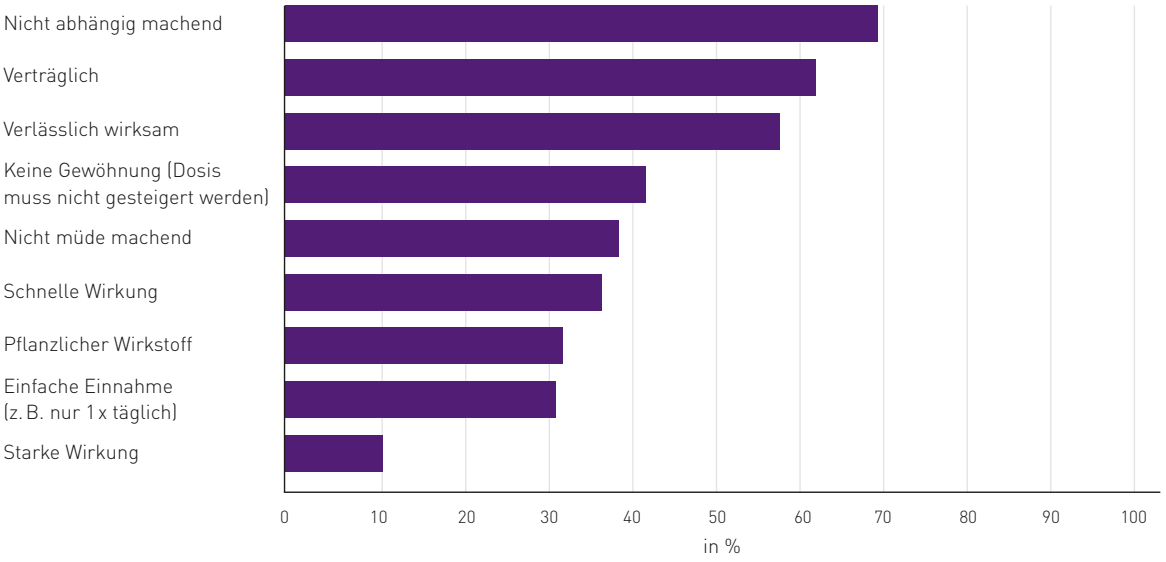
Obwohl Angst- und Unruhezustände in der Bevölkerung weit verbreitet sind, erhält nicht einmal die Hälfte der Betroffenen adäquate Behandlung [Wittchen et al. 2011]. Auch bei starkem Leidensdruck trauen sich viele Patienten nicht, ihren Hausarzt anzusprechen. Ein Grund dafür ist, dass Patienten keine chemisch-synthetischen Arzneimittel verschrieben bekommen möchten, bei denen sie Nebenwirkungen und Abhängigkeit befürchten [Volz 2013]. Aus diesem Grund informieren sich viele Betroffene im Internet oder lassen sich in der Apotheke beraten. Umfrageergebnisse zeigen, dass Patienten vor allem eine wirksame, gut verträgliche pflanzliche Alternative suchen (s. Abbildung 6).

In der Apotheke sind eine Reihe pflanzlicher Produkte gegen Schlafstörungen erhältlich. Baldrianpräparate beispielsweise helfen aufgrund ihres sedierenden Effektes beim Einschlafen. Dabei wird jedoch nur ein Symptom bekämpft. Der Wirkstoff von Lasea®, ein spezielles Öl aus Arzneilavendel, greift an der Ursache an und löst die innere Unruhe. Lasea® ist das einzige pflanzliche Arzneimittel mit der Indikation "Unruhezustände bei ängstlicher Verstimmung". Da das Lavendelöl nicht sedierend wirkt, macht es auch tagsüber nicht müde. Lasea® ist eine wirksame, gut verträgliche und nicht sedierende Therapieoption für Patienten mit innerer Unruhe, Angstgefühlen und daraus resultierenden Schlafstörungen.

In der ambulanten ärztlichen Versorgung sind die Auslöser einer Angststörung nicht immer genau zu klären. Oft verwenden Hausärzte daher eine unspezifische Codierung (ICD-10 F41.9 Angststörung, nicht näher bezeichnet). Aufgrund der Zulassung als rezeptfreies Arzneimittel für Erwachsene mit „Unruhezuständen bei ängstlicher Verstimmung" kann Lasea® auch Patienten mit einer nicht näher bezeichneten Angststörung empfohlen werden. Das Lavendelöl eignet sich insbesondere für Patienten, die Vorbehalte gegenüber chemisch-synthetischen Wirkstoffen haben.

Abb. 6:
Ergebnisse einer repräsentativen Onlineumfrage. Mehrfachnennungen möglich [TNS-Infratest].

Kriterien, die Patienten bei einem Medikament gegen Sorgen und Ängste wichtig sind



5. Lasea® – Der pflanzliche Ruhestifter

Lasea® ist ein spezielles Öl aus Arzneilavendel (Silexan®). Silexan® war in klinischen Studien wirksam gegen ständig kreisende Gedanken, innere Unruhe und Angstgefühle. Das pflanzliche Präparat wurde fast so gut vertragen wie Placebo und hat keine sedierenden Eigenschaften. So stellt Lasea® eine natürliche Therapieoption in der Behandlung von ängstlicher Verstimmung mit oder ohne depressive Begleitsymptomatik dar [Kasper et al. 2016].

5.1 Lavendel – Arzneistoff mit langer Tradition

Lavendel ist eine aromatische, mehrjährige Pflanze aus der Familie der Lippenblütler. Die ausgleichende und beruhigende Wirkung von Lavendel war bereits im Altertum bekannt. Die Römer schätzten den Duft von Lavendel und verwendeten die Heilpflanze in Badezusätzen. Der Name Lavendel stammt vom lateinischen „lavare" (waschen). Lavendelblüten werden bis heute in medizinischen und kosmetischen Produkten eingesetzt.

Verschiedene Lavendelarten werden seit Jahrhunderten genutzt. Neben dem Arzneilavendelöl sind auch Lavendelöle niederer Qualität auf dem Markt, die in Parfüms, in Kosmetika oder als Lösungsmittel eingesetzt werden. Die ätherischen Öle der verschiedenen Lavendelarten unterscheiden sich im Gehalt an wirksamen Estern, in den Herstellungskosten und im Duft [Kasper 2013] (s. Abbildung 7).

Arzneilavendel *(Lavandula angustifolia)* wird therapeutisch vielfältig genutzt als ätherisches Öl zur Inhalation oder in topischen Anwendungen, z. B. in der Aromatherapie. Für die orale Anwendung standen bisher nur Teemischungen zur Verfügung. Nach über sieben Jahren Entwicklungsarbeit ist es der Firma Schwabe gelungen, ein modernes pflanzliches Arzneimittel aus der Heilpflanze zu entwickeln.

Lavendel ist eine Heilpflanze, die seit Jahrhunderten aufgrund ihrer beruhigenden, entspannenden und schlaffördernden Eigenschaften geschätzt wird.

Der Wirkstoff von Lasea® ist ein spezielles Öl aus Arzneilavendel

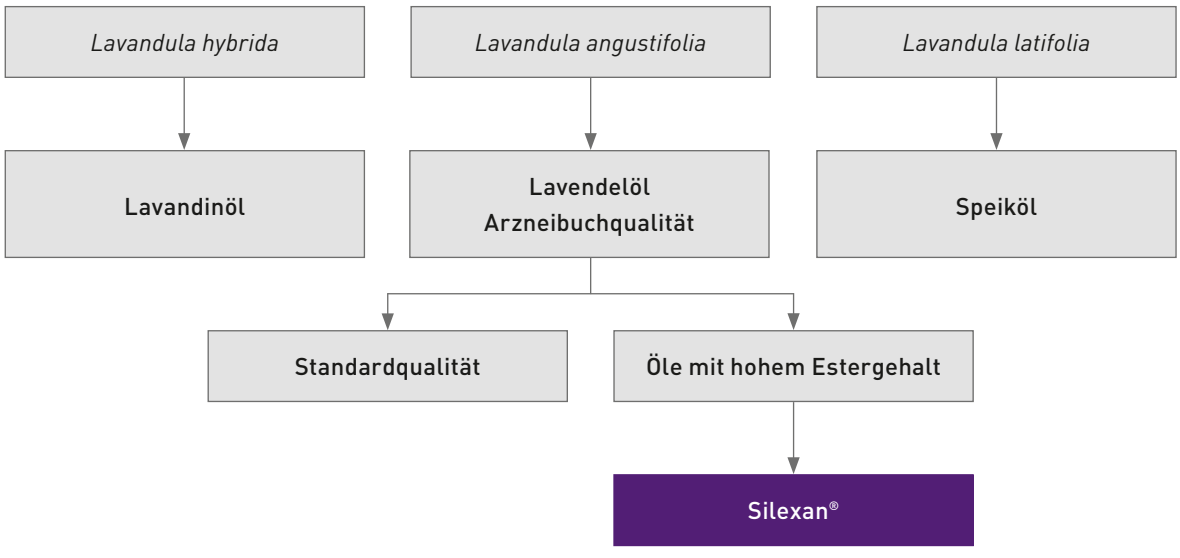


Abb. 7:
Silexan® ist ein pharmazeutisch streng definiertes ätherisches Öl aus den Blütenständen des Arzneilavendels *(Lavandula angustifolia)*.

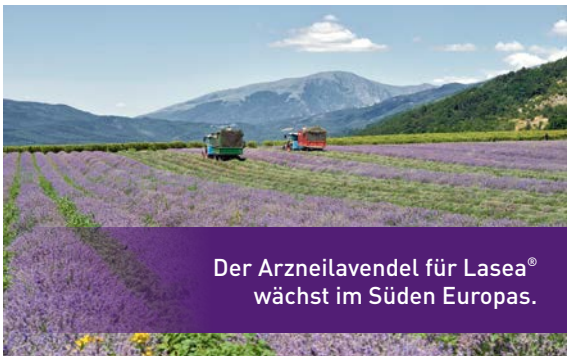
5.2 Der Wirkstoff von Lasea® – ein spezielles Lavendelöl (Silexan®)

Der schmalblättrige Arzneilavendel (*Lavandula officinalis* oder *Lavandula angustifolia* Miller), aus dem das spezielle Lavendelöl in Lasea® hergestellt wird, wächst in sonnenreichen Regionen im Süden Europas.

Der kultivierte Arzneilavendel wird in voller Blüte geerntet. Die blühenden Stängel werden noch am selben Tag durch Wasserdampfdestillation schonend verarbeitet. Die Auswahl des Anbaugebiets, der Pflanzen und des optimalen Erntezeitpunkts sowie die schonende Herstellung ermöglichen es, ein besonders hochwertiges ätherisches Öl zu gewinnen.

Hochwertige Pflanzenrohstoffe und größte Sorgfalt in der Herstellung gewährleisten ein Endprodukt von höchster und gleichbleibender Qualität. Der Wirkstoffgehalt in Lasea® entspricht den strengen

Das Lavendelöl in Lasea® ist von höchster Qualität.



Der Arzneilavendel für Lasea® wächst im Süden Europas.

Anforderungen des Europäischen Arzneibuches (Ph. Eur.) an Lavendelöle für die Arzneimittelherstellung, unsere Qualitätsansprüche an das spezielle Lavendelöl Silexan® übertreffen diese sogar.

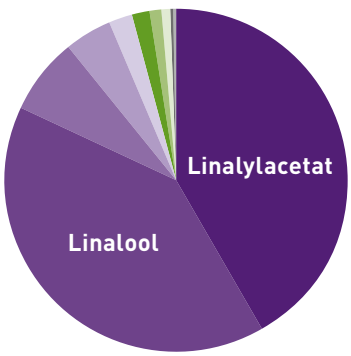
Mit Lasea® hat der Arzneimittelhersteller Dr. Willmar Schwabe ein modernes, hochwirksames Phytopharmakon für die Behandlung von innerer Unruhe und Angstgefühlen aus einer traditionellen Arzneipflanze entwickelt.

5.3 Phytochemische Zusammensetzung von Silexan®

Das in Lasea® enthaltene Lavendelöl (Silexan®) setzt sich – wie es für pflanzliche Arzneimittel charakteristisch ist – aus mehreren Inhaltsstoffen zusammen, die sich gegenseitig in ihrer Wirkung unterstützen. Silexan® ist eine natürliche Kombination von mehr als 160 Substanzen (s. Abbildung 8). Die Hauptbestandteile sind Linalool und Linalylacetat (s. Abbildung 9), die zusammen bis zu 90 % des Öles ausmachen.

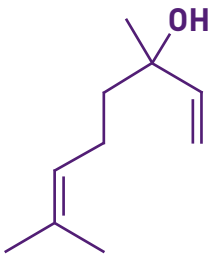
Abb. 8:
Phytochemische Zusammensetzung von Lavendelöl.

Silexan® ist eine natürliche Mischung aus mehr als 160 Inhaltsstoffen



- Linalylacetat
- Linalool
- Terpinen-4-ol
- 3-Octanon
- 1,8-Cineol
- α-Terpineol
- Campher
- Limonen
- Lavandulylacetat
- Lavandulol
- Andere

Linalool:



Linalylacetat:

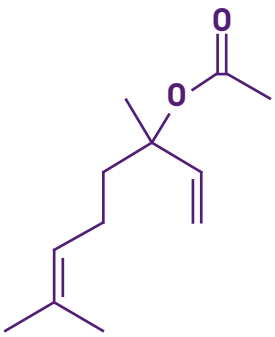


Abb. 9:
Die Hauptinhaltsstoffe von Silexan® sind Linalool und Linalylacetat.

Studien haben an vielen Beispielen gezeigt, dass eine komplexe Mischung pflanzlicher Inhaltsstoffe, wie sie in der Natur vorkommt, wirksamer ist, als einzelne Inhaltsstoffe. Es ist daher oft sinnvoll, den kompletten Pflanzenauszug zu verwenden und nicht daraus isolierte Einzelstoffe. Ein synergistischer Effekt zeigt sich auch in der Bioverfügbarkeit der Hauptwirkstoffe Linalool und Linalylacetat. Die Bioverfügbarkeit aus dem Öl ist höher, als wenn die gleiche Menge Linalool oder Linalylacetat als Reinsubstanz gegeben werden [Müller et al. 2015].

5.4 Das pharmazeutische Produkt Lasea®

Die Weichkapsel gewährleistet ein angenehmes Einnehmen des ätherischen Öls und sorgt gleichzeitig für einen guten Schutz der wertvollen Inhaltsstoffe. Die Weichkapseln von Lasea® werden ausschließlich aus hochgereinigter Schweinegelatine hergestellt. Somit besteht keine Gefahr einer Übertragung von BSE.

Als Hilfsstoffe werden in Lasea® Glycerol, hochgereinigtes Rapsöl, Sorbitol und Farbstoffe eingesetzt.

Lasea® ist nur einmal täglich einzunehmen. Durch die Weichkapsel ist das ätherische Öl einfach zu schlucken, was die Compliance insbesondere bei langfristiger Anwendung unterstützt. Die bequeme und flexible Einnahme des Lavendelöls ist auch unterwegs und auf Reisen gut möglich. Lasea® ist in Packungsgrößen mit 14, 28 und 56 Weichkapseln erhältlich.

Lasea® ist ein zugelassenes Arzneimittel und apothekenpflichtig. Um die Zulassung durch das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu erlangen, mussten umfangreiche klinische Studien sowie Sicherheits- und Toxikologiestudien zu Lasea® vorgelegt werden, die die Unbedenklichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit des pflanzlichen Arzneimittels bestätigen. Somit musste Lasea® vergleichbare Zulassungsbedingungen erfüllen wie ein chemisch-synthetisches Arzneimittel. Die Marktzulassung erfolgte 2009.

Lasea® wird in Deutschland hergestellt.

Lasea® ist ein zugelassenes pflanzliches, apothekenpflichtiges Arzneimittel.

6. Pharmakologische Eigenschaften von Lasea®

6.1 Präklinische Studien

Das in Lasea® eingesetzte Lavendelöl wirkte anxiolytisch, aber nicht aktivitätsmindernd und verursachte keine Koordinationsstörungen.

Präklinische Studien wurden mit Dosierungen des Lavendelöls durchgeführt, die einer Dosierung von 80 mg/d beim Menschen entsprechen. In validierten Versuchsaufbauten wurde das Verhalten von Nagetieren getestet, wenn sie mit einer unbekannten Situation oder Umgebung konfrontiert werden. Ein Testprinzip beruht auf der natürlichen Aversion dieser Tiere gegenüber offenen oder erhöhten Räumen. In einem anderen Modell wurde gemessen, wie lange die Tiere in einer neuen Situation brauchten, um Nahrung aufzunehmen. In den **Verhaltenstests**

- Open-field-Test
- Elevated-plus-maze-Test
- Elevated-zero-maze-Test
- Social-interaction-Test
- Novelty-suppressed-feeding-Test

zeigte das Lavendelöl eine vergleichbare angstlösende Wirksamkeit wie Lorazepam. Das heißt, Tiere, die mit dem Lavendelöl behandelt wurden, waren weniger ängstlich und trauten sich eher in offenes Terrain. Außerdem waren sie aktiver, hatten mehr soziale Interaktionen und nahmen nach Stress schneller Nahrung auf als unbehandelte Tiere [Kumar 2013].

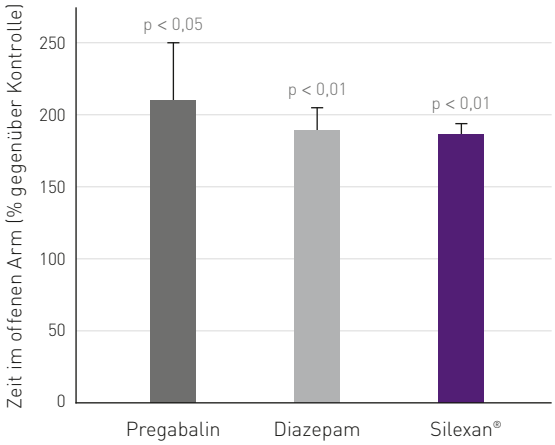
In einem weiteren Test, der **Pentobarbital-induzierten Schlafzeit**, wurde die Wirkung des Lavendelöls auf den Schlaf untersucht. Das Lavendelöl war hierbei signifikant schlaffördernd. Anhand von **Fotobewegungsmeldern** wurde die spontane Bewegungsunruhe aufgezeichnet. Wie erwartet waren die mit Diazepam behandelten Tiere weniger bewegungsfreudig, da das Benzodiazepin sedierend wirkt. Verschiedene Dosierungen des Lavendelöls hatten hingegen keinen Effekt auf die körperliche Aktivität. Der pflanzliche Wirkstoff verursachte auch keine Ataxie: Im **Rotarod-Test** wurde der Einfluss auf die Bewegungskoordination untersucht. Dabei wurden die Versuchstiere vor und nach der Verabreichung des zu prüfenden Arzneimittels auf einen sich drehenden Stab gesetzt. Im Rotarod-Test hatte der pflanzliche Wirkstoff keinen Einfluss auf die Griffleistung der Mäuse, während Diazepam die Muskelkoordination störte [Kumar 2013].

