

JOHANNESÖRT TILL HEDERS IGEN MOT DEPRESSION

Ett flertal kontrollerade studier har visat att extrakt av johannesört har god klinisk effekt jämfört med placebo vid lindrig till medelsvår depression, och en antidepressiv effekt likvärdig den hos traditionella antidepressiva i låg till medelhög dosering. Biverkningsfrekvensen förefaller dock vara lägre. I Sverige finns johannesörtsextrakt ännu tillgängligt endast i preparat med relativt låg styrka.

Olika växtextrakt har sedan urminnes tider använts för att behandla den vanligaste av psykiatriska sjukdomar, olika former av depression: extrakt av opievallmo innehåller opiumalkaloider; låga doser av atropin, hyoscyamin och skopolamin kan utvinnas ur *Atropa belladonna* och diverse *Datura*-arter; johannesört innehåller bl a hypericin [1]. Inte minst har alkoholhaltiga drycker använts för att lindra oro. För att förstärka effekten användes diverse psykoterapeutiska metoder som musik, dans och teaterskådespel. Farmakoterapi utökades under 1800-talet med brom, kloralhydrat och kodein, och i slutet av seklet kom barbituraterna.

Konkurrens av gammalt medel

Den moderna terapin med antidepressiva medel inleddes 1957 genom introduktionen av imipramin, och idag finns ett fyrtiotal substanser som visats ge en liknande antidepressiv effekt. De har nu fått konkurrens av ett gammalt medel, extrakt av johannesört, vars främsta egenskap synes vara lindriga

Författare

MIKAEL NORDFORS

leg läkare, södra Stockholms sjukvårdsområde, psykiatri, öppenvården

PER HARTVIG

apotekare, adjungerad professor, Akademiska apoteket, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

och en till synes låg frekvens av biverkningar.

Minst tio möjliga aktiva beståndsdelar

Extraktet av johannesört, *Hypericum perforatum*, innehåller minst tio beståndsdelar som kan bidra till den farmakologiska effekten [2]. Det är idag ej möjligt att knyta den antidepressiva effekten till någon särskild komponent i extraktet, och därför används fortfarande ett totalextrakt från växten. Det finns en del förvirring vad gäller både dosering och hur denna skall anges. Det vanligaste i vetenskapliga sammanhang är att ange dosen i totalhypericin. Detta är nödvändigt, då koncentrationen av totalhypericin varierar kraftigt i beredningar från olika tillverkare [3]. På förpackningen för de flesta preparaten anges dock mängd extrakt. I djurförsök har effekten av 10 mg imipramin bedömts likvärdig med den av 125 mg av ett 0,3-procentigt extrakt av totalhypericin [4].

Johannesört användes i folkmedicinen för en rad olika åkommor. I Hagers *Handbuch des Pharmazeutischen Praxis* [5] anges att växten verkar både adstringerande och diuretiskt, att den ökar kapillärblodflöde och motverkar magtarmstörningar, som bl a obstipation, samt att den har effekt på olika oros- och depressionstillstånd. Blommorna av johannesört användes för sårsläkning i samband med brännskador. Huvudbeståndsdel, hypericin, testas för närvarande också för en eventuell antiviral och antineoplastisk effekt [6]. Blommorna kan också med fördel användas som brännvinskrydda. Av de övre delarna av växten, inklusive blad, blommor och knoppar, gjordes teavkok eller extrakt för behandling av depressions-sjukdom [2].

De rödfärgade hypericinerna och pseudohypericinerna i extraktet är av särskilt intresse. Deras halt varierar mellan 0,06 och 0,75 procent i växten beroende på när den skördas. Andra viktiga komponenter är flavoniderna – bl a quercitin, hyperosid, quercitrin, isoquercitrin, rutin, kamferol, luteolin och I3-II8-biapigenin – vilka ingår i växten till sammanlagt ca 2–4 procent.

Dessutom finns procyanider, som hyperforin (8 procent) och en eterisk olja som tillsammans med hypericinerna utgör de fettlösliga substanserna i det torkade växtextraktet.

Infusion av torkad johannesört tillredd genom återloppskokning vid 80°C tillsammans med 80-procentig metanol har visats ge det bästa kvantitativa utbytet av de viktiga komponenterna hypericin och pseudohypericin [2]. En noga validerad metod för isolering har visats vara av avgörande betydelse för standardisering av olika växtextrakt av johannesört.

