



Johannesurt

Johannesurt tilhører perikumfamilien og er en viltvoksende plante i Europa og Vest-Asia. Planten er vanlig i Norge, og finnes fra Nordland og sørover. Urten er brukt i folkemedisinen ved nedstemthet, og er det mest foreskrevne middel mot depresjon i Tyskland. Nyere data tyder på at johannesurtekstrakter kan være like virksomme som konvensjonelle antidepressiver. Ekstraktene inducerer cytokrom P-450-systemet og øker aktiviteten av P-glykoprotein. De kan derfor føre til svikt i legemiddelbehandling.

Standardiserte johannesurtekstrakter er utprøvd ved lett til moderat depresjon i en rekke kontrollerte studier (1–3). Mange av studiene er metodologisk svake, men noen har adekvat design. De sistnevnte tyder på at urten har bedre effekt på depresjon enn placebo. I to studier sammenliknet man johannesurt (fig 1) med imipramin ved henholdsvis moderat (4) og lett til moderat (5) depresjon. Studiene gir langt på vei holdepunkter for at johannesurt er likeverdig med imipramin, men urtens bivirkningsmønster er gunstigere. Kun et par små studier der man har sammenliknet selektive serotoninreopptakshemmere med johannesurt er publisert (6–8). I disse fant man ikke vesentlige forskjeller i klinisk effekt, men dette bør bekreftes i bedre studier. Det er holdepunkter for at johannesurt har mindre god effekt enn konvensjonelle antidepressiver ved uttalt depresjon.

Sammenfattende kan man si at det mangler adekvate sammenliknende studier med moderne antidepressiver, studier med hospitaliserte eller uttalt deprimerte pasienter og studier som varer lenger enn åtte uker. Skeptikere kan hevde at dette skyldes publikasjonsbias. Johannesurtekstrakter kan forsøksvis anvendes hos pasienter med lett til moderat depresjon som ikke tåler ulike konvensjonelle antidepressiver, og kan være et tilbud til pasienter som ikke vil bruke syntetiske legemidler.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for johannesurt og hva som må be-

Erik Pomp

erik.pomp@haukeland.no

Regionalt Legemiddelinformasjonssenter
Helseregion Vest
Haukeland Sykehus
Postboks 1
5021 Bergen

Hovedbudskap

- Johannesurtekstrakter er virksomme ved lett til moderat depresjon
- Johannesurtekstrakter kan forårsake svikt i legemiddelbehandling pga. interaksjon
- Derfor er det grunn til årvåkenhet også ved seponering av johannesurtekstrakter når pasienten bruker visse andre legemidler

traktes som farmakologisk aktive substanser er omstridt. Produsenter hevder gjerne at ekstraktens effekt ikke kan forbindes med ett enkelt virkestoff. Hypericin, pseudohypericin, hyperforin og flavonoider er blant annet nevnt som viktige substanser. Tidligere trodde man at urtens effekter var basert på MAO-hemming via hypericin. Nå antas det at den lipofile substansen hyperforin er viktigere. Foruten serotonin, noradrenalin og dopamin hemmer hyperforin synaptosomalt opptak av glutamat og gammaaminosmørsyre (9).



Figur 1 Prikkerikum, *Hypericum perforatum* L. Foto Botanisk institutt, Universitetet i Bergen

Reopptakshemmingen av monoaminer observert i basalfarmakologiske studier er heller beskjedent sammenliknet med konvensjonelle antidepressiver, mens effektene på opptaket av glutamat og gammaaminosmørsyre muligens er uttalte. En klinisk studie der man anvendte to preparater med ulikt innhold av hyperforin viste at preparatet med lite hyperforin manglet effekt (10). I en annen studie med tre preparater med ulikt innhold av hypericin fant man derimot ikke en slik doseavhengighet (11). Dette kan tyde på at hyperforin er viktig for effekten, mens hypericin ikke er det.

Farmakokinetikk, dosering og preparater

Stort sett mangler farmakokinetiske data for hyperforin. I en liten studie studerte man kinetiske parametere for ett bestemt johannesurtpreparat (12). Biotilgjengeligheten er ukjent, da data etter intravenøs administrasjon mangler. Forfatterne oppgir en distribusjonshalveringstid på ca. tre timer og en terminal halveringstid på omtrent ni timer (12). I de fleste studiene anvendes johannesurt i døgndoser på rundt 1 g tørket ekstrakt, gitt i flere doser.

Statens legemiddelverk har tidligere godkjent flere naturlegemidler som inneholder johannesurtekstrakt. En oversikt finner man på Legemiddelverkets hjemmeside (13). Preparatene vil være forskjellige med tanke på innhold av virkestoffer og biotilgjengelighet av disse. Hyperforin er en ustabil substans grunnet oksidasjon. Dette setter spørsmålsteget ved preparatens holdbarhet. Fra april 2001 vil omsetningen av johannesurtpreparater være begrenset til apotek.