Die angstlösende Wirksamkeit wurde in einer weiteren präklinischen Studie bestätigt. Im **Elevated-plus-maze-Test** hatte das Lavendelöl eine ähnliche angstlösende Wirksamkeit wie Pregabalin und Diazepam. Die schlaffördernde Wirkung in der Pentobarbital-induzierten Schlafzeit war vergleichbar zu der von Pregabalin [Schuwald et al. 2013] (s. Abbildung 10).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich das neuropsychopharmakologische Profil des in Lasea® verwendeten Lavendelöls von Benzodiazepinen unterscheidet. Es wirkt ähnlich angstlösend, verursacht jedoch keine Ataxie und dämpft nicht die Aktivität.

Abb. 10:
Der Effekt verschiedener Anxiolytika im Elevated-plus-maze-Test (Mittelwert ± Standardfehler) [Schuwald et al. 2013].

Angstlösende Wirkung im Vergleich zu Pregabalin und Diazepam



6.2 Wirkmechanismus

Wirkung auf präsynaptische Calciumkanäle

In Laboruntersuchungen wurde die Wirkung von Silexan® auf Nervenzellen gemessen. Dabei wurden nanomolekulare Konzentrationen von Lasea® verwendet, die den therapeutischen Dosen von 80 mg/d beim Menschen entsprechen. Die Effekte wurden mit denen von Pregabalin verglichen. Das Arzneilavendelöl inhibierte präsynaptische spannungsabhängige Calciumkanäle (VOCCs) in den Nervenzellen. Die Stärke des Effektes war ähnlich der von Pregabalin, das Lavendelöl hemmte aber nicht wie Pregabalin nur Calciumkanäle des P/Q-Typs, sondern auch die des N- und die des T-Typs. Zudem interagierte es nicht mit der Bindungsstelle von Pregabalin, der $\alpha_2\delta$-Untereinheit von P/Q-Typ VOCCs [Schuwald et al. 2013].

Im Hippocampus hemmt das Lavendelöl hauptsächlich VOCCs vom N-Typ und vom P/Q-Typ. Das Lavendelöl hatte jedoch anders als Benzodiazepine in den hier untersuchten Konzentrationen keine Effekte an $GABA_A$-Rezeptoren. Das pflanzliche Präparat band auch nicht an eine der bekannten Zielstrukturen anderer Psychopharmaka (Serotonin-, Noradrenalin-, Dopamin-Transporter). Dies kann erklären, warum Silexan® neuartige pharmakologische Eigenschaften hat [Müller et al. 2015].

Lasea® hat einen anderen Wirkmechanismus als sedierende Beruhigungsmittel wie z. B. Benzodiazepine, Z-Substanzen, Barbiturate, Alkohol oder Baldrian.

Das Lavendelöl in Lasea® reguliert den präsynaptischen Calciumeinstrom und kann somit die überreizte Nervenzelle wieder ins Gleichgewicht bringen

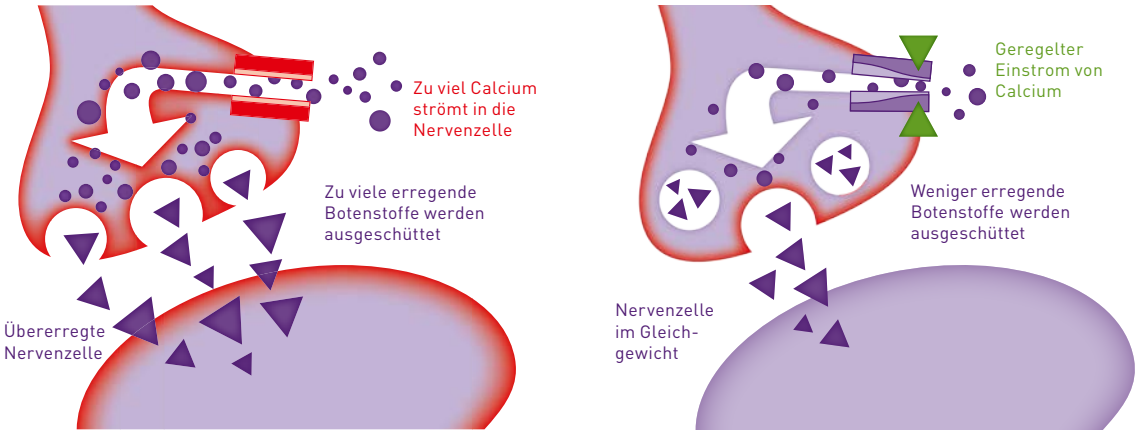


Abb. 11: Silexan® moduliert spannungsabhängige Calciumkanäle [nach Schuwald et al. 2013].

1 Gestörtes Gleichgewicht der Botenstoffe

- Überflutung mit Calcium-Ionen
- Übermaß an erregenden Botenstoffen wird ausgeschüttet
- Die Folge: innere Unruhe, Angstgefühle und daraus resultierende Schlafstörungen

2 Mit Lasea® wieder im Gleichgewicht*

- Geregelter Calcium-Ionen-Einstrom
- Weniger Ausschüttung erregender Botenstoffe
- Das Resultat: Nervenzellen kommen wieder zur Ruhe

Das Lavendelöl in Lasea® hemmt den Calciumeinstrom in präsynaptischen spannungsabhängigen Calciumkanälen (VOCCs), interagiert aber nicht mit der Bindungsstelle von Pregabalin.

Wirkung auf postsynaptische Serotonin-1A-Rezeptoren

Die Wirkungsweise von Lasea®:
- Modulierung spannungsabhängiger Calciumkanäle (VOCCs)
- Herunterregulierung des Serotonin-1A-Rezeptors

Wissenschaftliche Untersuchungen legen nahe, dass der postsynaptische Serotonin-1A-Rezeptor eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Angsterkrankungen spielt. Eine reduzierte Bindungskapazität der Serotonin-1A-Rezeptoren scheint ein Faktor sowohl bei depressiven als auch bei ängstlichen Verstimmungen zu sein. Dafür spricht auch, dass beide Erkrankungen oft gemeinsam oder als Mischform vorkommen und SSRIs bei beiden Störungen wirksam sind.

Um die Wirkung von Silexan® auf die Bindungskapazität der Serotonin-1A-Rezeptoren zu untersuchen, wurde eine placebokontrollierte, doppelblinde Cross-over-Studie durchgeführt. Gesunde, männliche Probanden nahmen 8 Wochen lang 160 mg/d Arzneilavendelöl ein. Vor und nach der Behandlungsphase wurden Positronen-Emissions-Tomografien (PET) mit einem radioaktiven Marker durchgeführt. Das Lavendelöl reduzierte im Vergleich zu Placebo signifikant die Bindungskapazität der inhibitorischen Serotonin-1A-Rezeptoren. Der Effekt war besonders deutlich im limbischen System, welches für die Regulierung der Gefühle zuständig ist (s. Abbildung 12).

Diese Studie deutet auf eine Beteiligung des Serotonin-1A-Rezeptors in der Wirkungsweise von Silexan® hin. Die Ergebnisse entsprechen der bekannten Wirkung von SSRIs, die ebenfalls die Bindungskapazität des Serotonin-1A-Rezeptors senken. Die Herunterregulierung des Serotonin-1A-Rezeptors stellt neben der Modulierung der Calciumkanäle einen weiteren Wirkmechanismus von Silexan® dar [Baldinger et al. 2014].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Wirkstoff von Lasea® die Freigabe exitatorischer Neurotransmitter im Gehirn moduliert. Dies wird durch die Hemmung präsynaptischer Calciumkanäle erreicht. Ein weiterer Mechanismus scheint die Herunterregulierung des postsynaptischen Serotonin-1A-Rezeptors zu sein.

Silexan® reduziert die Bindungskapazität des Serotonin-1A-Rezeptors

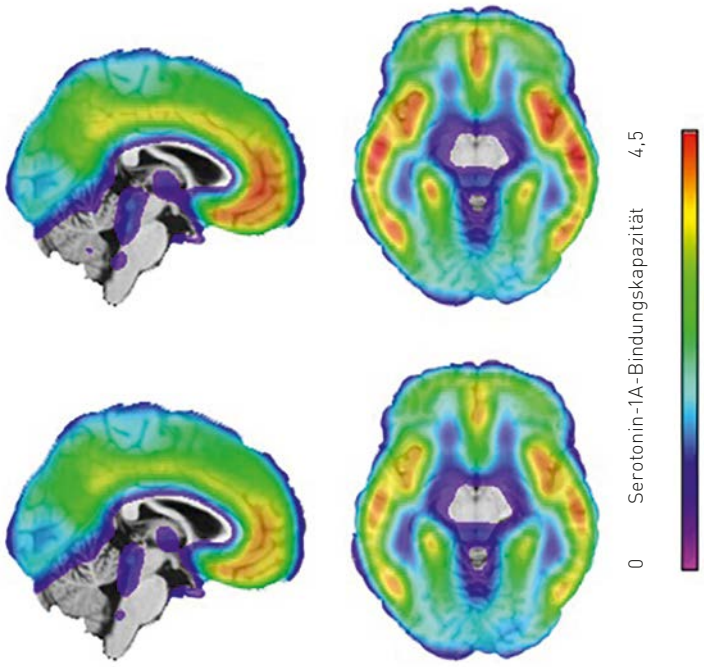


Abb. 12: Durchschnittliche Serotonin-1A-Bindungskapazität bei 17 gesunden, männlichen Probanden nach 8-wöchiger Einnahme von Placebo oder Silexan®. Die PET-Daten wurden im Sagittal- bzw. Axialschnitt über eine MRT-Vorlage gelegt. Die Farbskala zeigt die Serotonin-1A-Bindungskapazität. Unter Silexan® erkennt man eine verminderte Serotonin-1A-Bindung in mehreren Hirnregionen [Baldinger et al. 2014].

7. Pharmakokinetik

7.1 Bioverfügbarkeit

Die Weichkapsel mit 80 mg Lavendelöl setzt den Wirkstoff schnell frei. Pharmakokinetische Studien mit Silexan® zeigen eine rasche Aufnahme von Linalool. Maximale Plasmakonzentrationen wurden innerhalb von etwa 1 Stunde nach Einnahme erreicht [Müller et al. 2015]. Die Bioverfügbarkeit von Linalool wurde durch die gleichzeitige Einnahme einer Mahlzeit kaum verändert. Linalylacetat ist im Plasma kaum nachweisbar, da es umgehend in Linalool metabolisiert wird. Die Plasmakonzentrationen von Linalool haben eine Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von etwa 4 Stunden nach Einmalgabe und von etwa 9 Stunden nach 14-tägiger Einnahme. Steady State wurde nach etwa 5-tägiger Einnahme erreicht [Kasper et al. 2010b].

7.2 Zerebrale Bioverfügbarkeit

Um nachzuweisen, dass die Hauptinhaltsstoffe von Lasea® die Blut-Hirn-Schranke überwinden, wurden Pharmakoelektroenzephalografien (qEEG) angefertigt. Im qEEG wird die Auswirkung der Akutgabe eines Medikamentes auf die Hirnströme gemessen. In einer placebokontrollierten klinischen Studie nahmen Probanden 14 Tage lang 80 mg oder 160 mg Silexan® ein. qEEGs wurden nach der ersten Einnahme und zu Studienende gemessen.

Mit beiden Dosierungen wurden schon 2 Stunden nach der ersten Einnahme Veränderungen der Gehirnströme im Vergleich zum Placebo gemessen ($p < 0{,}1$ und $p < 0{,}001$). Der Effekt war mit 160 mg Lavendelöl deutlicher als mit 80 mg Lavendelöl. Silexan® erhöhte die Alpha-Aktivität im Gehirn [Dimpfel et al. 2015] (s. Abbildung 13). Die Alpha-Wellen entsprechen einem entspannten Wachzustand.

EEG-Änderungen, wie sie von sedierenden Medikamenten bekannt sind (Erhöhung der Theta-Wellen), wurden nicht beobachtet. Die Probanden bewältigten unter beiden Silexan®-Dosierungen kognitive Tests genauso gut wie unter Placebo. Daraus lässt sich schließen, dass das Lavendelöl keine sedierenden Eigenschaften besitzt.

Pharmakoelektroenzephalografien (qEEGs) machen sichtbar, dass Silexan® im ZNS wirksam ist

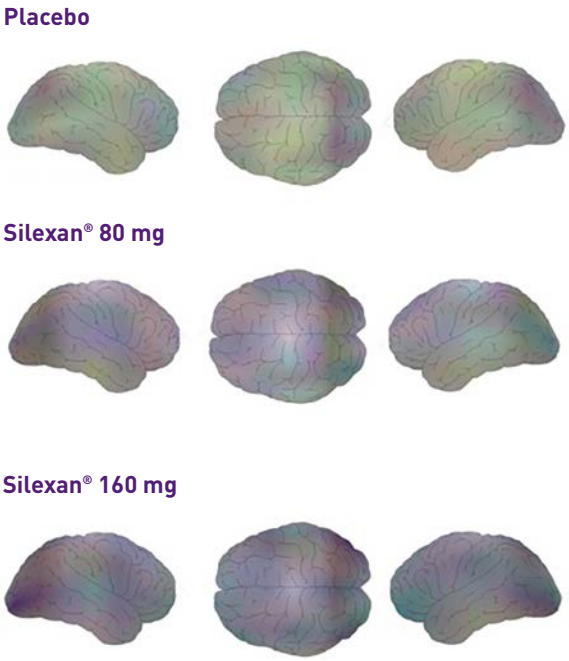


Abb. 13:
Änderungen im qEEG zwei Stunden nach einer Einmaldosis von Silexan® oder Placebo [Dimpfel et al. 2015].

7.3 Wirkeintritt

Lasea® zeigt eine spürbare Wirkung innerhalb weniger Tage. In einer Vergleichsstudie zu Lorazepam wurde die Wirkung von Lasea® bereits in der ersten Woche klinisch beobachtet [Woelk, Schläfke 2010]. Das Lavendelöl wird rasch resorbiert [Müller et al. 2015] und in der Pharmakoelektroenzephalografie (qEEG) wurden schon nach einer Einmalgabe Veränderungen im Gehirn beobachtet [Dimpfel et al. 2015].

8. Klinische Wirksamkeit

8.1 Zusammenfassung

Für Lasea® liegen umfangreiche klinische Wirksamkeitsstudien in höchster methodischer Qualität (doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert) vor. Zur Messung der Beschwerdebesserung wurden international anerkannte, validierte Skalen verwendet.

Lasea® wirkte in klinischen Studien signifikant besser als Placebo bei der Behandlung von Unruhe- und Angstzuständen sowie damit verbundenen Symptomen wie Anspannung, depressiven Beschwerden und daraus resultierenden Schlafstörungen.

In klinischen Studien war der pflanzliche Wirkstoff in Lasea® so gut anxiolytisch wirksam wie 0,5 mg Lorazepam (Einstiegsdosierung) oder 20 mg Paroxetin.

Indem es Angst und Unruhe reduziert, ermöglicht Lasea® in der Folge einen erholsamen Schlaf, ohne müde zu machen. Da Lasea® nicht sedierend wirkt, kommt es auch nicht zu einem Hangover-Effekt.

Die Wirkung von Lasea® war schon nach wenigen Tagen spürbar.

Mit international anerkannten Skalen wurde nachgewiesen, dass sich begleitend auch das mentale und körperliche Gesundheitsempfinden unter Lasea® stärker als unter Placebo besserte. Das pflanzliche Arzneimittel verbesserte zudem die Alltagsaktivität und die Lebensqualität der Betroffenen.

8.2 Messmethoden

In den klinischen Studien zu Lasea® wurden international anerkannte Skalen zur Messung psychologischer Parameter und körperlicher Symptome verwendet.

HAMA (Hamilton Anxiety Rating Scale)
Die HAMA-Skala besteht aus 14 Fragen, die von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (sehr stark) benotet werden. Der HAMA-Gesamtwert liegt zwischen 0 und 56 Punkten. In den Fragen bewertet der Arzt sowohl psychische (z. B. innere Unruhe) als auch körperliche Beschwerden (z. B. Herzrasen). Die HAMA-Skala gilt als **Standard** in der klinischen Angstforschung.

CGI (Clinical Global Impressions)
Die CGI ist eine Fremdbeurteilungsskala, die die **Veränderung von psychischen Störungen** misst. Die verschiedenen Unterskalen werden in klinischen Studien verwendet, um das Ansprechen auf die Behandlung zu erfassen.

MADRS (Montgomery Åsberg Depression Rating Scale)
Die MADRS ist ein Fragebogen zu depressiven Symptomen, der durch den Arzt ausgefüllt wird. Die Skala wurde entwickelt, um die **Wirksamkeit von Antidepressiva** zu beurteilen. Jede Frage wird von 0 bis 6 benotet. Die Gesamtpunktzahl liegt zwischen 0 und 60, wobei höhere MADRS-Werte eine stärkere Depressivität widerspiegeln.

Die Bewertung bei HAMA, CGI und MADRS erfolgt durch medizinisch geschultes Personal. Die folgenden Skalen hingegen beruhen auf einer Selbsteinschätzung der Studienteilnehmer:

D-S (von Zerssen's Depression Scale)

Die Eigenbeurteilung nach D-S bewertet die **Depressivität** eines Patienten.

STAI (State-Trait Anxiety Inventory)

Der STAI ist ein Verfahren zur Erfassung aktueller und habitueller **Angst**. Die aktuelle Angst beurteilt Angstgefühle in einer bestimmten Situation, während die habituelle Angst die Ängstlichkeit einer Person erfasst. Höhere Gesamtwerte korrelieren mit stärkerer Angst.

SAS (Zung Self-Rating Anxiety Scale)

Die SAS-Skala besteht aus 20 Fragen, in denen der Patient seinen Leidensdruck aufgrund von **Angstgefühlen** bewertet. Die Benotung erfolgt in vier Kategorien: kognitive, autonome, motorische und nervöse Symptome.

PSWQ-PW (Penn State Worry Questionnaire)

Der PSWQ-Fragebogen wird benutzt, um pathologische **Sorgen** zu erfassen. Der Fragebogen besteht aus 16 Abschnitten, die die Natur der Sorgen bewerten: sind sie ständig, übermäßig, unkontrollierbarer Natur?

PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index)

Der PSQI beurteilt die **Schlafqualität** der Betroffenen. Der Fragebogen untersucht sieben Parameter: subjektive Schlafqualität, Einschlafdauer, Gesamtschlafzeit, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Einnahme von Schlafmitteln und Tagesmüdigkeit. Der Patient benotet die Fragen auf einer Skala von 0 (gut) bis 3 (schlecht). Eine Gesamtpunktzahl von 5 oder mehr weist auf Schlafprobleme hin.

SCL-90-R (Symptom Checklist-90-Revised)

Die SCL-90-R misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome einer Person. Die 90 Fragen beschreiben Feindseligkeit, Ängstlichkeit, Depressivität, paranoides Denken, phobische Angst, Psychotizismus, Somatisierung, Unsicherheit im Sozialkontakt und Zwanghaftigkeit. Der globale Kennwert GSI (Global Severity Index) beschreibt zuverlässig die **psychische Belastung**.