Klinisk effekt

Den kliniska effekten av johannesörtsextrakt vid depressionssjukdom har belysts i minst 25 dubbelblinda, randomiserade kliniska studier omfattande 1 874 patienter. Av dessa har 16 varit studier mot placebo, de resterande har värderat effekten i jämförelse med etablerad farmakologisk behandling såsom maprotilin, amitriptylin, desipramin, imipramin och till och med ljusterapi. Dosen av johannesörtsextrakt har varierat mellan 0,5 och 2,7 mg per dag, behandlingens längden mellan två och tolv veckor. Liksom för de etablerade medlen krävs minst fyra veckors utvärderingsperiod.

Den kliniska effekten av johannesörtsextrakt var statistiskt signifikant bättre än den av placebo i flertalet studier [7]. Effekten var dessutom likvärdig den vid etablerad farmakologisk behandling. Dosen av de antidepressiva referenspreparaten låg dock oftast i det lägre dosområdet. Vid lågdosbehandling – upp till 1,2 mg totalhypericin per dygn – förbättrades 61 procent av patienterna, med dagliga doser av 2,7 mg förbättrades 74 procent. I tre av studierna var effekten inte signifikant bättre än för placebo, två hade metodologiska svagheter och i en studie har fullständiga resultat ännu ej publicerats. I en metaanalys nyligen bedömdes metodologin i de flesta studierna hålla en acceptabel eller god standard [7].

Studierna kritiserades dock dels för att heterogena patientgrupper inkluderats, dels för att klassificeringen av den depressiva sjukdomen samt redovis-

ningen av skattningsmetodik och eventuell grad av samskattnings i vissa fall varit otillfredsställande.

Johannesörtsextrakt har, liksom traditionella antidepressiva, en långsamt insättande effekt. Bättre resultat rapporteras i de studier där behandlingen pågått under längre perioder, upp till tolv veckor.

Extraktet har också god effekt mot sekundära symtom vid depression, som sömnstörningar, ångest och diverse kroppsliga symtom. Dess anxiolytiska effekt är likvärdig den av diazepam i låg dos [8]. Behandlingsresultaten har varit goda, även vid säsongsberoende depression [9].

Biverkningar i låg frekvens

Den mest tilltalande egenskapen hos johannesörtsextrakt, förutom den signifikanta kliniska effekten vid lindrig och medelsvår depression, är den låga frekvensen av biverkningar [10]. I varje jämförande studie mot traditionella antidepressiva är biverkningsfrekvensen lägre för johannesörtsextrakt. I en sammanlagd analys [7] rapporterar 19,4 procent av patienter som behandlats med johannesörtsextrakt biverkningar, jämfört med 35,9 procent av dem som behandlats med traditionella antidepressiva.

Motsvarande resultat var 4,1 procent för dem som behandlats med Hypericum och 4,8 procent för dem som behandlats med placebo i de placebokontrollerade studierna. Skillnaden i biverkningsfrekvens kan bero dels på att olika metoder använts för att samla information, dels på olika förväntningar hos de patienter som ingått i studierna. I en icke-kontrollerad studie omfattande 3 250 patienter [10] rapporterades retrospektivt biverkningar hos 2,4 procent av patienterna; 1,5 procent avslutade behandlingen, främst på grund av utebliven effekt.

De vanligaste biverkningarna var gastrointestinala besvär som illamående, magknip, diarré, aptitlöshet (0,6 procent), överkänslighetsreaktioner i form av hudutslag och nässelfeber (0,5 procent), trötthet (0,4 procent) och rastlöshet (0,3 procent). Sexuella biverkningar, som är en vanlig effekt av traditionella antidepressiva medel, har ej beskrivits. Johannesörtsextrakt ger varken upphov till dåsigheit eller interagerar med alkohol.

Höga doser av hypericin är däremot fototoxiska, och kan därför ge ljusdermatit om patienten vistas i starkt solljus. Detta fenomen kan ses hos nötboskap och får, och kallas Hypericimus i tysk litteratur [5]. Fototoxicitet finns också beskriven hos människa vid en dygnsdos omkring 30 mg totalhyper-

Tabell I. Farmakokinetiska resultat för hypericin och pseudohypericin efter en dos av johannesörtsextrakt. (»Lag»-tid är tiden från administrering tills substansen är mätbar i blod.)

Parameter	Hypericin	Pseudohypericin
Tid till maximal plasmakoncentration, timmar	5,0	3,0
»Lag»-tid för absorption, timmar	2,0	0,4
Maximal plasmakoncentration, ng/ml	7,5	11,7
Eliminationshalveringstid, timmar	26,0	36,0

ricin, men ej vid antidepressiva dosnivåer (0,5–3 mg).