Bivirkninger

Erfaring med johannesurtekstrakter hittil tyder på at disse gir færre bivirkninger enn konvensjonelle antidepressiver (14, 15). I placebokontrollerte studier var hyppigheten av bivirkninger på placebonivå. Det er lite direkte sammenliknende data når det gjelder selektive serotoninreopptakshemmere. Gastrointestinale symptomer, allergiske reaksjoner, tretthet og uro er hyppigst rapportert. Fotosensibilisering og toksisk nevropati knyttet til soleksponering er beskrevet i

enkeltstående tilfeller. Det er mistanke om at johannesurt kan føre til maniske reaksjoner. Data mangler for langtidsbehandling og overdosering.

Graviditet/amming

Johannesurt bør ikke brukes grunnet manglende data.

Interaksjoner

Johannesurt kan gi farmakokinetiske interaksjoner med en lang rekke legemidler (16). Johannesurtekstrakter induserer cytokrom P-450-systemet (CYPIA2, 2C9, 2C19 og 3A4 er muligens involvert), og øker aktiviteten av transportproteinet P-glykoprotein. Dette kan føre til svikt i annen legemiddelbehandling grunnet reduserte plasmakonsentrasjoner. Tilbakeholdenhet er tilrådelig når det gjelder kombinasjon av johannesurt og legemidler. For noen medikamenter er det særlig viktig at disse ikke kombineres med johannesurt (tab 1). Det er også mulig at pasienter har brukt johannesurt i kombinasjon med andre legemidler i en lengre periode uten at legen har visst om det. Seponering av johannesurt trenger i så fall god oppfølging. Etter som induksjonseffekten forsvinner, vil effekten av det andre legemidlet øke. Induksjonseffekter forsvinner generelt i løpet av to til fire uker etter seponering av et induserende agens. Serotonergt syndrom er beskrevet ved kombinasjon av johannesurt og medikamenter som øker serotonerg transmisjon. En utvaskingsperiode anbefales (opptil fem uker for fluoksetin) ved overgang fra slike medikamenter til johannesurt. Ved bytte fra johannesurt til et serotoninreopptakshemmende preparat anbefales en utvaskingsperiode på 14 dager.

Tabell 1 Johannesurt kan redusere effekten av

Immunsuppressiver
HIV-midler
Antikoagulantia
Antiarytmika
Hjerteglykosider
Kalsiumantagonister
P-piller
Teofyllin
Trisykliske antidepressiver

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Gaster B, Holroyd J. St John's wort for depression. Arch Intern Med 2000; 160: 152–6.
2. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; Issue 4.
3. Maidment I. The use of St John's wort in the treatment of depression. Psychiatr Bull 2000; 24: 232–4.
4. Philipp M, Kohnen R, Hiller KO. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. BMJ 1999; 319: 1534–8.
5. Woelk H. Comparison of St John's wort and

- imipramine for treating depression: randomised controlled trial. BMJ 2000; 321: 536–9.
6. Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, Pawlowska M. Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. Clin Therapeut 2000; 22: 411–9.
7. Schrader E. Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. Int Clin Psychopharmacol 2000; 2: 61–8.
8. Harrer G, Schmidt U, Kuhn U, Biller A. Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine. Arzneimittel-Forschung 1999; 49: 289–96.
9. Wonnemann M, Singer A, Muller WE. Inhibition of synaptosomal uptake of 3H-L-glutamate and 3H-GABA by hyperforin, a major constituent of St. John's wort: the role of amiloride sensitive sodium conductive pathways. Neuropsychopharmacol 2000; 23: 188–97.
10. Laakmann G, Schule C, Baghai T, Kieser M. St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. Pharmacopsychiatry 1998; 31 (suppl 1): 54–9.
11. Lenoir S, Degenring FH, Saller R. A double-blind randomised trial to investigate three different concentrations of a standardised fresh plant extract obtained from the shoot tips of Hypericum perforatum L. Phytomedicine 1999; 6: 141–6.
12. Biber A, Fischer H, Römer A, Chatterjee SS. Oral bioavailability of hyperforin from hypericum extracts in rats and human volunteers. Pharmacopsychiatry 1998; 31 (suppl 1): 36–43.
13. <http://www.legemiddelverket.no/> (12.3.2001).
14. Ernst E, Rand JJ, Barnes J, Stevinson C. Adverse effects profile of the herbal antidepressant St. John's wort (Hypericum perforatum L). Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 589–4.
15. Stevinson C, Ernst E. Safety of hypericum in patients with depression – a comparison with conventional antidepressants. CNS Drugs 1999; 11: 125–32.
16. Yue Q-Y, Bergqvist C. Johannesört kan ge önskad interaktioner med många viktiga läkemedel. Information från Läkemedelsverket 1999; 10 (nr. 7): 3–4.

○