SF-36 (36-Item Short Form Health Survey)

Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen **Lebensqualität**. Der SF-36 bewertet den individuellen Gesundheitszustand in acht Bereichen: Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden. Der Fragebogen wird häufig zur Therapiekontrolle eingesetzt.

Sheehan Disability Scale (SDS)

Der SDS-Wert spiegelt **Beeinträchtigungen im täglichen Leben** wider. Die drei Bereiche Arbeit/Schule, Sozialleben und Familienleben werden auf einer Skala von 0 bis 10 benotet. Die Gesamtpunktzahl liegt zwischen 0 (nicht beeinträchtigt) und 30 (sehr beeinträchtigt).

8.3 Überblick über die klinischen Studien

Lasea® ist ein nach dem deutschen Arzneimittelgesetz zugelassenes pflanzliches Arzneimittel (apothekenpflichtig, nicht verschreibungspflichtig). Dies bedeutet, dass Lasea® mit dem Wirkstoff Silexan® – im Gegensatz zu Homöopathika, Nahrungsergänzungsmitteln und sogenannten traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln – seine Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in umfangreichen klinischen Studien unter Beweis stellen musste, um die Marktzulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu erhalten. Für ein pflanzliches Arzneimittel müssen vergleichbare präklinische und klinische Untersuchungen vorgelegt werden wie für ein chemisch-synthetisches Präparat.

Tab. 1:
Die wichtigsten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Silexan®.

Fragestellung	Placebokontrollierte Studie bei nicht näher bezeichneter Angststörung	Placebokontrollierte Studie bei Ruhelosigkeit und Erregung
Autoren	Kasper et al. 2010a	Kasper et al. 2015a
Studiendesign	multizentrisch doppelblind randomisiert placebokontrolliert	multizentrisch doppelblind randomisiert placebokontrolliert
Diagnostisches Einschlusskriterium	Angststörungen, nicht näher bezeichnet (DSM-IV 300.00; ICD-10 F41.9)	Ruhelosigkeit und Erregung (ICD-10 R45.1)
Anzahl der Studienteilnehmer	Silexan® 80 mg/d: n = 107 Placebo: n = 109	Silexan® 80 mg/d: n = 86 Placebo: n = 84
Hauptergebnis	Angstlösende Wirksamkeit signifikant stärker als Placebo und Verbesserung der mit Ängstlichkeit einhergehenden Schlafstörungen.	Angstlösende und beruhigende Wirksamkeit signifikant stärker als Placebo und Verbesserung der mit Ängstlichkeit einhergehenden Schlafstörungen.

Die Wirksamkeit von Silexan® wurde in mehr als 15 klinischen Studien mit über 2.500 Patienten bzw. Probanden untersucht. Gemäß internationalen Standards entsprachen die meisten Studien höchsten wissenschaftlichen Anforderungen (randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelblind). Der Placeboeffekt ist bei Patienten mit Ängstlichkeit, Nervosität und Unruhe besonders ausgeprägt. Ein Medikament, das in klinischen Studien eine stärkere Wirkung als Placebo gezeigt hat, hat eine nachgewiesene klinische Wirksamkeit.

Die angstlösende Wirkung von Silexan® wurde auch im Vergleich zu synthetischen Anxiolytika getestet. Als Referenz dienten die Standardmedikamente Lorazepam (Benzodiazepin) und Paroxetin (SSRI).

Offene Studie bei Neurasthenie, posttraumatischer Belastungsstörung und Somatisierungsstörung	**Vergleichsstudie mit Lorazepam**	**Placebokontrollierte Vergleichsstudie mit Paroxetin**	**Placebokontrollierte Studie bei Angst und depressiver Störung, gemischt**
Uehleke et al. 2012	Woelk, Schläfke 2010	Kasper et al. 2014	Kasper et al. 2016
monozentrisch offen exploratorisch	multizentrisch doppelblind randomisiert referenzkontrolliert	multizentrisch doppelblind randomisiert placebokontrolliert referenzkontrolliert	multizentrisch doppelblind randomisiert referenzkontrolliert
Neurasthenie (ICD-10 F48.0), posttraumatische Belastungsstörung (F43.1) oder Somatisierungsstörung (F45.0, F45.1)	Generalisierte Angststörung (DSM-IV 300.02)	Generalisierte Angststörung (DSM-V 300.02)	Angst und depressive Störung, gemischt (ICD-10 F41.2)
Silexan® 80 mg/d: n = 50	Silexan® 80 mg/d: n = 40 Lorazepam 0,5 mg/d: n = 37	Silexan® 80 mg/d: n = 135 Silexan® 160 mg/d: n = 121 Paroxetin 20 mg/d: n = 132 Placebo: n = 135	Silexan® 80 mg/d: n = 159 Placebo: n = 156
Deutliche Beschwerdebesserung bei Neurasthenie, posttraumatischer Belastungsstörung und Somatisierungsstörung	So wirksam wie Lorazepam in der Einstiegsdosierung, aber nicht sedierend	Signifikant angstlösend und tendenziell besser verträglich als 20 mg Paroxetin	Angstlösende und antidepressive Wirksamkeit signifikant stärker als Placebo

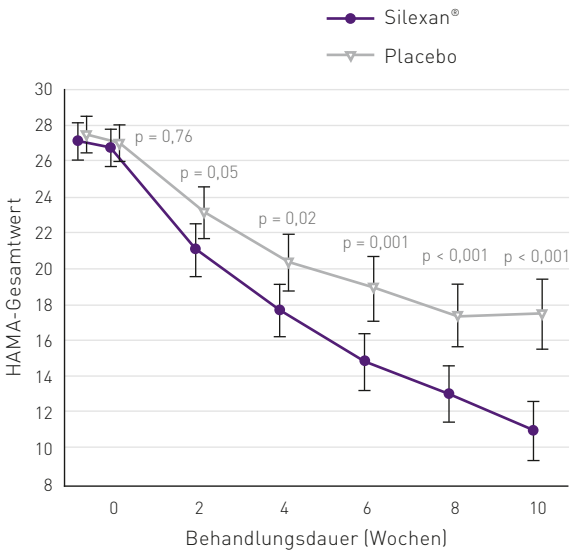
8.4 Klinische Studien im Detail

Silexan® ist wirksamer als Placebo bei Angststörung

Autoren	Kasper et al. 2010a
Studiendesign	Multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie
Prüfpräparate	Silexan® versus Placebo
Dosierung	80 mg/d
Diagnostisches Einschlusskriterium	Angststörung, nicht näher bezeichnet (DSM-IV 300.00; ICD-10 F41.9)
Anzahl der Studienteilnehmer	Silexan®: n = 107 Placebo: n = 109
Behandlungsdauer	10 Wochen
Zielkriterien	HAMA, PSQI, SAS, SF-36, CGI
Wichtige Ergebnisse	Der HAMA-Gesamtwert sank um 16,0 ± 8,3 in der Verumgruppe und um 9,5 ± 9,1 in der Placebogruppe (p < 0,01). Der PSQI reduzierte sich um 5,5 ± 4,4 Punkte in der Verumgruppe und um 3,8 ± 4,1 Punkte in der Placebogruppe (p < 0,01).
Verträglichkeit	Die Verträglichkeit war so gut wie beim Placebo.

Abb. 14:
Verlauf des HAMA-Gesamtwerts (Mittelwert ± 95 % Konfidenzintervall).

Silexan® ist Placebo signifikant überlegen in der anxiolytischen Wirksamkeit



In der Hausarztpraxis stellen sich oft Patienten vor, die zwar an Angstgefühlen leiden, aber keine voll ausgeprägte Angsterkrankung haben. Diese werden unter ICD-10 F41.9 codiert.

Die anxiolytische Wirksamkeit von Silexan® wurde über die Senkung des HAMA-Gesamtwertes bewertet. Beim ersten Messzeitpunkt nach zwei Wochen war der Effekt spürbar, ab der 4. Woche war die Wirkung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant stärker (s. Abbildung 14). Die angstlösende Wirkung wurde von den Patienten durch den Fragebogen SAS bestätigt.

Angstgefühle und innere Unruhe stören sehr häufig den gesunden Schlaf. Um die Wirkung von Silexan® auf den Schlaf der Betroffenen zu untersuchen, wurden sowohl der PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) als auch Einzelwertungen der HAMA-Skala analysiert.

Silexan® verbessert bei Patienten mit Angstgefühlen die Schlafqualität

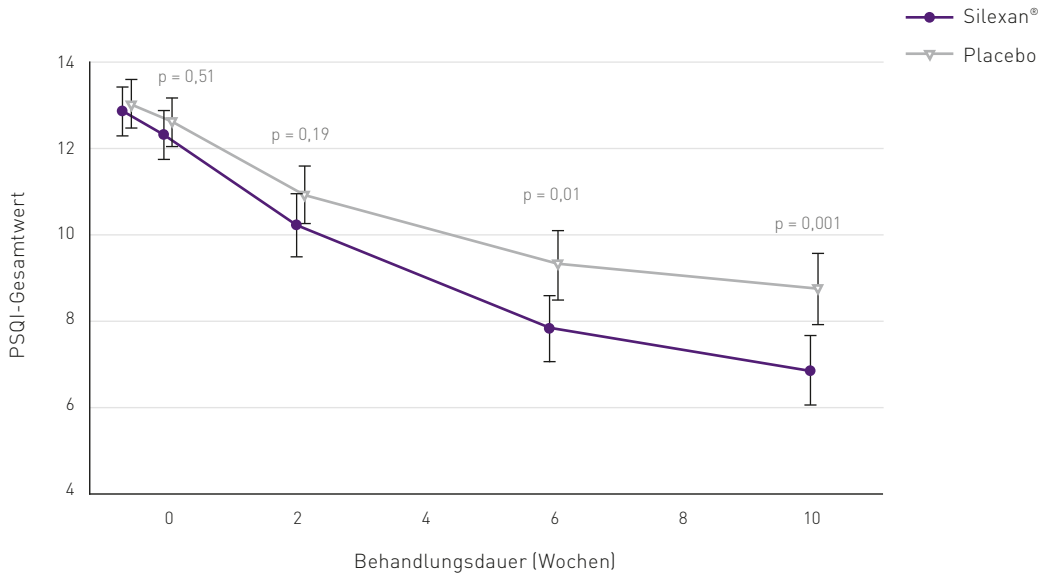


Abb. 15:
Verlauf des Pittsburg-Sleep-Quality-Index-Gesamtwerts (Mittelwert ± 95 % Konfidenzintervall).

Mit Silexan® verkürzte sich nicht nur die Einschlafzeit (p = 0,034), auch die Schlafqualität der Betroffenen besserte sich merklich. Ab der 6. Woche war die schlafverbessernde Wirkung von Silexan® Placebo statistisch signifikant überlegen (s. Abbildung 15). Nach 10 Wochen Behandlungsdauer mit Lavendelöl waren die Veränderungen im PSQI besonders ausgeprägt in den Kategorien Schlafqualität (p = 0,003) und Schlafdauer (p = 0,001).

Einzelne HAMA-Fragen beziehen sich auf die Unfähigkeit, Sorgen zu unterdrücken, Unruhe und Schlafstörungen, z. B. Frage 1 (u. a. Sorgen, furchtvolle Erwartung), Frage 2 (u. a. Unfähigkeit, sich zu entspannen) und Frage 4 (Ein- und Durchschlafstörungen). Silexan® verbessert nachweislich wirksamer als Placebo auch diese Symptome: Frage 1 (p < 0,001), Frage 2 (p < 0,001) und Frage 4 (p < 0,001).

Wenn die Angstgefühle nachlassen und der Schlaf sich bessert, haben die Betroffenen insgesamt ein besseres Lebensgefühl. Der individuelle Gesundheitszustand wurde anhand des SF-36 bewertet. Das mentale und körperliche Gesundheitsempfinden der Patienten war unter Silexan® deutlich besser als unter Placebo (s. Abbildung 16).

In dieser klinischen Studie war die Nebenwirkungsrate unter Silexan® auf Placeboniveau.

Silexan® verbessert signifikant mentales und körperliches Gesundheitsempfinden

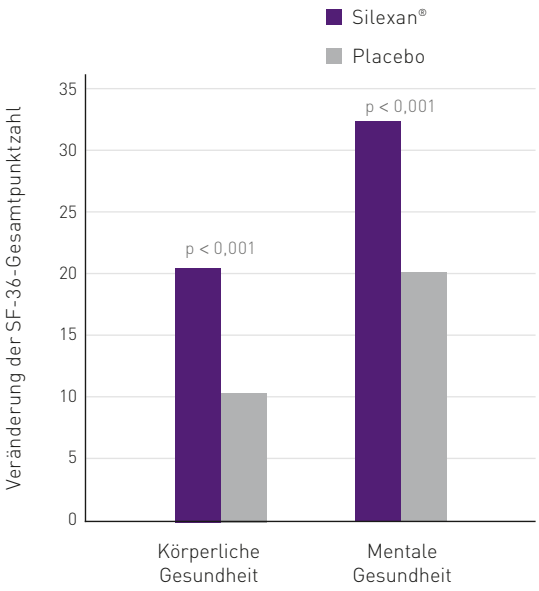


Abb. 16:
Verbesserung der Lebensqualität (Behandlungsende gegenüber Ausgangswert).

Mit Silexan® kommt das Gedankenkarussell zur Ruhe, die ständige innere Anspannung und Angstgefühle lösen sich. Infolgedessen schlafen die Patienten deutlich besser. Die Lebensqualität und Alltagsaktivität der Betroffenen nehmen deutlich zu.

Silexan® ist wirksam bei Ruhelosigkeit und Erregung

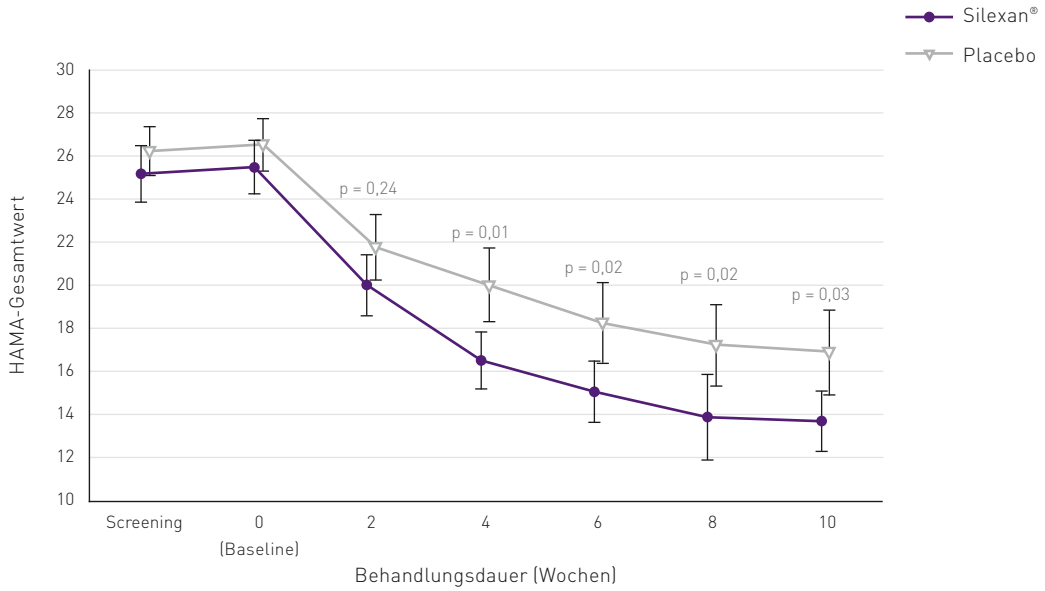
Autoren	Kasper et al. 2015a
Studiendesign	Multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie
Prüfpräparate	Silexan® versus Placebo
Dosierung	80 mg/d
Diagnostisches Einschlusskriterium	Ruhelosigkeit und Erregung (ICD-10 R45.1)
Anzahl der Studienteilnehmer	Silexan®: n = 86 Placebo: n = 84
Behandlungsdauer	10 Wochen
Zielkriterien	HAMA, PSQI, SAS, State Check, CGI
Wichtige Ergebnisse	Der HAMA-Gesamtwert sank um 12,0 in der Verumgruppe und um 9,3 in der Placebogruppe (p = 0,03).
Verträglichkeit	Die Verträglichkeit war so gut wie Placebo.

Ruhelosigkeit und Schlafstörungen gehören zu den häufigsten Symptomen bei Angststörungen. Wenn bei Patienten die Unruhe und nicht die ängstliche Verstimmung im Vordergrund steht, kann der Arzt die Diagnose „Ruhelosigkeit und Erregung" (ICD-10 R45.1) stellen.

Die angstlösende Wirkung von Silexan® wurde in dieser klinischen Studie bestätigt. Der Rückgang der Angst war bereits nach 2 Wochen Behandlungsdauer spürbar. Die Überlegenheit von Silexan® gegenüber Placebo war ab der vierten Woche bis zum Ende der Behandlungsdauer statistisch signifikant (s. Abbildung 17).

Abb. 17:
Verlauf des HAMA-Gesamtwerts (Mittelwert ± 95 % Konfidenzintervall).

Silexan® ist wirksamer als Placebo in der Behandlung von Angstgefühlen



Silexan® reduziert Ruhelosigkeit signifikant stärker als Placebo

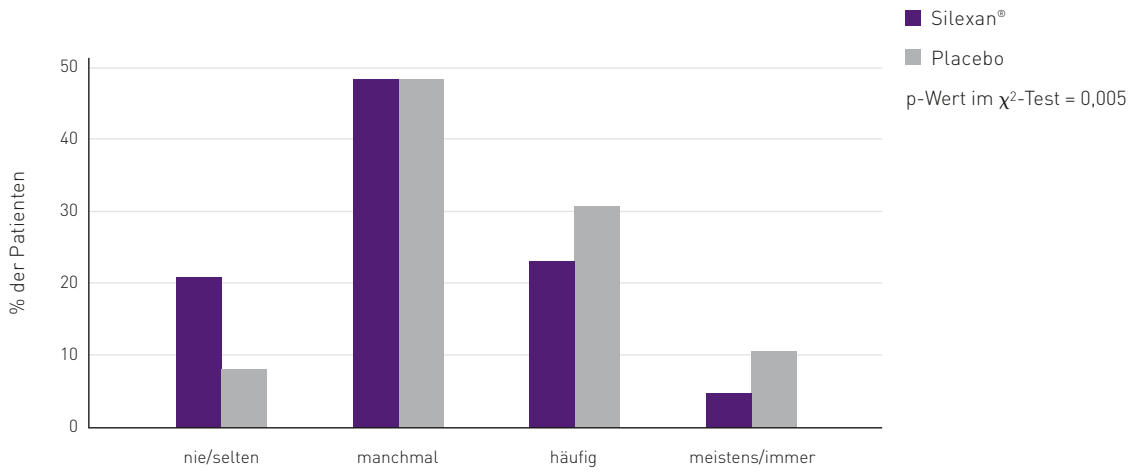


Abb. 18:
Ruhelosigkeit bei Behandlungsende (Woche 10) gemäß State Check.