Farmakokinetik

Farmakokinetiken för de viktiga komponenterna hypericin och pseudohypericin har studerats hos friska frivilliga både efter enkeldos 300–1 800 mg totalextrakt och efter upprepad dos av johannesörtsextrakt [11]. Absorptionen var påtagligt fördröjd för hypericin, och maximal koncentration uppmättes flera timmar efter dos. Orsaken till denna fördröjning är ej närmare känd. En liknande långsam fördröjning av upptag till hjärnan har konstaterats i djurförsök [12]. Den maximala plasmakoncentrationen ökade inte proportionellt mot dosen. Halveringstiden i eliminationsfasen för hypericin var 25 timmar, medan den varierade betydligt, mellan 16 och 36 timmar, för pseudohypericin. Metabolismvägarna för hypericin och pseudohypericin är ej kända, men att glukuronidering följd av gallutsöndring skulle vara den viktigaste eliminationsvägen är en inte alltför djärv gissning. Vid upprepad dos uppnåddes jämviktstillstånd i blodplasma efter fyra dygn.

Trots strukturella likheter mellan hypericin och pseudohypericin finns således stora skillnader i farmakokinetik mellan de två substanserna (Tabell I). En terapeutisk koncentration för johannesörtsextrakt finns ännu ej etablerad som kan motivera en eventuell terapi-kontroll med hjälp av plasmakoncentrationsbestämning.

Verkningsmekanismer

Stor osäkerhet råder fortfarande om verkningsmekanismerna hos de aktiva komponenterna i johannesört vid behandling av lindrig och medelsvår depression. Tidigare trodde man att extraktet verkade genom hämning av enzymet monoaminoxidas, MAO, eftersom in vitro-försök visat sådan aktivitet för flera av de ingående substanserna [13, 14].

Med hänsyn till de koncentrationer som föreligger i extraktet är detta verkningsätt ej sannolikt. Hämning av katekol-O-metyltransferas, COMT, har visats för några av flavoniderna i extraktet, men inte heller deras koncentration är tillräcklig för att förklara den kliniska effekten [13].

Under senare år har man upptäckt att johannesörtsextrakt kan hämma det synaptiska återupptaget av noradrenalin och serotonin [15, 16]. Denna hämning visar ett linjärt förhållande till dos. Det är således ej uteslutet att extraktets effekt mot depression beror på en kombination av en hämning av återupptag av monoaminer och en svag MAO-hämmande effekt. En sådan kombination av lågdosbehandling med MAO-hämmare och de nya serotoninselektiva medlen har visat god klinisk effekt, och den låga dosen av synergistiskt verkande aktiva komponenter i johannesörtsextrakt minskar risken för biverkningar och interaktioner.

Flera in vitro-studier har påvisat andra intressanta, möjliga verkningsätt. Johannesörtsextrakt verkar genom att hämma aktiviteten av cytokiner, särskilt interleukin-6 och interleukin-1 [17]. Interleukiner ingriper i cellernas kommunikation både i immunsystemet och mellan nervceller. Det är känt att interleukiner har en direkt aktiverande effekt på kommunikationen från hypotalamus till hypofys, och vidare till frisättning av olika hormoner. Minskning av interleukin-6 blockerar frisättningen av kortikotropinfrisättande hormon, CRH. Denna blockad av hormonfrisättning visad in vitro har föreslagits utgöra den antidepressiva effekten av hypericin.

En ökad nattlig melatonininsöndring har också påvisats hos friska försökspersoner som prövat johannesörtsextrakt [18]. Samtidigt har den stressutlösta insöndringen av kortisol minskat. Således har johannesörtsextrakt också en ljussensibiliserande effekt i centrala nervsystemet, så att även mindre ljusexposition (300 lux) ger samma effekt som den ljusinducerade (2 500 lux) minskningen av melatonininsöndringen [9, 18].

Enligt en annan hypotes, påvisad in vitro, inducerar hypericin en minskning av antalet serotoninreceptorer, vilket föreslagits vara av betydelse för antidepressiv effekt [19]. Dessa föreslagna verkningsätt antyder att johannesörtsextrakt kan ha en antidepressiv effekt som också beror på mekanismer som saknas hos de nu använda medlen. Tilllägg av hyperikumextrakt till traditionell antidepressiv medicin kan då också bli ett intressant alternativ.

Att föreskrivas ett rent örtpreparat kan av många patienter upplevas mind-

re stigmatiserande än att få de traditionella antidepressiva medlen. I Sverige finns preparat som innehåller extrakt från johannesört i hälsokosthandeln. Indikation för dessa medel är oro och lindriga ångestbesvär. De är alla av lågdostyp.