Der State Check zeigte eine deutliche Senkung der Ruhelosigkeit. Der Prozentsatz an Patienten, die sich nie, selten oder manchmal ruhelos fühlten (im Gegensatz zu meistens oder immer), stieg in der Verumgruppe von 14 % zu Behandlungsbeginn auf 71 % bei Behandlungsende und von 10 % auf 58 % in der Placebogruppe. Die Überlegenheit von Silexan® ist statistisch signifikant (p = 0,005) (s. Abbildung 18).

Der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ließ erkennen, dass Silexan® keine sedierenden Eigenschaften hat.

Silexan® wurde gut vertragen. Alle UAWs der Verumgruppe, die potenziell durch das Lavendelöl verursacht wurden, waren gastrointestinale Beschwerden. Es wurden keine sedierenden Effekte beobachtet. Es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Silexan® hat eine klinisch nachgewiesene ausgleichende und angstlösende Wirkung bei Patienten, die an Ruhelosigkeit leiden.

Silexan® bei Neurasthenie, posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) und Somatisierungsstörungen

Autoren	Uehleke et al. 2012
Studiendesign	Monozentrische, offene Phase-II-Studie
Prüfpräparat	Silexan®
Dosierung	80 mg/d
Diagnostisches Einschlusskriterium	Neurasthenie (ICD-10 F48.0), posttraumatische Belastungsstörung (F43.1) oder Somatisierungsstörung (F45.0, F45.1)
Anzahl der Studienteilnehmer	n = 50
Behandlungsdauer	6 Wochen
Zielkriterien	SCL-90-R, D-S, SF-36, State Check, Schlaftagebuch
Wichtige Ergebnisse	Gegenüber dem Ausgangswert sank der mittlere D-S-Wert um 32,7 % und der SCL-90-R-Global-Severity-Index reduzierte sich um 36,4 %. Der SF-36-Wert für mentale Gesundheit stieg um 48,2 % gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0{,}001$).
Verträglichkeit	Als UAWs traten vor allem gastrointestinale Beschwerden auf. Die Nebenwirkungen wurden als leicht bis moderat eingestuft.

In dieser Studie waren die häufigsten Grunderkrankungen eine posttraumatische Belastungsstörung sowie eine Neurasthenie. Neurasthenie ist ein Ermüdungssyndrom, das durch Erschöpfung und schnelle Ermüdbarkeit nach geistiger oder körperlicher Anstrengung charakterisiert ist. Sie geht einher mit Konzentrationsstörungen, Schwindel, Schmerzen und der grundsätzlichen Unfähigkeit zu entspannen. Angst und Unruhe treten häufig bei den o. g. Erkrankungen auf, sodass es sinnvoll war, den angstlösenden und beruhigenden Effekt von Silexan® in dieser Patientengruppe zu untersuchen.

Patienten, die an Neurasthenie, an einer posttraumatischen Belastungsstörung oder an einer Somatisierungsstörung litten, wurden in dieser Studie sechs Wochen mit Silexan® behandelt. Alle drei Störungen sind gekennzeichnet durch Angstgefühle und depressive Verstimmung sowie Schlafstörungen. Zu Behandlungsende war die Verbesserung der Symptomatik statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert und klinisch bedeutsam: Die Patienten litten weniger unter Angstgefühlen, Unruhe und Schlafstörungen (s. Abbildung 19). Dies ging einher mit einer Verbesserung des allgemeinen mentalen Gesundheitszustandes.

Silexan® bei Neurasthenie und posttraumatischer Belastungsstörung

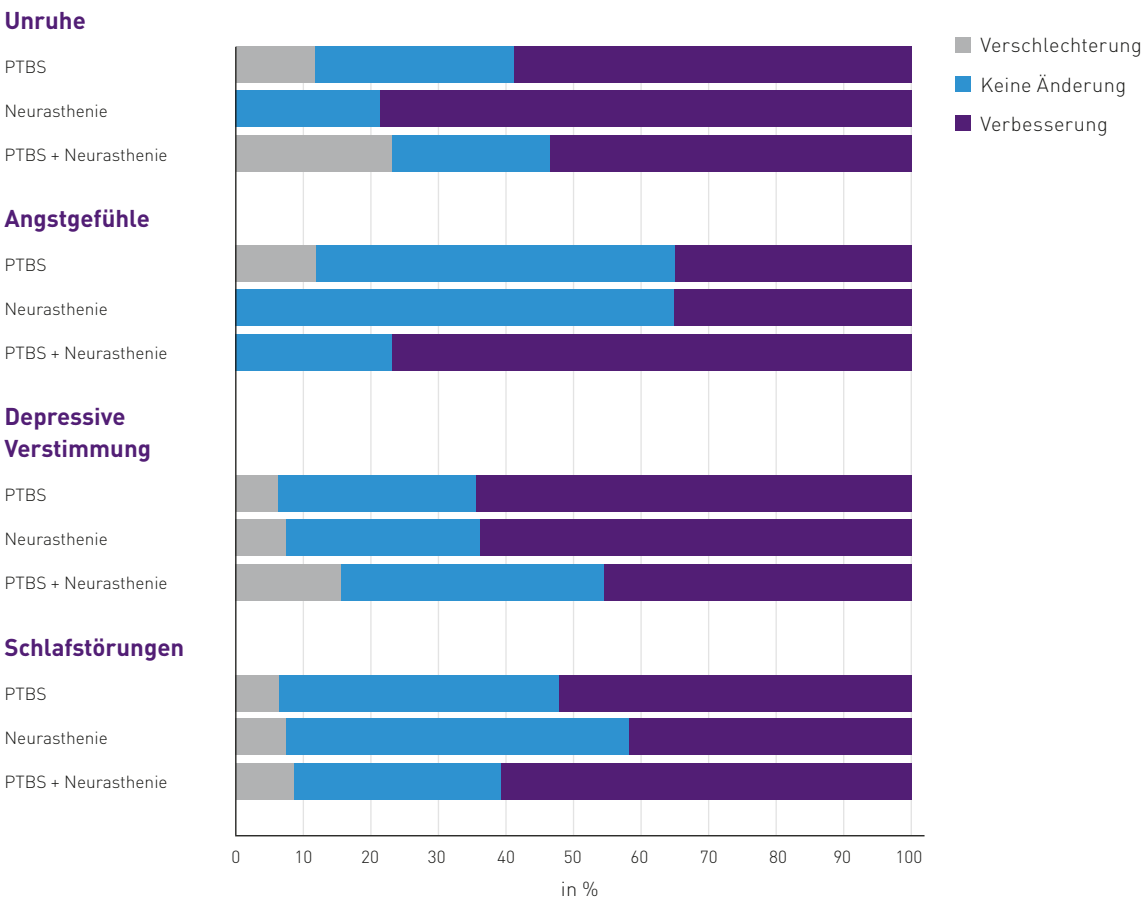


Abb. 19:
State-Check-Änderung am Tag 42 gegenüber dem Ausgangswert.

Die Auswertung der Schlaftagebücher ergab, dass sich die Schlafqualität gegenüber dem Ausgangswert verbesserte: Die Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens ($p = 0{,}002$), die Dauer der Schlafpausen ($p < 0{,}001$) sowie die Morgenmüdigkeit ($p = 0{,}005$) verringerten sich, während sich die Stimmung der Patienten deutlich besserte ($p = 0{,}03$).

Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet. Das Lavendelöl hatte keine sedierende Wirkung. Es gab keine Anzeichen für eine Gewöhnung oder ein Abhängigkeitspotenzial.

Unter Behandlung mit Silexan® besserten sich wichtige Begleitsymptome der Neurasthenie oder PTBS wie innere Unruhe, Schlafstörungen und Angstgefühle.

Silexan® ist so stark angstlösend wie Lorazepam in der Einstiegsdosierung

Autoren	Woelk, Schläfke 2010
Studiendesign	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, referenzkontrollierte Studie
Prüfpräparate	Silexan® versus Lorazepam (Benzodiazepin)
Dosierung	Silexan® 80 mg/d Lorazepam 0,5 mg/d (Einstiegsdosierung)
Diagnostisches Einschlusskriterium	Generalisierte Angststörung (DSM-IV 300.02)
Anzahl der Studienteilnehmer	Silexan®: n = 40 Lorazepam: n = 37
Behandlungsdauer	6 Wochen
Zielkriterien	HAMA, SAS, PSWQ-PW, SF-36, CGI, Schlaftagebuch
Wichtige Ergebnisse	Der mittlere HAMA-Gesamtwert sank in beiden Gruppen fast gleich: um 11,3 ± 6,7 Punkte in der Silexan®-Gruppe und um 11,6 ± 6,6 Punkte in der Lorazepam-Gruppe.
Verträglichkeit	Es traten keine SUEs auf.

Um weitere Erkenntnisse über die Stärke der anxiolytischen Wirksamkeit zu gewinnen, wurde diese klinische Studie mit Patienten, die unter einer generalisierten Angststörung litten, durchgeführt.

Als Referenz wurde das Standard-Anxiolytikum Lorazepam gewählt. Die primäre Zielgröße war die Änderung in der Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA-Gesamtwert) zwischen dem Ausgangswert und dem Wert zu Behandlungsende nach 6 Wochen. Der mittlere HAMA-Gesamtwert sank deutlich und in vergleichbarem Maße in beiden Behandlungsgruppen (etwa 12 Punkte). Die Ergebnisse legen nahe, dass Silexan® so anxiolytisch wirkt wie Lorazepam in der Einstiegsdosierung von 0,5 mg/d (s. Abbildung 20).

Silexan® ist so anxiolytisch wirksam wie Lorazepam in der Einstiegsdosierung

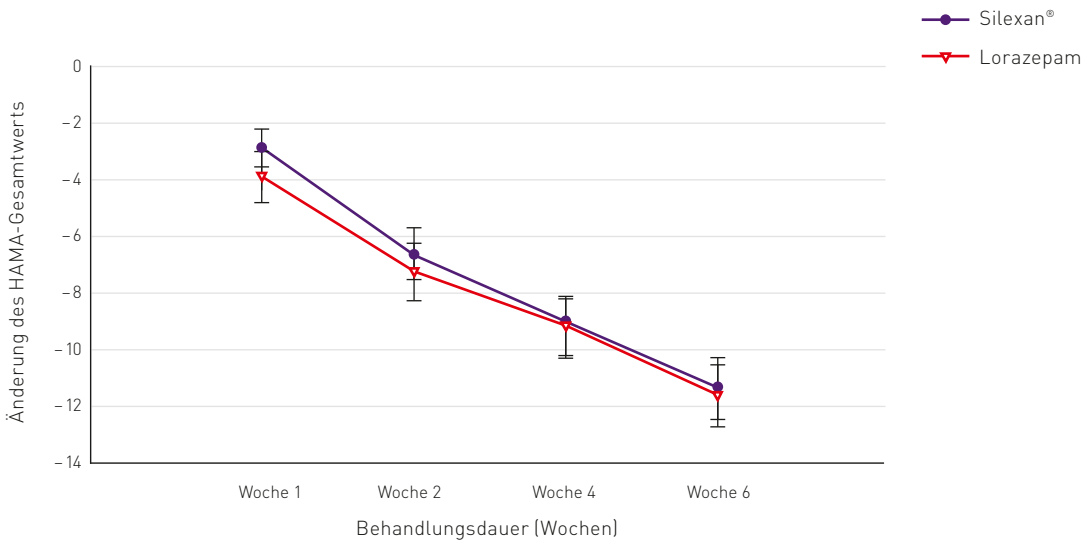


Abb. 20:
Änderung des HAMA-Gesamtwerts gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwert ± Standardfehler).

Beide Arzneimittel verbesserten die Schlafqualität der Patienten. Die Gesamtschlafdauer war in beiden Behandlungsgruppen verlängert. Einschlafdauer und Schlafunterbrechungen reduzierten sich während der 6-wöchigen Studie. Silexan® hat somit nicht nur angstlösende, sondern auch schlafverbessernde Eigenschaften.

Im Gegensatz zu Beruhigungs- und Schlafmitteln wie Benzodiazepinen wirkt Lavendelöl jedoch nicht sedierend. In der Lorazepam-Gruppe klagten 6 von 37 Patienten über Müdigkeit, einer bekannten Nebenwirkung von Lorazepam.

Das pflanzliche Arzneimittel war gut verträglich. Die UAWs des Lavendelöls waren meist gastrointestinale Beschwerden. In der Silexan®-Gruppe kam es zu keinen SUEs.

Silexan® war so anxiolytisch wirksam wie Lorazepam in der Einstiegsdosierung, hatte aber keine sedierende Wirkung und machte tagsüber nicht müde.

Anxiolytische Wirkung von Silexan® im Vergleich zu 20 mg Paroxetin

Autoren	Kasper et al. 2014
Studiendesign	Multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, referenzkontrollierte doppelblinde Studie
Prüfpräparate	Silexan® versus Placebo mit Paroxetin als Referenz
Dosierung	Silexan® 80 mg/d und 160 mg/d Paroxetin 20 mg/d
Diagnostisches Einschlusskriterium	Generalisierte Angststörung (DSM-V 300.02)
Anzahl der Studienteilnehmer	Silexan® 80 mg/d: n = 135 Silexan® 160 mg/d: n = 121 Paroxetin: n = 132 Placebo: n = 135
Behandlungsdauer	10 Wochen
Zielkriterien	HAMA, SF-36, SDS, CGI
Wichtige Ergebnisse	Der HAMA-Gesamtwert sank um 14,1 ± 9,3 Punkte unter Silexan® 160 mg/d, 12,8 ± 8,7 unter Silexan® 80 mg/d, 11,3 ± 8,0 unter Paroxetin und 9,5 ± 9,0 Punkte unter Placebo ($p < 0,01$ Silexan® versus Placebo).
Verträglichkeit	Die Nebenwirkungsrate in der Silexan®-Gruppe war kaum höher als unter Placebo und tendenziell niedriger als in der Paroxetin-Gruppe.

Da SSRIs die bei Angsterkrankung am häufigsten eingesetzten Substanzen sind, wurde eine Studie durchgeführt, die die Stärke der anxiolytischen Wirksamkeit dem Effekt des SSRI Paroxetin (20 mg) gegenüberstellte.

Patienten, die in diese Studien eingeschlossen wurden, litten im Mittel seit 2,5 Jahren an einer generalisierten Angststörung. Die Mehrzahl der Patienten war weiblich. Eine Subgruppenanalyse nach Geschlechtern ergab keinen systematischen Unterschied zwischen Männern und Frauen in der Wirksamkeit.

Als Referenz wurde das SSRI Paroxetin gewählt, da es ein Standardmedikament in der Behandlung generalisierter Angststörungen ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt es als Mittel der ersten Wahl [Bandelow et al. 2014].

60 % der Patienten in der Silexan®-160-mg/d-Gruppe erreichten eine HAMA-Gesamtwert-Senkung um > 50 % des Ausgangswertes. Unter Silexan® 80 mg/d waren dies 52 % der Patienten, unter Paroxetin 43 % und unter Placebo 38 %. Nach 10 Wochen Behandlungsdauer mit Arzneilavendelöl sank der HAMA-Gesamtwert um durchschnittlich 13 bis 14 Punkte. Damit liegt die Wirkung von Silexan® in der Größenordnung, wie sie in der Literatur für chemisch-synthetische Anxiolytika (z. B. Bromazepam, Oxazepam, Escitalopram und Duloxetin) in dieser Indikation angegeben wird (s. Abbildung 21).

Beide Dosierungen von Silexan® waren gut verträglich. Die Nebenwirkungsrate für das Lavendelöl war kaum höher als unter Placebo. Die Nebenwirkungsrate von Paroxetin war hingegen höher. Die Nebenwirkungsrate unter Silexan® 160 mg/d lag 15,9 % und die unter Silexan® 80 mg/d 6,1 % unterhalb der von Paroxetin.

Die Analyse der HAMA-Frage 4 (Schlaflosigkeit) zeigt, dass Silexan® einen positiven Einfluss auf den Schlaf der Patienten hatte. Die Abnahme der Angstgefühle korrelierte mit einem Nachlassen der Schlafstörungen. Zu Studienende waren die Werte für Schlaflosigkeit um 48,3 % (Silexan® 160 mg), 46,2 % (Silexan® 80 mg), 37,4 % (Paroxetin 20 mg) und 24,4 % (Placebo) gesunken (s. Abbildung 22) [Kasper et al. 2015b].

Die anxiolytische Wirkung des Lavendelöls ist signifikant stärker als die von Placebo

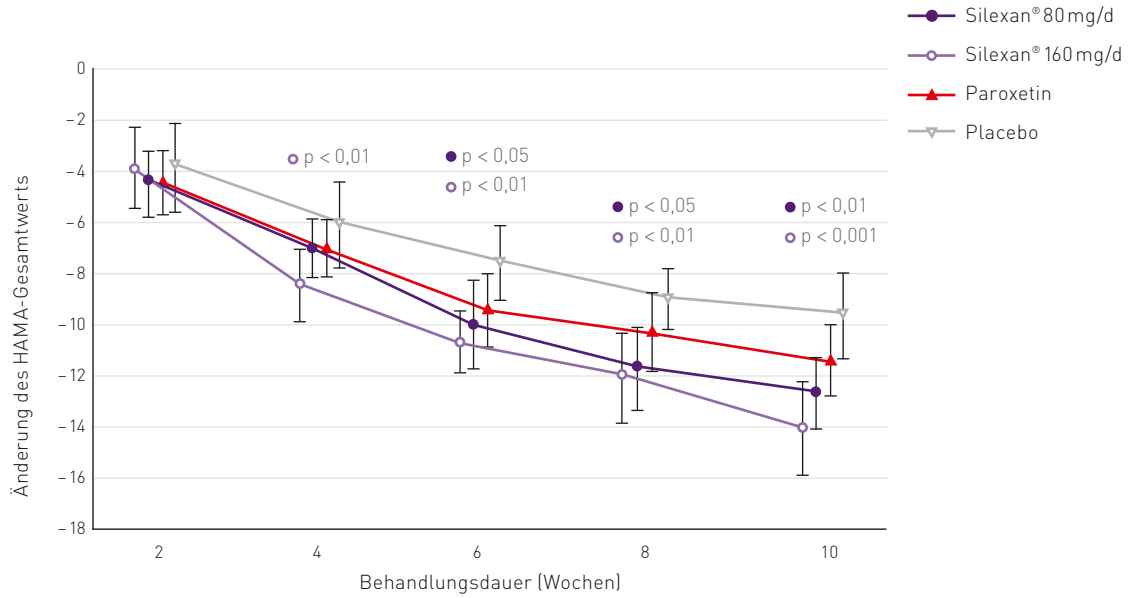


Abb. 21:
Änderung des HAMA-Gesamtwerts (Mittelwert ± Standardabweichung).

Silexan® mindert Schlafstörungen bei Angstpatienten

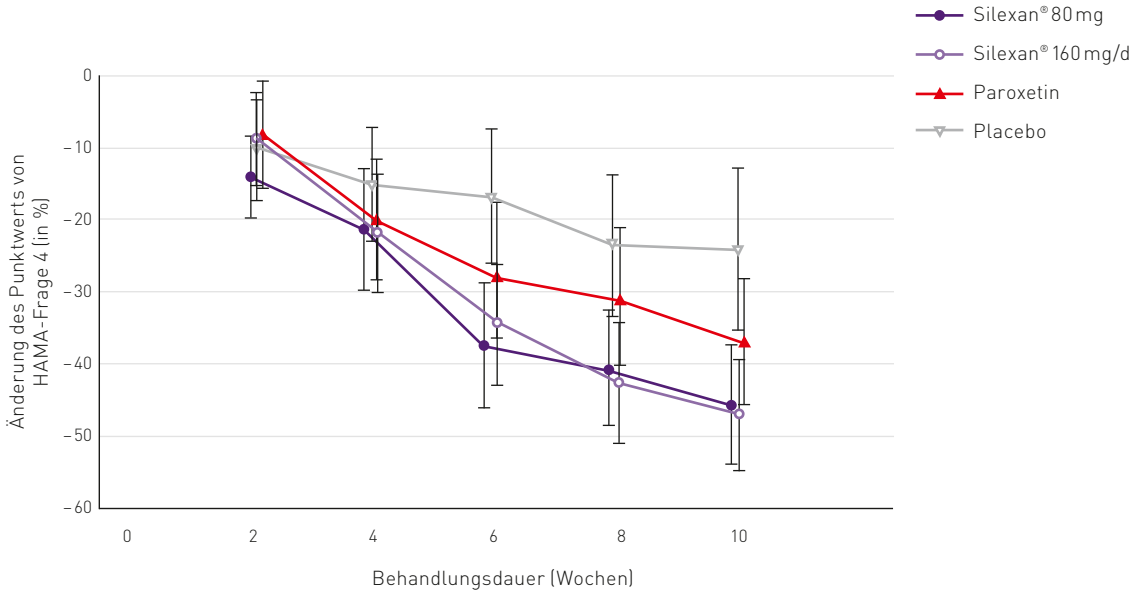
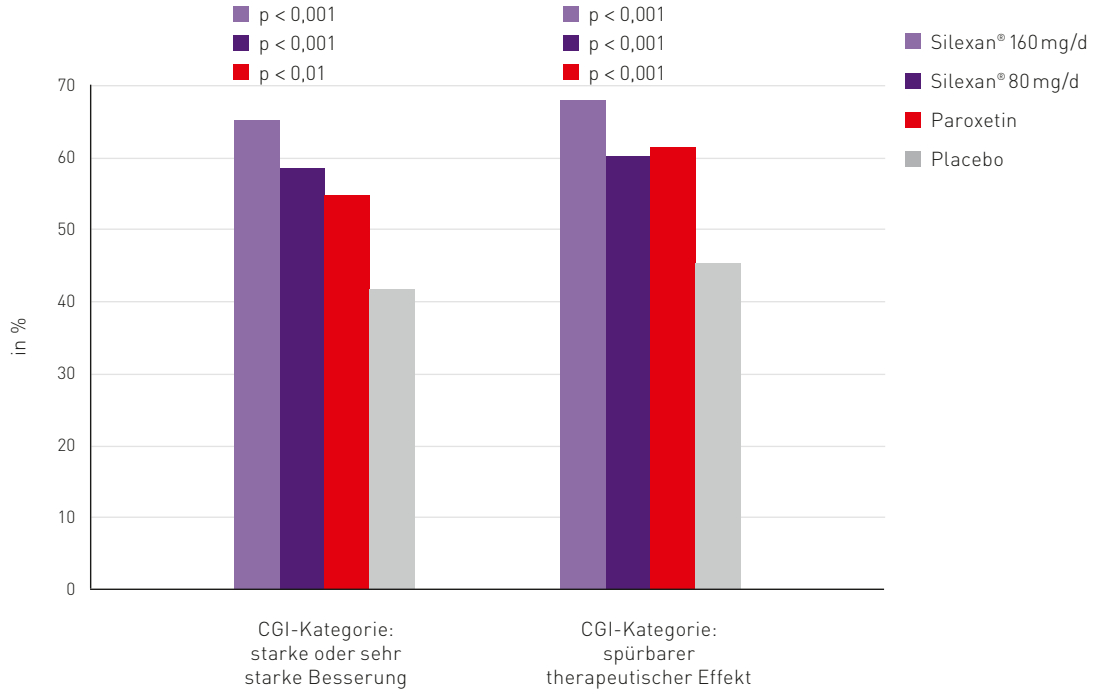


Abb. 22:
Prozentuale Änderung des Punktwerts für HAMA-Frage 4 „Schlafstörungen" [Kasper et al. 2015b].

Abb. 23:
Therapeutischer Effekt von Silexan® gemäß CGI-Skala (Angabe der p-Werte gegenüber Placebo).

Silexan® in der Arztbewertung



Die CGI-Skala (Clinical Global Impressions) spiegelt den klinischen Gesamteindruck wider. Durch Silexan® wurde dieser verbessert (s. Abbildung 23). Das pflanzliche Präparat war hierbei Placebo überlegen, unter Paroxetin wurden keine besseren Ergebnisse erzielt [Kasper et al. 2014] (s. Abbildung 23).

Silexan® war in beiden Dosierungen Placebo statistisch signifikant überlegen. Unter 20 mg Paroxetin wurde keine stärkere Besserung beobachtet. Das pflanzliche Arzneimittel war jedoch tendenziell besser verträglich.

Silexan® bei Angst und depressiver Störung, gemischt

Autoren	Kasper et al. 2016
Studiendesign	Multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie
Prüfpräparate	Silexan® versus Placebo
Dosierung	80 mg/d
Diagnostisches Einschlusskriterium	Angst und depressive Störung, gemischt (ICD-10 F41.2)
Anzahl der Studienteilnehmer	Silexan®: n = 159 Placebo: n = 156
Behandlungsdauer	10 Wochen
Zielkriterien	Primär: HAMA, MADRS Sekundär: STAI, HADS, CGI, SDS, SF-36
Wichtige Ergebnisse	Der HAMA-Gesamtwert sank um 10,8 ± 9,6 Punkte unter Silexan® und um 8,4 ± 8,9 Punkte unter Placebo ($p < 0,01$). Der MADRS-Gesamtwert sank um 9,2 ± 9,9 Punkte unter Silexan® und um 6,1 ± 7,6 Punkte unter Placebo ($p < 0,001$).
Verträglichkeit	Aufstoßen war die einzige Nebenwirkung, die unter Silexan® deutlich häufiger vorkam als unter Placebo.

Nach Zahlen der WHO weisen bis zu 25 % der Patienten in der Allgemeinarztpraxis Symptome sowohl einer ängstlichen als auch einer depressiven Verstimmung auf [Sartorius et al. 1996]. Die Diagnose F41.2 soll bei gleichzeitigem Bestehen von Angst und Depression Verwendung finden, jedoch nur, wenn keine der beiden Störungen eindeutig vorherrscht und keine für sich genommen eine eigenständige Diagnose rechtfertigt. Bei den Störungen der Diagnosen F41 stellen Manifestationen der Angst dabei grundsätzlich die Hauptsymptome dar, ohne auf eine bestimmte Umgebungssituation bezogen zu sein. Depressive und Zwangssymptome, sogar einige Elemente phobischer Angst können vorhanden sein, vorausgesetzt, sie sind eindeutig sekundär oder weniger ausgeprägt. Aufgrund der häufigen Prävalenz dieser gemischten Form war es wichtig zu wissen, ob Silexan® einen positiven anxiolytischen Einfluss auch bei Vorliegen dieser breiteren Symptomatik hat.

Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten einen HAMA-Gesamtwert von mindestens 18 Punkten und einen Mindestwert von je 2 Punkten für die HAMA-Fragen „Ängstliche Stimmung" und „Depressive Stimmung".

Abb. 24:
Verlauf des HAMA-Gesamtwerts (Mittelwert ± 95 % Konfidenzintervall).

Silexan® ist Placebo signifikant überlegen in der anxiolytischen Wirksamkeit

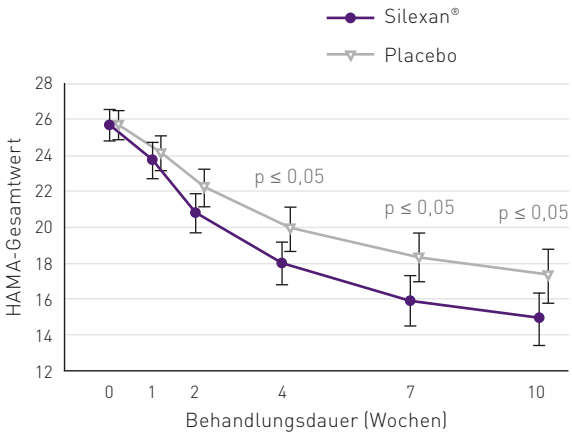
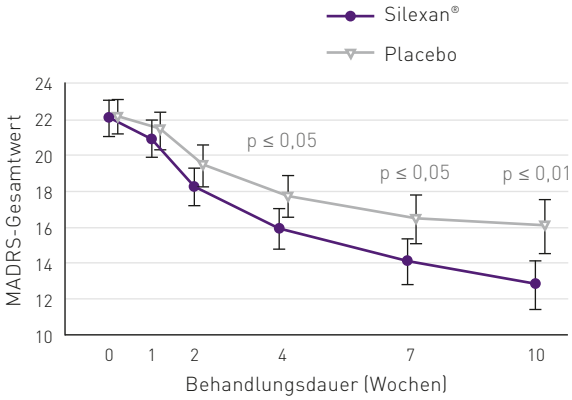


Abb. 25:
Verlauf des Gesamtwerts in der Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (Mittelwert ± 95 % Konfidenzintervall).

Signifikant stärkerer Rückgang der depressiven Symptome



In Bezug auf die anxiolytische Wirksamkeit war Silexan® ab der vierten Behandlungswoche Placebo statistisch signifikant überlegen. Der HAMA-Gesamtwert sank in der Verumgruppe von einem mittleren Ausgangswert von 25,7 ± 5,6 Punkten auf 14,9 ± 9,3 Punkte zu Behandlungsende und in der Placebogruppe von 25,7 ± 5,2 auf 17,3 ± 9,7 Punkte (s. Abbildung 24).

Eine Besserung der depressiven Symptome wurde nach 2 Wochen spürbar. Ab der 4. Woche bis Behandlungsende war der Effekt statistisch signifikant ($p < 0,001$). Der MADRS-Gesamtwert sank in der Verumgruppe von einem mittleren Ausgangswert von 22,0 ± 6,4 Punkten auf 12,8 ± 8,7 Punkte bei Behandlungsende und in der Placebogruppe von 22,1 ± 6,1 auf 16,0 ± 9,8 Punkte (s. Abbildung 25).

Am Behandlungsende fühlten sich in der Arztbeurteilung nach CGI (Clinical Global Impression) 47,7 % der Patienten unter Silexan® „besser" oder „viel besser". Unter Placebo waren dies nur 31,2 % der Patienten ($p < 0,01$). Dieses Ergebnis wurde durch den SDS-Wert (Sheehan Disability Scale) bestätigt. Dieser bewertet Einschränkungen bei der Arbeit, in der Schule, in der Ausbildung oder im Sozial- bzw. Familienleben sowie bei Aufgaben im Haushalt ($p < 0,05$). Die Patienten der Verumgruppe hatten auch deutlich weniger Fehltage bei der Arbeit, in der Schule oder in der Ausbildungsstätte sowie weniger Tage mit geringer Produktivität. Auch in den Gesamtwertungen des mentalen und körperlichen Gesundheitsempfindens im SF-36 (Short Form Health Survey) war Silexan® Placebo signifikant überlegen.

Die Rate unerwünschter Ereignisse unter Lavendelöl (25,0 %) war kaum höher als unter Placebo (22,8 %). Aufstoßen war die einzige Nebenwirkung, die in der Silexan®-Gruppe deutlich häufiger vorkam.

Bei Patienten, die sowohl an einer ängstlichen als auch an einer depressiven Verstimmung litten, war Silexan® signifikant anxiolytisch wirksam. Dadurch besserte sich die Leistungsfähigkeit der Patienten deutlich.

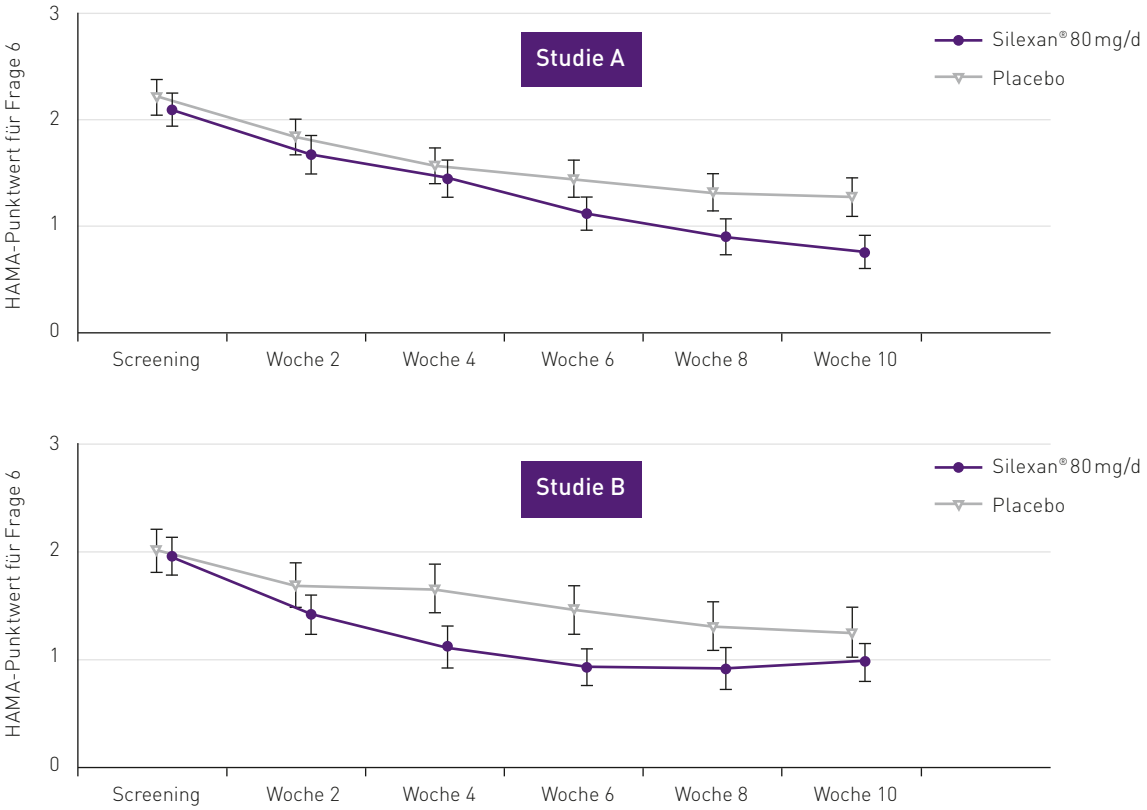
Silexan® bei depressiver Begleitsymptomatik

Autoren	Kasper, Dienel 2012
Studiendesign	Metaanalyse von zwei multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studien
Prüfpräparate	Silexan® versus Placebo
Dosierung	80 mg/d
Diagnostisches Einschlusskriterium	Depressive Begleitsymptome bei ängstlicher Verstimmung
Anzahl der Studienteilnehmer	Studie A: n = 216 Studie B: n = 170
Behandlungsdauer	10 Wochen
Zielkriterien	HAMA
Wichtige Ergebnisse	Der HAMA-Wert für Frage 6 (depressive Stimmung) sank signifikant stärker unter Behandlung mit Silexan® von durchschnittlich 2,0 Punkten zu Studienbeginn auf 0,9 Punkte als unter Placebo von 2,1 auf 1,2 Punkte ($p < 0,0001$).

Die Wirksamkeit von Silexan® bei Angstgefühlen, Unruhezuständen und daraus resultierenden Schlafstörungen wurde in mehreren klinischen Studien gezeigt. Diese Metaanalyse untersuchte den Einfluss des Lavendelöls auf depressive Symptome, die begleitend auftreten können.

Abb. 26:
Verlauf des HAMA-Punktwerts für „Depressive Stimmung" während der Behandlung (Mittelwert ± 95 % Konfidenzintervall).

Besserung der depressiven Begleitsymptomatik



Die Frage 6 der HAMA-Skala bewertet die depressiven Symptome Interessenverlust, mangelnde Freude an Hobbys, Niedergeschlagenheit, Früherwachen und Tagesschwankungen. Der Punktwert für Frage 6 wurde zwischen Studienbeginn und nach 10 Wochen Behandlung verglichen. Zu Beginn beider Studien betrug der Wert für Frage 6 durchschnittlich 2,0 („mäßig") in der Verumgruppe und 2,1 in der Placebogruppe. Nach 10 Wochen Behandlung mit Silexan® wurde ein mittlerer Wert von 0,9 („gering") erreicht, während der Mittelwert in der Placebogruppe 1,2 betrug (s. Abbildung 26). Die Besserung der depressiven Begleitsymptomatik war in der Verumgruppe statistisch signifikant stärker als in der Placebogruppe ($p < 0{,}0001$).

Untersucht man die Subgruppe mit stärker ausgeprägter depressiver Begleitsymptomatik zu Beginn, war der Effekt von Silexan® noch deutlicher: Bei Patienten, die einen Ausgangswert von > 2 in der HAMA-Frage 6 aufwiesen, sank der durchschnittliche Punktwert von 2,4 auf 1,0 unter Silexan® und von 2,5 auf 1,5 unter Placebo (s. Abbildung 27). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0{,}0001$).

Besserung der depressiven Begleitsymptomatik in der Subgruppe

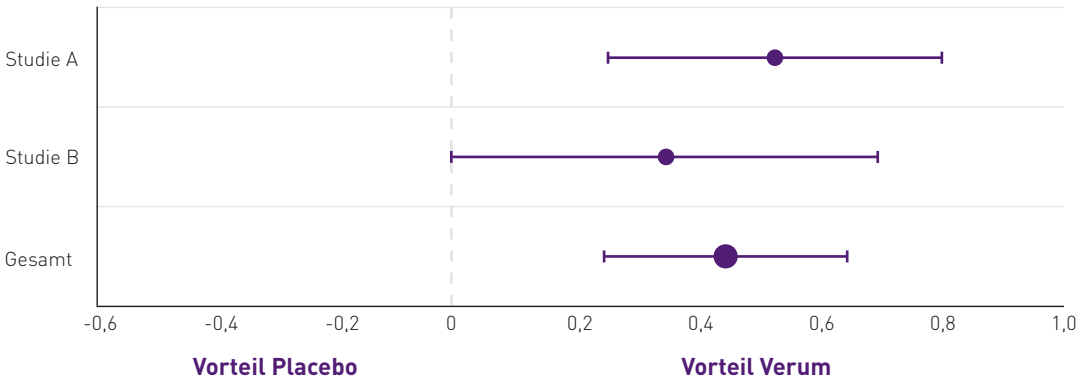


Abb. 27:
Veränderung der „Depressiven Stimmung" während der Behandlung in der Subgruppe mit einem Ausgangswert > 2 in der HAMA-Frage 6 (Mittelwertdifferenzen ± 95 % Konfidenzintervall).

Unter Silexan® zeigte sich eine statistisch signifikante Besserung der begleitenden depressiven Symptomatik.

9. Arzneimittelsicherheit

9.1 Zusammenfassung

Für Lasea® liegen umfangreiche Sicherheits- und Toxikologiestudien vor, die die Unbedenklichkeit des pflanzlichen Arzneimittels bestätigen. In klinischen Studien war die Nebenwirkungsrate von Lasea® kaum höher als unter Placebo.

Lasea® ist besser verträglich als die meisten synthetischen Arzneimittel. Im Gegensatz zu anderen angstlösenden und beruhigenden Wirkstoffen zeigten sich keine sedierenden Effekte. Da das Lavendelöl nicht sedierend wirkt, beeinträchtigt Lasea® das Reaktionsvermögen und die Fahrtüchtigkeit nicht.

Auch lässt sich kein Abhängigkeitspotenzial erkennen und bei Absetzen treten keine Entzugserscheinungen auf. Der pflanzliche Wirkstoff in Lasea® führt nicht zu typischen Nebenwirkungen anderer Anxiolytika wie Schwindel, sexueller Dysfunktion oder Gewichtszunahme.

Lasea® hat in klinischen Studien kein Wechselwirkungspotenzial gezeigt, auch nicht mit oralen Kontrazeptiva. Das Lavendelöl führt nicht zu phototoxischen Reaktionen wie andere Psychopharmaka (z. B. Johanniskrautextrakt).

Lasea® Weichkapseln werden am besten mit einem Glas stillem Wasser zu einer Mahlzeit eingenommen oder abends kurz vor dem Zubettgehen.

9.2 Überblick über die Sicherheitsstudien

Die gute Verträglichkeit von Lasea® wurde in mehr als 15 klinischen Studien mit über 2.500 Patienten bzw. Probanden dokumentiert. Die meisten Studien hatten eine Behandlungsdauer von 10 Wochen. Zusätzlich wurden spezielle Studien zur Arzneimittelsicherheit bei besonderen Patientengruppen (z. B. eingeschränkte Nierenfunktion) durchgeführt. Lasea® kann auch Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion gegeben werden. Das Lavendelöl erwies sich selbst in diesem Patientenkollektiv als gut verträglich [De Mey, Dienel 2013].

Autoren	Doroshyenko et al. 2013	Heger-Mahn et al. 2014
Studiendesign	Monozentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, 2-Phasen-Cross-over-Studie	Monozentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, 2-Phasen-Cross-over-Studie
Probanden/ Diagnostisches Einschlusskriterium	Gesunde Erwachsene beiderlei Geschlechts	Gesunde erwachsene Frauen
Anzahl der Studienteilnehmer	n = 16	n = 24
Hauptergebnis	Silexan® zeigte keine Wechselwirkungen über Cytochrom-P450-Isoenzyme.	Silexan® beeinflusste orale Kontrazeption nicht.

Besonders ältere Patienten haben oft eine Grunderkrankung, die behandlungsbedürftig ist. Eine sogenannte Cocktail-Studie untersuchte mögliche Interaktionen zwischen 160 mg/Tag Silexan® und anderen Medikamenten über die für den Arzneimittelstoffwechsel wichtigen Cytochrom-P450-Isoenzyme. Dabei zeigte sich kein Wechselwirkungspotenzial selbst in dieser Dosierung, die dem doppelten der zugelassenen Tagesdosis von Lasea® entspricht.

In einer weiteren Studie wurden insbesondere mögliche Wechselwirkungen zwischen 160 mg/Tag Silexan® und einem oralen Kontrazeptivum untersucht. Ein Einfluss des Lavendelöls auf die hormonelle Verhütung wurde sogar in dieser Dosierung nicht beobachtet, die dem doppelten der empfohlenen Tagesdosis entspricht.

Viele psychotrope Medikamente haben ein Abhängigkeitspotenzial, was sowohl Ärzte als auch Patienten fürchten. Silexan® wird zur Langzeitanwendung empfohlen. Daher wurde in einer Studie untersucht, ob nach plötzlichem Absetzen des pflanzlichen Arzneimittels Entzugssymptome auftreten.

Andere Anxiolytika wie Benzodiazepine haben ein bekanntes Missbrauchspotenzial. In einer Cross-over-Studie mit Konsumenten von Freizeitdrogen wurde Silexan® mit Lorazepam verglichen. Obwohl beide Arzneimittel eine vergleichbare angstlösende Wirksamkeit haben, war das Lavendelöl für Drogenkonsumenten nicht attraktiv. Silexan® verursachte weder ein „High" noch Sedierung.

Psychotrope Medikamente wie Benzodiazepine können analog zu Alkohol die Fahrtüchtigkeit beeinflussen. Silexan® macht tagsüber nicht müde und hat auch keinen Hangover-Effekt. Im Fahrsimulator wurden weder nach Langzeitgabe noch nach Überdosierung eine Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit gemessen.

Gastpar et al. 2017	Seifritz et al. 2020	Möller et al. 2020
Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, referenzkontrollierte Vergleichsstudie	Monozentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, referenzkontrollierte Cross-over-Studie	Monozentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, referenzkontrollierte Cross-over-Studie
Patienten mit generalisierter Angststörung (DSM-IV 300.02)	Gesunde Erwachsene, die in der Vergangenheit Freizeitkonsum von „Downern" hatten	Gesunde Erwachsene beiderlei Geschlechts
Silexan® 160 mg/d: n = 97 Silexan® 80 mg/d: n = 115	n = 34	Teil 1: n = 50 Teil 2: n = 25
Nach Absetzen von Silexan® traten keine Entzugserscheinungen auf.	Erfahrene Konsumenten von Freizeitdrogen bewerten Silexan® so uninteressant wie Placebo.	Im Gegensatz zu Benzodiazepinen beeinträchtigt Silexan® nicht die Fahrtüchtigkeit.

9.3 Sicherheitsstudien im Detail

Silexan® zeigt kein Interaktionspotenzial (Cocktail-Studie)

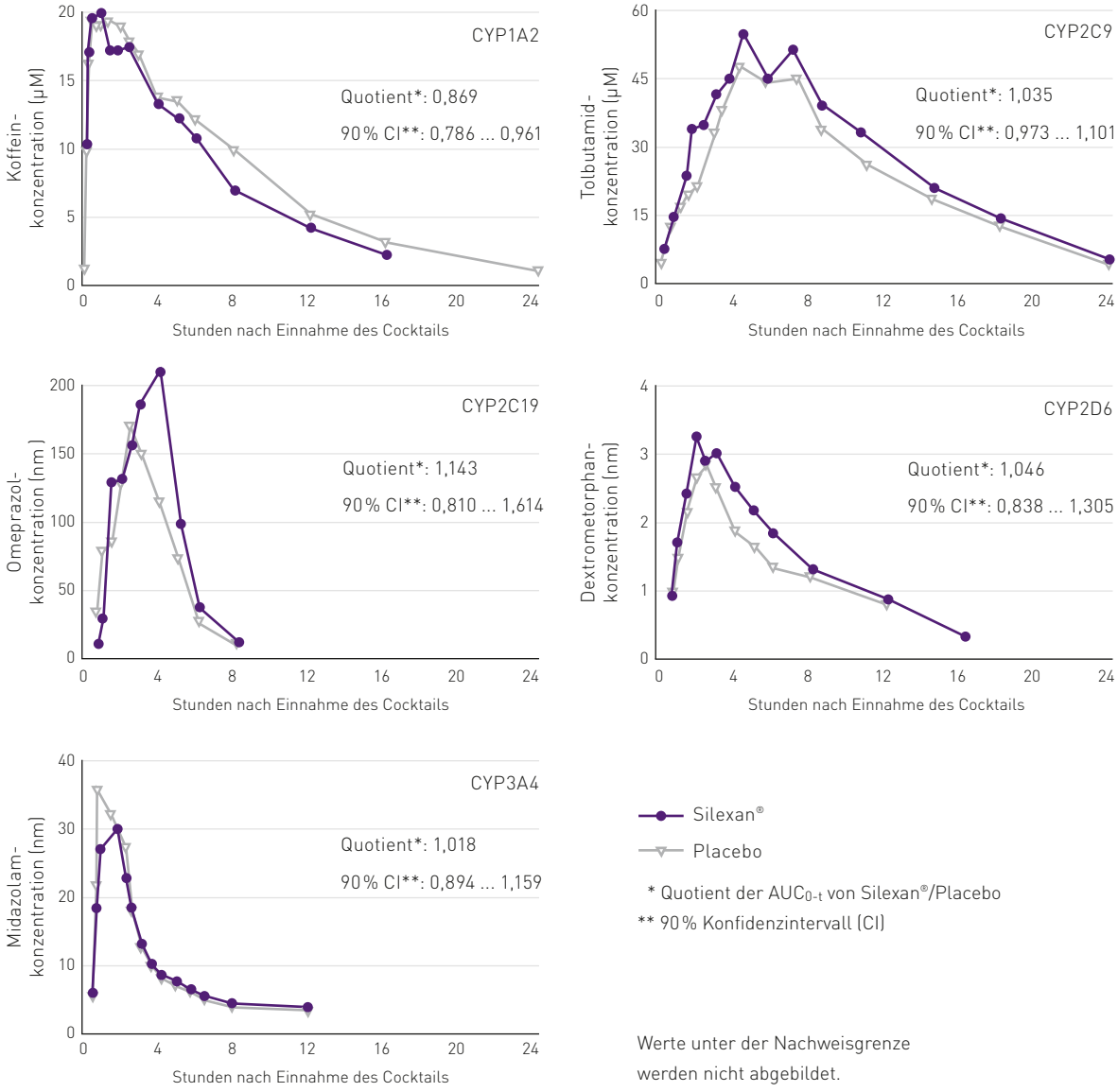
Autoren	Doroshyenko et al. 2013
Studiendesign	Monozentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte 2-Phasen-Cross-over-Studie
Prüfpräparate	Silexan® versus Placebo plus ein Cocktail aus: CYP1A2: Koffein (150 mg) CYP2C9: Tolbutamid (125 mg) CYP2C19: Omeprazol (20 mg) CYP2D6: Dextromethorphan-HBr (30 mg) CYP3A4: Midazolam (2 mg)
Dosierung	Silexan® 1 x 160 mg/d
Probanden	Gesunde Erwachsene beiderlei Geschlechts
Anzahl der Studienteilnehmer	n = 16
Behandlungsdauer	Run-in-Phase 10 Tage lang/Cocktail am 11. Tag/ Auswaschphase 21 Tage lang
Hauptzielkriterium	AUC_{0-t} Plasmaspiegel
Ergebnisse	Silexan® zeigte weder inhibitorische noch induzierende Effekte auf untersuchte Cytochrom-P450-Isoenzyme.
Verträglichkeit	Silexan® wurde gut vertragen. Es gab keine SUEs während der Studie.

Auch manche pflanzliche Arzneimittel können zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten führen. So kann z. B. bei Johanniskrautextrakten in der Kombination mit hormonellen Kontrazeptiva deren Wirksamkeit herabgesetzt sein. In dieser Studie wurde untersucht, ob Silexan® ein Interaktionspotenzial über für den Arzneimittelstoffwechsel besonders wichtigen Cytochrom-P450-Isoenzyme aufweist.

Viele Medikamente werden über das Cytochrom-P450-Enzymsystem abgebaut. Wenn das „Täter-substrat" ein P450-Isoenzym blockiert oder induziert, wird das „Opfersubstrat" langsamer (inhibitorischer Effekt) oder schneller (induzierender Effekt) abgebaut.

Um das Interaktionspotenzial von Silexan® in vivo zu untersuchen, wurde das Lavendelöl gleichzeitig mit einem Cocktail von anderen Medikamenten, die über fünf wichtige Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4) abgebaut werden, verabreicht. Die Markersubstanzen wurden gemäß den aktuellen Leitlinien zur Testung von Arzneimittelwechselwirkungen ausgewählt. Für alle Marker war die primäre Zielgröße der AUC-Plasmaspiegel zwischen Einnahme und Elimination (AUC_{0-t}). Die Veränderung der Plasmaspiegel der Marker gab Auskunft darüber, ob ein Marker durch Lasea® beeinflusst wurde (durch Enzymaktivierung oder – blockierung). Silexan® hatte keinen relevanten Einfluss auf die Metabolisierung der Markersubstanzen.

Silexan® beeinflusst in vivo nicht die Aktivität von CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4



* Quotient der AUC_{0-t} von Silexan®/Placebo

** 90% Konfidenzintervall (CI)

Werte unter der Nachweisgrenze werden nicht abgebildet.

Abb. 28:
Mittlere Plasmaspiegel der Markersubstanzen unter Silexan® und Placebo.

Die wiederholte Gabe der doppelten empfohlenen Tagesdosis von Silexan® (160 mg/d) führte nicht zu klinisch relevanten inhibitorischen oder induzierenden Effekten auf die hepatischen CYP1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- oder 3A4-Isoenzyme. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Silexan® und Arzneistoffen, die über diese Enzyme verstoffwechselt werden, nicht zu erwarten.

Silexan® beeinflusst nicht orale Kontrazeptiva

Autoren	Heger-Mahn et al. 2014
Studiendesign	Monozentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, 2-Phasen-Cross-over-Studie
Prüfpräparate	Silexan® versus Placebo plus ein orales Kontrazeptivum
Dosierung	Silexan® 1 x 160 mg/d
Orales Kontrazeptivum	Microgynon® (0,15 mg/d Levonorgestrel + 0,03 mg/d Ethinylestradiol)
Probanden	Gesunde erwachsene Frauen (Durchschnittsalter 27 Jahre)
Anzahl der Studienteilnehmer	n = 24
Behandlungsdauer	2 Zyklen à 28 Tage
Zielkriterien	• Plasmakonzentrationen des oralen Kontrazeptivums (AUC_T und C_{max}) • Serumspiegel von Estradiol, Progesteron und sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) • Dicke der Gebärmutterschleimhaut • Follikelgröße • Hoogland-Score • Plasmaspiegel von Linalool
Ergebnisse	Die gleichzeitige Einnahme von Silexan® reduziert nicht die Wirksamkeit eines handelsüblichen Kombinationspräparates zur oralen Empfängnisverhütung.
Verträglichkeit	UAWs, vor allem Magen-Darm-Beschwerden, wurden als mild bis moderat eingestuft.

Angstgefühle kommen bei Frauen mindestens doppelt so häufig vor wie bei Männern. Da viele Patientinnen im gebärfähigen Alter sind, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass Lasea® gemeinsam mit Verhütungsmitteln eingenommen wird. In dieser klinischen Studie wurde das Interaktionspotenzial zwischen Lasea® und einem handelsüblichen oralen Kontrazeptivum (Microgynon®) untersucht.

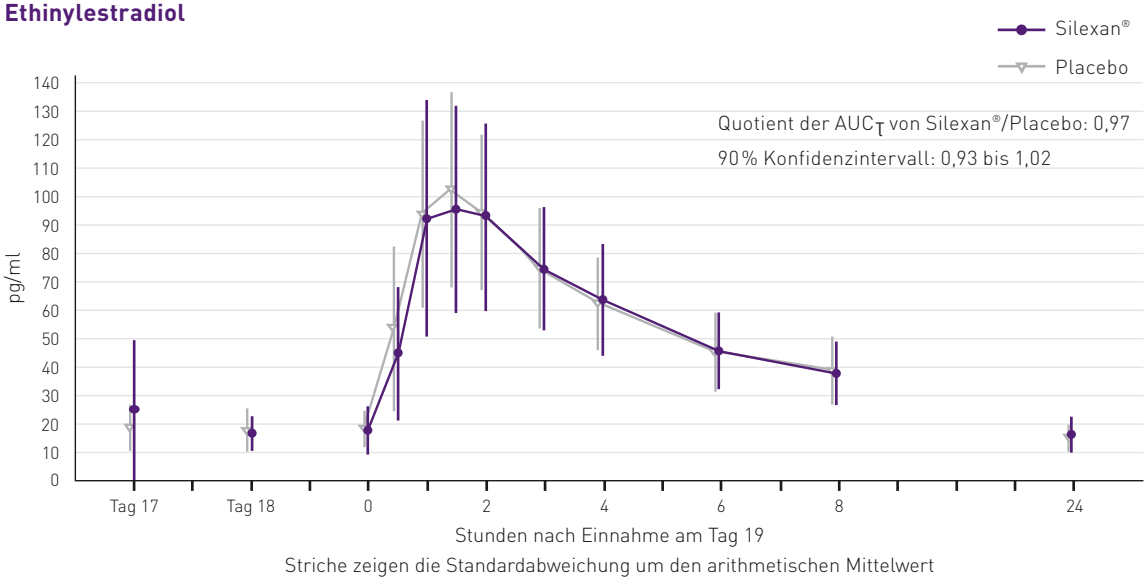
Orale Kontrazeptiva enthalten Steroidhormone, die über die Leber verstoffwechselt werden. Arzneistoffe, die die Leberenzyme (Cytochrom-P450-System) beeinflussen, können die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmitteln senken. Die Studie von Doroshyenko et al. hat kein Wechselwirkungspotenzial von Silexan® über Cytochrom-P450-Isoenzyme gezeigt. Dennoch wurde noch einmal im Speziellen untersucht, ob das Lavendelöl die pharmakokinetischen Eigenschaften eines hormonellen Kombinationspräparates beeinflusst.

Über zwei Monatszyklen nahmen die Studienteilnehmerinnen das Doppelte der empfohlenen Tagesdosis von Lasea® (160 mg/d) oder Placebo und das orale Kontrazeptivum Microgynon® ein. Bei regelmäßigen Blutproben wurden sowohl die Plasmaspiegel der Hormone als auch die von Linalool, dem Hauptwirkstoff von Lasea®, gemessen.

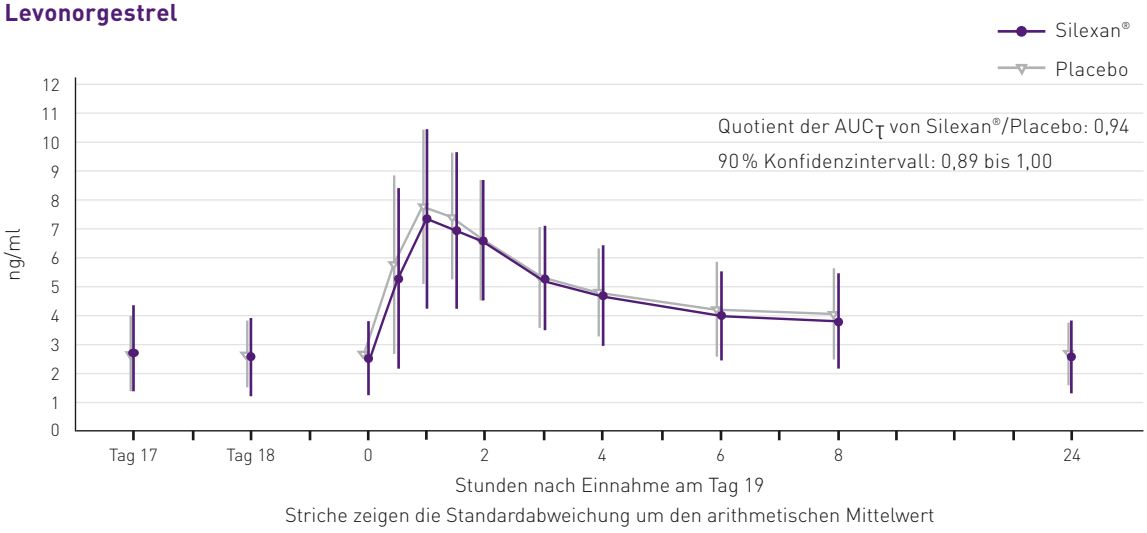
Silexan® beeinträchtigt nicht die Plasmaspiegel eines hormonellen Verhütungsmittels

Abb. 29:
Plasmaspiegel der Hormone des oralen Kontrazeptivums.

Ethinylestradiol



Levonorgestrel



Silexan® zeigte keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Microgynon®, nämlich den Steroidhormonen Ethinylestradiol und Levonorgestrel (s. Abbildung 29). Das Lavendelöl beeinflusste auch nicht die Hormonspiegel von Progesteron, Estradiol oder dem sexualhormonbindenden Globulin (SHBG). Des Weiteren hatte Silexan® im Ultraschall keinen messbaren Einfluss auf die Dicke der Gebärmutterschleimhaut oder die Follikelgröße. Die Werte der Ultraschalluntersuchung gehen in den Hoogland-Score ein, der die Eierstockaktivität und damit die Zuverlässigkeit eines Verhütungsmittels beschreibt. Unter Silexan® hat sich die Eierstockaktivität nicht geändert, das bedeutet, dass das Kontrazeptivum nicht an Wirksamkeit verliert.

Silexan® ist geeignet für gebärfähige Frauen, die orale Verhütungsmittel nehmen. Im Gegensatz zu einigen anderen pflanzlichen Präparaten hat das Lavendelöl keinen Einfluss auf die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva.

Silexan® verursacht keine Entzugserscheinungen

Autoren	Gastpar et al. 2017
Studiendesign	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, referenz-kontrollierte Studie
Prüfpräparate	Silexan® versus Placebo
Dosierung	Silexan® 160 mg/d Silexan® 80 mg/d
Diagnostisches Einschlusskriterium	Patienten mit generalisierter Angststörung (DSM-IV 300.02)
Anzahl der Studienteilnehmer	Silexan® 160 mg/d: n = 97 Silexan® 80 mg/d: n = 115 Placebo: n = 105
Behandlungsdauer	10 Wochen + 1 Woche Auswaschphase
Zielkriterium	Physician Withdrawal Checklist (PWC-20)
Ergebnisse	Es wurden keine Entzugssymptome nach Absetzen von Silexan® beobachtet.

Das Absetzen vieler psychotroper Medikamente verursacht Absetzphänomene wie Angstzustände, Schlafstörungen, Unruhe oder Schwindel. Daher müssen bestimmte synthetische Anxiolytika und Antidepressiva langsam ausgeschlichen werden, um Entzugserscheinungen zu vermeiden oder zumindest zu reduzieren. In dieser Studie wurde untersucht, ob das Lavendelöl im Vergleich zu Placebo mehr Absetzsymptome verursacht.

Die Intensität der Symptome wurde anhand der Physician Withdrawal Checklist (PWC-20) beurteilt. Der PWC-20-Fragebogen wurde ursprünglich entwickelt, um die Absetzsymptome von Benzodiazepinen zu bewerten. Silexan® wurde über einen Zeitraum von 10 Wochen eingenommen. Der PWC-20-Fragebogen wurde in Woche 10 (Behandlungsende) und in Woche 11 (Studienende) ausgefüllt. Eine Erhöhung der Gesamtpunktzahl im PWC-20 nach Behandlungsende spiegelt eine Absetzsymptomatik wider.

Silexan® führt nicht zu Entzugssymptomen

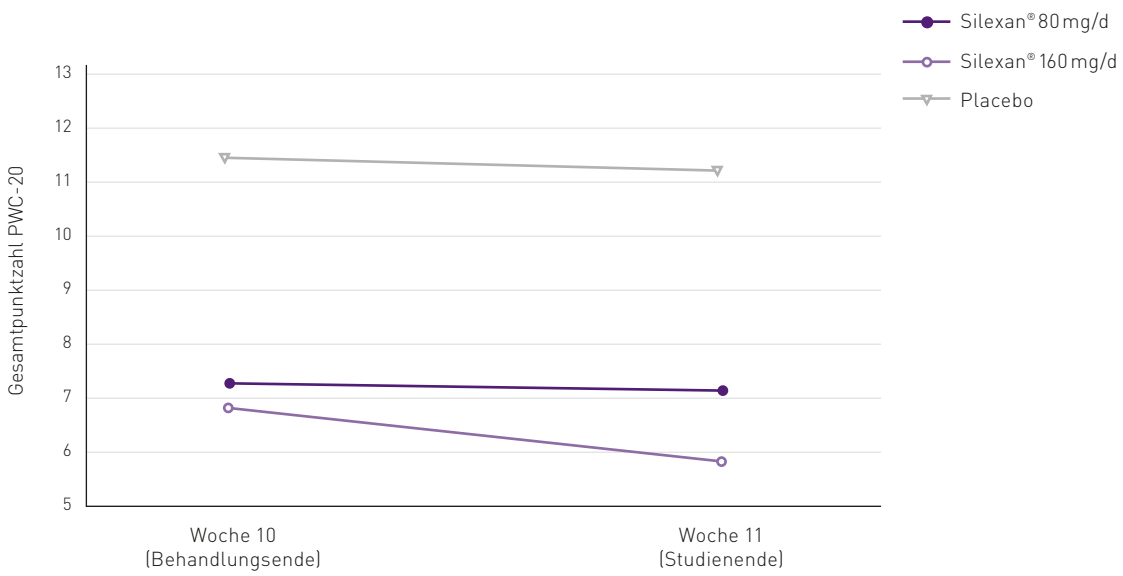


Abb. 30:
Die mittlere Gesamtpunktzahl gemäß Physician Withdrawal Checklist (PWC-20).

In der Abbildung 30 ist zu erkennen, dass es kaum Unterschiede zwischen Woche 10 und Woche 11 gibt. Das heißt, das Absetzen der Medikation hat keinen Einfluss auf den PWC-20-Wert. Das Lavendelöl führt nicht zu Entzugserscheinungen.

Der Vergleich zwischen den Linien für Placebo und den zwei Dosierungen von Silexan® zeigt, dass die Gesamtpunktzahl des PWC-20 in den Verumgruppen niedriger ist: Da einige Symptome, die durch den Fragebogen erfasst werden, gleichzeitig durch das Lavendelöl behandelt werden, ist die Gesamtpunktzahl des PWC-20 in beiden Verumgruppen niedriger. Patienten der Placebogruppe litten häufiger unter Angstgefühlen, Nervosität und Unruhe.

Auch bei Langzeiteinnahme von Silexan® besteht weder ein Abhängigkeitsrisiko noch kommt es zu einer Abschwächung der Wirkung bzw. zu einer Gewöhnung. Diese klinische Studie zeigt, dass das pflanzliche Arzneimittel ohne Ausschleichen ad hoc abgesetzt werden kann.

Silexan® zeigt kein Missbrauchspotenzial

Autoren	Seifritz et al. 2020
Studiendesign	Monozentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, referenzkontrollierte Cross-over-Studie
Prüfpräparate	Silexan® versus Placebo Silexan® versus Lorazepam Lorazepam versus Placebo
Dosierung	In randomisierter Reihenfolge erhielten die Teilnehmer je eine Einmaldosis: Silexan® 80 mg Silexan® 640 mg Lorazepam 2 mg Lorazepam 4 mg Placebo
Probanden	Gesunde Erwachsene, die in der Vergangenheit Freizeitkonsum von „Downern" hatten
Anzahl der Studienteilnehmer	n = 34
Behandlungsdauer	Je 3 Tage stationäre Beobachtung pro Einmaldosis
Zielkriterien	Visuelle Analogskalen des ARCI (Addiction Research Center Inventory) zur Bewertung einer Freizeitdroge: Primär: „drug-liking" (angenehme Wirkung) Sekundäre: stimulierende und sedierende Effekte
Ergebnisse	Die Wirkung von Silexan® wurde von erfahrenen Drogenkonsumenten nicht angenehmer als Placebo bewertet.
Verträglichkeit	Silexan® wurde gut vertragen, selbst in der hohen Überdosierung: Auch nach Gabe von 640 mg wurden keine mittelschweren oder schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet.

Anxiolytika wirken beruhigend auf das zentrale Nervensystem. Manche werden daher von Drogenkonsumenten als sogenannte „Downer" missbräuchlich verwendet. Diese Standard-Screening-Studie untersuchte, ob Silexan® ein Missbrauchspotenzial hat. Der primäre Endpunkt der Studie war die Bewertung „drug-liking" durch die Probanden nach Gabe der Einmaldosis auf einer visuellen Analogskala. Sekundäre Endpunkte waren die stimulierenden und sedierenden Effekte der verwendeten Medikamente im Vergleich.

Die Probanden waren gesunde Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 55 Jahren, die in der Vergangenheit schon mindestens 10-mal „Downer" als Freizeitdroge eingenommen haben. Die meisten hatten auch Erfahrung mit unterschiedlichen anderen Substanzen. Teilnehmer mit Drogen- oder Alkoholabhängigkeit, auch in der Vergangenheit, wurden ausgeschlossen. In einer Qualifikationsphase für den Vergleichstest wurde untersucht, ob die Studienteilnehmer den Effekt von Lorazepam erkannten und schätzten und von dem passenden Placebo unterscheiden konnten.

Lorazepam hat ein bekanntes Suchtpotenzial und wurde daher als Positivkontrolle eingesetzt. Die Probanden waren in der Lage, den Effekt des Benzodiazepins mit dem gewünschten „High-Effekt" wiederzuerkennen. In der primären Bewertung „drug-liking"

wurde die Wirkung von Lorazepam noch 12 Stunden nach Einmaldosis als angenehm empfunden. Die Ergebnisse für Lorazepam waren dosisabhängig, was die Sensitivität des Tests beweist.

Es wurde in klinischen Studien gezeigt, dass Silexan® eine vergleichbare anxiolytische Wirksamkeit wie 0,5 mg Lorazepam hat (Woelk, Schläfke 2010). Hier wurde untersucht, ob die beiden Wirkstoffe auch ein ähnliches Abhängigkeitspotenzial haben. Im Vergleichstest wurden die Prüfpräparate verglichen mit 15 Arzneimittelgruppen, mit denen die Studienteilnehmer ausreichend Erfahrung hatten. Lorazepam wurde als „Downer" wahrgenommen. Silexan® hingegen wurde genauso beurteilt wie Placebo.

Abbildung 31 zeigt eine Auswahl der sekundären Endpunkte im Vergleich. Silexan® liegt auch hier auf Placeboniveau. Die sedierenden Effekte von Lorazepam waren dosisabhängig und bis zu 12 Stunden nach der Einmaldosis von 4 mg wahrnehmbar. Im Gegensatz zu Lorazepam in der Standarddosierung führte Silexan® auch in der achtfachen therapeutischen Dosis (640 mg) nicht zu Benommenheit.

Erfahrene Konsumenten von Freizeitdrogen schätzen die Wirkung von Lorazepam. Silexan® bewerteten sie wie Placebo als uninteressant. Im Gegensatz zu Benzodiazepinen zeigt Lavendelöl kein Potenzial für Gewöhnung, Abhängigkeit und Sucht.

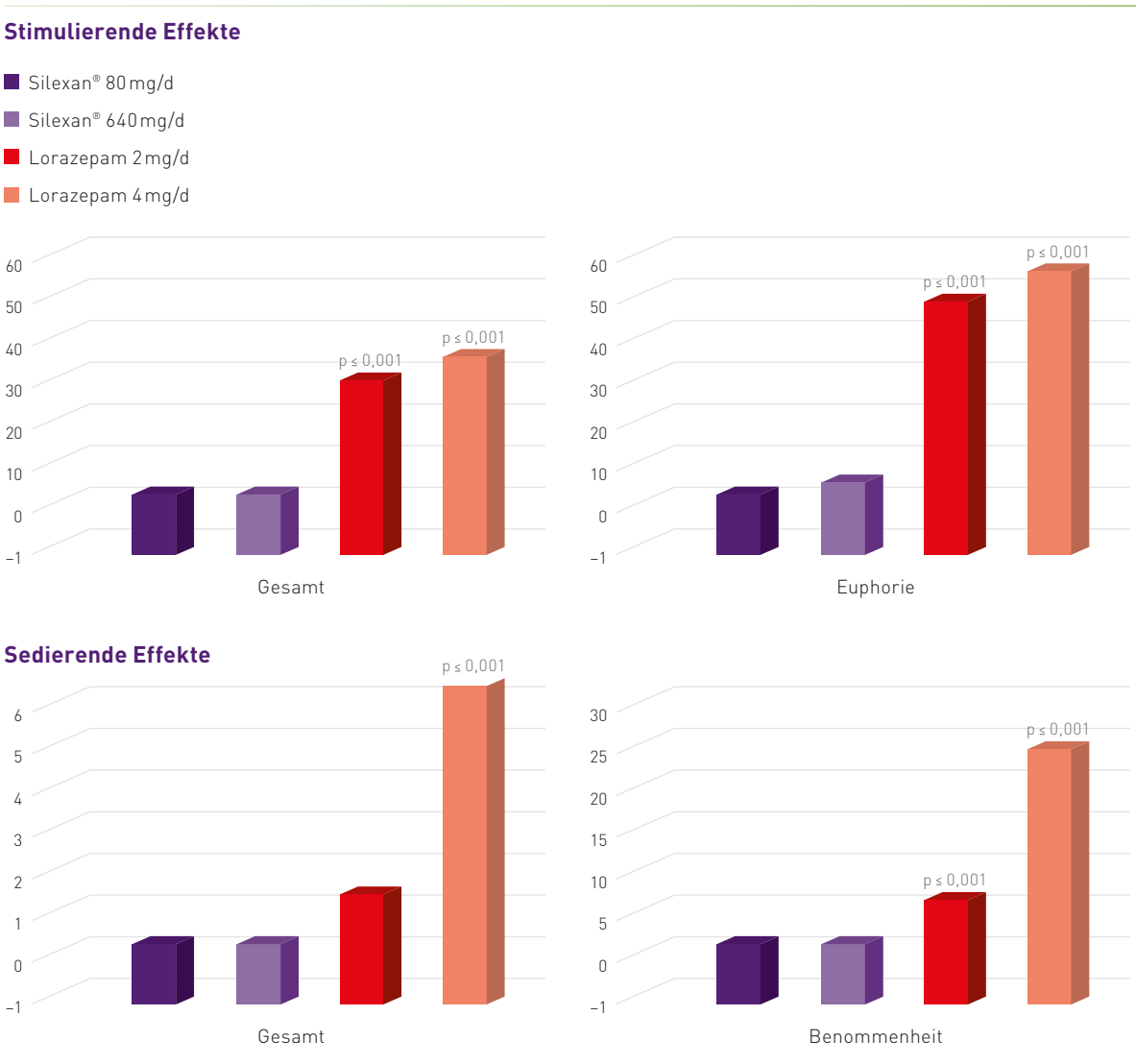


Abb. 31:
Effekte dargestellt in der ARCI-Skala (Addiction Research Center Inventory) als Punktedifferenz vs. Placebo.

Silexan® beeinträchtigt nicht die Fahrtüchtigkeit

Autoren	Möller et al. 2020
Studiendesign	Monozentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, referenzkontrollierte Cross-over-Studie
Prüfpräparate	Teil 1: Silexan® versus Placebo Teil 2: Silexan® versus Lorazepam
Dosierung	In randomisierter Reihenfolge erhielten die Teilnehmer: Teil 1: Silexan® 80 mg Placebo Teil 2: Silexan® 160 mg Silexan® 320 mg Lorazepam 1 mg Placebo Zwischen dem Cross-over lag je eine 7-tägige Auswaschphase.
Probanden	Gesunde Erwachsene beiderlei Geschlechts, 25 – 58 Jahre
Anzahl der Studienteilnehmer	Teil 1: n = 50 Teil 2: n = 25
Behandlungsdauer	Teil 1: 7 Tage Teil 2: Einmaldosis
Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Abweichung von der Fahrspur (SDLP) Sekundäre Endpunkte: Fahrfehler, Schläfrigkeit
Ergebnisse	Silexan® beeinträchtigt nicht die Fahrtüchtigkeit.
Verträglichkeit	Silexan® wurde auch in der hohen Dosierung gut vertragen. Es gab keine SUEs während der Studie.

Viele Anxiolytika wirken sedierend und haben daher negative Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit. Oft nehmen Patienten die dämpfenden Effekte von Psychopharmaka gar nicht wahr und überschätzen daher ihre Fahrtüchtigkeit. Oder sie unterschätzen den Hangover-Effekt: Sedativa, die abends zum Schlafen eingenommen werden, können ebenso wie Alkohol noch am nächsten Morgen die Reaktionszeit der Verkehrsteilnehmer beeinflussen. ZNS-wirksame Medikamente können das Unfallrisiko um bis zu 220 % steigern, was einer Blutalkoholkonzentration von 1,1 ‰ entspricht [Hansen et al. 2015].

In dieser Untersuchung wurde ein kalibrierter Fahrsimulator eingesetzt (s. Abbildung 32). Die ausgewählten Probanden hatten ausreichend Fahrpraxis und Übung im Fahrsimulator. Der einstündige Fahrtest wurde 90 Minuten nach Einnahme des Prüfpräparats durchgeführt. Die Fahrtüchtigkeit wurde sowohl von den Studienteilnehmern selbst als auch durch einen unabhängigen Prüfer anhand eines standardisierten Tests beurteilt. Gemessen wurden die Abweichung von der Fahrspur, Fahrfehler, Augenlidposition und Tagesschläfrigkeit gemäß Stanford Sleepiness Scale.

Abb. 32:
Fahrsimulator, © OceanProd – stock.adobe.com

Im ersten Studienteil wurde der Fahrtest nach der ersten Einnahme (Tag 1) und nach einer einwöchigen Einnahme der therapeutischen Dosis von 80 mg/d Silexan® (Tag 8) durchgeführt. Nach pharmakokinetischen Untersuchungen von Silexan® wird der steady state nach 5 Tagen erreicht. Tag 8 ist somit repräsentativ für die Langzeiteinnahme des Arzneimittels. Die Auswertung ergab für Silexan® gegenüber Placebo, dass weder die Reaktionszeit noch die Augenlidposition noch die Tagesschläfrigkeit durch das Lavendelöl beeinflusst wurden (s. Abbildung 33).

Sedierende Effekte am Steuer

Abb. 33:
Ergebnisse im Fahrsimulator Studienteil 1.

Im zweiten Studienteil wurde die Wirkung des Arzneilavendelöls mit dem Benzodiazepin Lorazepam verglichen. Die Probanden erhielten eine Einmaldosis Silexan®, Lorazepam oder Placebo. Die Abweichung von der Fahrspur (SDLP) war unter Silexan® ähnlich zu Placebo und deutlich geringer als unter Lorazepam. Dies ist umso beachtlicher, da die doppelte (160 mg) bzw. die vierfache (320 mg) empfohlene Tagesdosis Silexan® verabreicht wurde. Die Zahl der Fahrfehler insgesamt sowie der kritischen Situationen und Zusammenstöße war unter dem Lavendelöl vergleichbar zu Placebo und deutlich geringer als unter dem Benzodiazepin (s. Abbildung 34). Auch in der subjektiven Bewertung der Fahrsicherheit schnitten die beiden (Über-)Dosierungen Silexan® deutlich besser ab als Lorazepam.

Abb. 34:
Ergebnisse im Fahrsimulator Studienteil 2 (p-Werte Silexan® vs. Lorazepam: $p < 0{,}001$).

Fahrtüchtigkeit nach Einmaldosis

Diese Ergebnisse bestätigen, was in anderen klinischen Studien schon gezeigt wurde: Benzodiazepine können selbst in niedriger Dosierung die Fähigkeit, die Spur zu halten, beeinträchtigen. Silexan® hat eine vergleichbare anxiolytische Wirksamkeit zu Lorazepam, zeigt im Nebenwirkungsprofil jedoch keine Sedierung.

Im Gegensatz zu Benzodiazepinen beeinträchtigt das Lavendelöl nicht die Fahrtüchtigkeit. Selbst wenn Silexan® tagsüber eingenommen wird, macht es nicht müde und verändert nicht die Reaktionszeit.

10. Häufig gestellte Fragen (FAQ)

Welchen Produktstatus hat Lasea®?

Lasea® ist ein nach dem deutschen Arzneimittelgesetz zugelassenes pflanzliches Arzneimittel (apothekenpflichtig, nicht verschreibungspflichtig). Dies bedeutet, dass Lasea® – im Gegensatz zu Homöopathika, Nahrungsergänzungsmitteln und sogenannten traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln – seine Wirksamkeit und Verträglichkeit in umfangreichen klinischen Studien unter Beweis stellen musste.

Wie ist die genaue Zusammensetzung von Lasea®?

Der Wirkstoff von Lasea® ist ein spezielles ätherisches Öl aus Arzneilavendel (Silexan®) mit einem besonders hohen Gehalt an Linalool und Linalylacetat. Der Wirkstoff übertrifft die Qualitätsbeschreibung des Europäischen Arzneibuches bei für Wirksamkeit und Verträglichkeit relevanten Bestandteilen.

Sonstige Bestandteile sind: Gelatinepolysuccinat; Glycerol 85 %; raffiniertes Rapsöl; Sorbitol; Carminsäure, Aluminiumsalz (E 120); Patentblau V, Aluminiumsalz (E 131); Titandioxid (E 171).

Wie sind die eingesetzten Hilfsstoffe zu bewerten?

Als Hilfsstoff wird u. a. hochgereinigtes Rapsöl, das hauptsächlich Ölsäure, Linol- und Linolensäure enthält, verwendet, wobei die beiden letztgenannten Fettsäuren essenziell für den menschlichen Organismus sind.

Wie sind die Farbstoffe (Carminsäure, Aluminiumsalz (E 120) und Patentblau V, Aluminiumsalz (E 131)) zu bewerten?

Bei den verwendeten Farbstoffen in Lasea® handelt es sich um Salze, bei denen der Farbstoff durch die Bindung an Aluminiumhydroxid unlöslich gemacht wird. Dadurch werden die Farbstoffe über den Darm unverändert ausgeschieden und nicht in nennenswertem Umfang in den Körper aufgenommen. Außerdem beträgt die eingesetzte Menge des Aluminiumsalzes weniger als 0,07 mg pro Kapsel und entspricht somit dem natürlichen Aluminiumgehalt vieler Lebensmittel, z. B. Gemüse (0,3 – 26 mg/kg) und Obst (0,5 – 14 mg/kg). Zum Vergleich: Die deutsche Trinkwasserverordnung erlaubt 0,2 mg Aluminium pro Liter Trinkwasser. Die Menge an Aluminium in Lasea® entspricht dem Gehalt eines großen Glases Trinkwasser. Diese Menge kann also als unbedenklich angesehen werden.

Wann darf Lasea® nicht eingenommen werden?

Bei Leberinsuffizienz; bei Überempfindlichkeit gegenüber Lavendelöl oder einem der sonstigen Bestandteile; Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.
Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollten Lasea® nicht einnehmen.

Wie wirkt Lasea®?

Das in Lasea® enthaltene spezielle Lavendelöl Silexan® setzt sich – wie es für pflanzliche Arzneimittel charakteristisch ist – aus mehreren Inhaltsstoffen zusammen, die sich gegenseitig in ihrer Wirkung unterstützen. Dabei kommt den beiden natürlichen Substanzen Linalool und Linalylacetat eine besondere Bedeutung zu. Diese beiden lipophilen Inhaltsstoffe wirken über eine Hemmung präsynaptischer Calciumkanäle, wie in Untersuchungen am Biozentrum des Pharmakologischen Instituts für Naturwissenschaftler in Frankfurt am Main festgestellt wurde [Schuwald et al. 2013].

Wurde Lasea® umfassend klinisch bzw. wissenschaftlich geprüft?

Für die Zulassung von Lasea® als Arzneimittel wurden umfangreiche Erkenntnisse aus präklinischen und klinischen Studien gewonnen und der amtlichen Prüfung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unterzogen. Hervorzuheben sind im klinischen Prüfprogramm die vier groß angelegten doppelblinden, randomisierten Studien: Bei zwei dieser Studien wurde Lasea® gegen Placebo untersucht. Zwei weitere Studien prüften Lasea® gegen das Benzodiazepin Lorazepam (0,5 mg = Einstiegsdosis) und den SSRI Paroxetin (20 mg). Insgesamt wurden bisher in über 15 klinischen Studien mehr als 2.500 Patienten/Probanden in das Studienprogramm eingeschlossen.

Wie sicher ist Lasea®?

Sämtliche mit Lasea® nach international gültigen Guidelines durchgeführten Untersuchungen zur Toxikologie und Sicherheitspharmakologie zeigten für Lasea® bei bestimmungsgemäßem Gebrauch ein unbedenkliches Sicherheitsprofil mit hohen Sicherheitsabständen.

Was ist bei Kindern und Heranwachsenden zu berücksichtigen?

Zur Anwendung von Lasea® in dieser Altersgruppe liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Lasea® ist für die Anwendung von Personen unter 18 Jahren nicht vorgesehen.

Ist Lasea® in der Schwangerschaft und Stillzeit geeignet?

Experimentelle Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf eine fruchtschädigende Wirkung des in Lasea® enthaltenen Lavendelöls. Klinische Daten über die Einnahme von Lavendelöl während der Schwangerschaft liegen nicht vor. Lasea® sollte daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
Die Sicherheit der Anwendung während der Stillzeit wurde bisher nicht untersucht. Stillende sollten Lasea® daher nicht einnehmen.

Wie ist die Dosierung von Lasea®?

Lasea® wird einmal täglich vorzugsweise mit einem Glas stillem Wasser zu einer Mahlzeit oder kurz vor dem Zubettgehen eingenommen. Lasea® sollte nicht im Liegen eingenommen werden.

Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Lasea® Nebenwirkungen zeigen. In klinischen Studien war jedoch die Rate unerwünschter Ereignisse unter Lasea® kaum höher als unter Placebo.

Die folgende Aufzählung umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Lavendelöl, auch solche unter höherer Dosierung oder Langzeittherapie: Bei der Anwendung von Lasea® können in Einzelfällen schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen mit Schwellungen, Kreislaufbeschwerden und/oder Atemwegsbeschwerden auftreten. In einem solchen Fall unverzüglich Arzt informieren und Lasea® nicht mehr einnehmen. Häufig: Aufstoßen; Häufigkeit nicht bekannt: Allergische Hautreaktionen; andere gastrointestinale Beschwerden.

Bei magenempfindlichen Personen wird die Einnahme von Lasea® zu einer Mahlzeit empfohlen.

Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln?

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind aus den präklinischen und klinischen Untersuchungen nicht bekannt und nach den aktuellen Erkenntnissen auch nicht zu erwarten. Eine klinische Cocktail-Studie an gesunden Probanden zur Ermittlung des Wechselwirkungspotenzials über das CYP-System hat ergeben, dass die für den Arznei- und Fremdstoffwechsel verantwortlichen hepatischen Cytochrom-P450-Isoenzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4 weder induziert noch inhibiert werden. Somit sind über diesen Mechanismus keine Wechselwirkungen zu erwarten [Doroshyenko et al. 2013].

Eine klinische Untersuchung hat auch keinen Einfluss auf die Wirksamkeit eines hormonellen Kontrazeptivums ergeben [Heger-Mahn et al. 2014].

Was passiert bei Überdosierung?

Es wurden bisher keine Fälle von Überdosierung bekannt. In Phase-I-Studien haben Probanden Einzeldosen von bis zu 640 mg Lasea® eingenommen. Es traten lediglich die bekannten Nebenwirkungen verstärkt auf.

Darf man nach der Einnahme von Lasea® Auto fahren?

Lasea® hat keine sedierende Wirkung und macht daher tagsüber auch nicht müde. Das Lavendelöl beeinträchtigt nicht die Fahrtüchtigkeit.

Kann Lasea® über einen längeren Zeitraum eingenommen werden?

Die Dauer der Anwendung von Lasea® ist prinzipiell nicht begrenzt. Lasea® ist gut verträglich und auch bei Langzeiteinnahme besteht weder ein Abhängigkeitsrisiko noch kommt es zu einer Abschwächung der Wirkung bzw. zu einer Gewöhnung.

Führt die Dauereinnahme von Lasea® zu Gewöhnung?

Klinische Studien über 10 Wochen zeigten keinen Gewöhnungseffekt. Es wurde auch keine Toleranzentwicklung (Tachyphylaxie) unter Lasea® beobachtet. Die Dosis musste nicht gesteigert werden.

Muss Lasea® ausgeschlichen werden?

Das Lavendelöl besitzt kein Abhängigkeitspotenzial. Nach Therapieende wurde keine Absetzsymptomatik beobachtet [Gastpar et al. 2017]. Lasea® kann daher jederzeit abgesetzt werden und muss nicht ausgeschlichen werden.

11. Literaturverzeichnis

Baldinger P et al.:
Effects of Silexan on the serotonin-1A receptor and microstructure of the human brain: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study with molecular and structural neuroimaging.
Int J Neuropsychopharmacol 2015; 18(4)
DOI: http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyu063.

Bandelow B et al.:
S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen.
Deutschland 2014; www.awmf.org/leitlinien.html

Bandelow B et al.:
Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive–compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care.
Int J Psychiatry Clin Pract 2012; 16: 77-84.

BKK-Gesundheitsatlas:
Blickpunkt Psyche.
Med Wiss Verlagsgesellschaft, Berlin 2015.

Buysse DJ et al.:
The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research.
Psychiatry Res 1989; 28: 193-213.

DAK-Gesundheitsreport:
Analyse der Arbeitsunfähigkeitsdaten.
IGES-Institut GmbH, Berlin 2014.

De Mey C, Dienel A:
Silexan ist sicher bei eingeschränkter Nierenfunktion. Poster presented at the Congress of the German Association for Gerontopsychiatry and -psychotherapy (DGGPP), Essen, Germany 2013.
NeuroGeriatrie 2013; 10(2): S41-S41.

Deutsche Rentenversicherung Bund:
Rentenversicherung in Zeitreihen 2015; 110.

Derogatis LR:
Symptom Checklist-90-R: Administrative Scoring and Procedures Manual.
NCS Pearson, Minneapolis 1994.

Dimpfel W et al.:
Cerebral bioavailability of lavender oil preparation Silexan – a quantitative EEG study in healthy volunteers.
Open J Psychiatry 2015; 5(3): 285-297.

Doroshyenko O 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 41(5): 987-993.

DSM-V
Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-V – 5th edition.
American Psychiatric Association 2013.

Gastpar M et al.:
Silexan does not cause withdrawal symptoms even when abruptly discontinued.
Int J Psychiatriy Clin Pract 2017; 21(3): 177-180.
http://dx.doi.org/10.1080/13651501.2017.1301488

Hamilton M:
The assessment of anxiety states by rating.
Br J Med Psychol 1959; 32: 50-55.

Haller H et al.:
The prevalence and burden of subthreshold generalized anxiety disorder: a systematic review.
BMC Psychiatry 2014; 14: 128.

Heger-Mahn D et al.:
No Interacting Influence of Lavender Oil Preparation Silexan on Oral Contraception Using an Ethinyl Estradiol/Levonorgestrel Combination.
Drugs R D 2014; 14(4): 265-272.

Jacobi F, Höfler M, Strehle J et al.:
Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung (2014): Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH).
Nervenarzt 85:77–87.

Jacobi F, Höfler M, Strehle J et al.:
Erratum zu: Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung (2016). Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul „Psychische Gesundheit" (DEGS1- MH).
Nervenarzt 87:88–90.

Kasper S et al.:
Efficacy of Silexan in mixed anxiety-depression – A randomized, placebo-controlled trial.
Eur Neuropsychopharmacol 2016; 26(2): 331-340.

Kasper S et al.:
Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep - a randomized, placebo-controlled trial.
Eur Neuropsychopharmacol 2015a; 25(11): 1960-1967.

Kasper S et al.:
Efficacy of Silexan: results from a multi-center, double-blind, randomized clinical study.
Poster presented at the 19th International Congress, Phytopharm, Bonn, Germany, 2015b.
Obzory Klin Pharmakol Lek Ter 13(Suppl.): 47-47.

Kasper S 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(6): 859-869.

Kasper S:
An orally administered lavandula oil preparation (Silexan) for anxiety disorder and related conditions: an evidence based review.
Int J Psychiatry Clin Pract 2013; 17(Suppl 1): 15-22.

Kasper S, Dienel A:
Wirkungen von Silexan auf begleitende depressive Symptome bei Patienten mit Angsterkrankungen – Metaanalyse.
Poster presented at the Psychiatry Congress (Annual Congress of the German Association for Psychiatry and Psychotherapy, DGPPN), Berlin, Germany 2012.

Kasper S 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 2010a; 25(5): 277-287.

Kasper S et al.:
Efficacy and safety of Silexan, a new, orally administered lavender oil preparation in subthreshold anxiety disorder – evidence from clinical trials.
Wien Med Wochenschr 2010b; 160: 547-556.

Kumar V:
Characterization of anxiolytic and neuropharmacological activities of Silexan.
Wien Med Wochenschr 2013; 163(3-4): 89-94.

Lewinsohn PM et al.:
The prevalence and co-morbidity of subthreshold psychiatric conditions.
Psychol Med 2004; 34: 613-622.

Meyer TJ et al.:
Development and Validation of the Penn State Worry Questionnaire.
Behaviour Research and Therapy 1990; 28: 487-495.

Möller HJ et al.:
Silexan does not affect driving performance after single and multiple dose applications: Results from a double-blind, placebo and reference-controlled study in healthy volunteers.
J Psychiatric Research 2021; 136: 543-551.

Montgomery SA, Åsberg M:
A new depression scale designed to be sensitive to change.
Br J Psychiatry 1979; 134: 382-389.

Müller WE et al.:
Pharmakologische Grundlagen der therapeutischen Anwendung von Silexan (Lasea®).
Psychopharmakotherapie 2015; 22: 3-14.

National Institute of Mental Health:
12-CGI. Clinical global impressions.
In: Guy W, editor. EDCEU assessment in psychopharmacology. Rockville MD: US National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch 1970; 217-222.

Sartorius N et al.:
Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care.
Br J Psychiatry 1996; 30 (Suppl.): 38-43.

Schuwald A et al.:
Lavender Oil-Potent Anxiolytic Properties via Modulating Voltage Dependent Calcium Channels.
PLOS ONE 2013; 8(4): e59998.

Seifritz E et al.:
No Abuse Potential of Silexan in Healthy Recreational Drug Users: A Randomized Controlled Trial.
Int J Neuropsychopharmaology 2021; 24(3): 171-180.

Sheehan SV et al.:
The measurement of disability.
Int Clin Psychopharmacol 1996; 11 (Suppl 3): 89-95.

TNS Infratest:
Die Ängste der Deutschen.
Juli 2011/60.05.123370.

Uehleke B et al.:
Phase II trial on the effects of Silexan in patients with neurasthenia, post-traumatic stress disorder or somatization disorder.
Phytomedicine 2012; 19(8-9): 665-671.

von Zerssen D, Strain F, Schwarz D:
Evaluation of depressive states, especially in longitudinal studies.
In: Pichot P, Olivier-Martin R, editors. Psychological measurements in psychopharmacology.
Basel: Karger 1974; 189-203.

Volz HP:
Shaping the future of anxiety therapy: a new approach for closing the gap between efficacy and safety.
Poster presented at the 26th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), Barcelona 2013.

Ware JE Jr, Sherbourne CD:
The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection.
Med Care 1992; 30: 473-483.

Wittchen H-U, Jacobi F:
DESG Symposium: Was sind die häufigsten psychischen Störungen in Deutschland?
Robert Koch Institut, Germany 2012; http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs_w1/Symposium/degs_psychische_stoerungen.pdf?__blob=publicationFile

Wittchen H-U et al.:
The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010.
Eur Neuropsychopharmacol 2011; 21: 655-679.

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(2): 94-99.

Woelk H, Klement S:
Silexan bei generalisierter Angststörung (GAS): Ergebnisse aus einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten klinischen Studie.
Der Internist 2014; 55: 47-48 (P091).

Zung WW:
A rating instrument for anxiety disorders.
Psychosomatics 1971; 12: 371-379.

12. Pflichttext

Lasea®

Wirkstoff: Lavendelöl.

Zusammensetzung:

1 Weichkapsel enthält: 80 mg Lavendelöl.

Sonstige Bestandteile:
Gelatinepolysuccinat; Glycerol 85 %; raffiniertes Rapsöl; Sorbitol; Carminsäure, Aluminiumsalz (E 120); Patentblau V, Aluminiumsalz (E 131); Titandioxid (E 171).

Anwendungsgebiete:

Unruhezustände bei ängstlicher Verstimmung.

Gegenanzeigen:

Leberinsuffizienz; Überempfindlichkeit gegenüber Lavendelöl oder einem der sonstigen Bestandteile; Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

Nebenwirkungen:

In Einzelfällen: Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen mit Schwellungen, Kreislaufbeschwerden und / oder Atemwegsbeschwerden. In einem solchen Fall unverzüglich Arzt informieren und Lasea® nicht mehr einnehmen. Häufig: Aufstoßen; Häufigkeit nicht bekannt: Allergische Hautreaktionen; andere gastrointestinale Beschwerden.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG – Karlsruhe

Notizen

Schwabe Pharma
Deutschland

Willmar-Schwabe-Straße 4
76227 Karlsruhe

Telefon +49 (0)800 000 52 58
Telefax +49 (0)800 100 95 49

INTERAKTIV
INFORMATIV
INNOVATIV

www.schwabe-fachkreise.de
www.lasea.de

Stand 07/2021

804778451/Schw/404682/6000/0621