Sammanfattning

Johannesörtsextrakt har i kliniska studier visat bättre effekt än placebo vid lindrig och måttligt svår depression. Dess behandlingseffekt har varit likvärdig den av traditionella antidepressiva medel, vilka dock använts i låg dos. De studier som genomförts tyder på, men har ännu ej helt utan invändningar lyckats klarlägga, att effekten är likvärdig och biverkningsfrekvensen lägre än den vid etablerad antidepressiv behandling.

Det finns dock ett behov av att stärka dokumentationen för johannesört med studier avseende dos-effektsamband i väldefinierade patientgrupper, liksom att i längre tids studier jämföra effekt och biverkningar med etablerad farmakologisk behandling. Flera tusen års erfarenhet av johannesört inom folkmedicinen är dock en försäkring mot obehagliga överraskningar i form av obekanta allvarliga biverkningar.

Ny rapport från Tyskland

Enligt en kongressrapport [20], som inte fanns tillgänglig då artikeln skrevs, har dr E U Vorbach och medarbetare vid institutionen för psykiatri och psykoterapi vid Evangelisches Krankenhaus i Darmstadt, Tyskland, lyckats påvisa likvärdig effekt av johannesörtsextrakt motsvarande 1 800 mg 0,3-procentigt extrakt, eller 5,4 mg totalhypericin dagligen, och en dygnsdos med 150 mg imipramin i en dubbelblind, randomiserad studie utförd på 209 patienter med svår depression (HAMD >20, samt minst två tidigare episoder av egentlig depression).

Man fann heller inte någon ökad frekvens av biverkningar i hyperikumgruppen i jämförelse med tidigare studier utförda på lägre dosnivåer.

Detta styrker ytterligare hypotesen att hyperikumextrakt har en effekt och ett dos-responsförhållande jämförbart med imipramins, samt att 125 mg hyperikumextrakt ungefärligen motsvarar 10 mg imipramin med avseende på antidepressiv effekt.

Vid samma kongress redovisades bl a också resultat vid behandling av kronisk spänningshuvudvärk med hyperikumextrakt samt nya farmakologiska rön från NIMH (National Institute of Mental Health, USA) om effekt på GABA-, adenosin-, bensodiazepin- samt inositol-3-fosfatreceptorer.

Referenser

1. Payk R. Treatment of depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 suppl 1: 3-5.
2. Wagner H, Bladt S. Pharmaceutical quality of hypericum extracts. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 suppl 1: 65-8.
3. Bloomfield H, Nordfors M, MacWilliams P. *Hypericum and depression*. Los Angeles: Prelude Press, 1996.
4. Winterhoff H, Butterweck V, Nahrstedt A, Gumbinger HG, Schulz V, Erping S et al. *Pharmakologische Untersuchungen zur antidepressiven Wirkung von Hypericum perforatum L.* In: Loew D, ed. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Darmstadt: Steinkopff Verlag GmbH & Co KG, 1995: 39-52.
5. Hagers *Handbuch des pharmazeutischen Praxis*. V band, viertes Neuausgabe. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1976.
6. Lavie G, Mazur Y, Lavie D, Meruelo D. The chemical and biological properties of hypericin – a compound with a broad spectrum of biological activities. *Med Res Rev* 1995; 15(2): 111-9.
7. Linde K, Ramirez G, Murow C, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 1996; 313: 253-8.
8. Panijel M. Die Behandlung mittelschwerer Angstzustände. *Therapiewoche* 1986; 41: 4659-68.
9. Martinez B, Kasper S, Ruhmann S, Möller HJ. Hypericum in the treatment of seasonal affective disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 suppl 1: 29-33.
10. Woelk H, Burkard G, Grünwald J. Benefits and risks of the hypericum extract LI 160: Drug monitoring study with 3250 patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 suppl 1: 34-8.
11. Staffeld B, Kerb R, Brockmüller J, Ploch M, Roots I. Pharmacokinetics of hypericin and pseudohypericin after oral intake of hypericum perforatum extract LI 160 in healthy volunteers. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 suppl 1: 47-53.
12. Chung PS, Saxton RE, Paiva MB, Rhee CK, Soudant J, Mathey A et al. Hypericin uptake in rabbits and mice transplanted with human squamous cell carcinomas: study of a new sensitizer for laser phototherapy. *Laryngoscope* 1994; 104(12): 1471-6.
13. Thiede HM, Walper A. Inhibition of MAO and COMT by hypericum extracts and hypericin. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 suppl 1: 54-6.
14. Bladt S, Wagner H. Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 suppl 1: 57-9.
15. Müller WE, Schäfer C. Johanniskraut. In-vitro Studie über Hypericum-Extract und Kämpferol als Antidepressiva. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1996; 136: 17-24.
16. Perovic S, Mueller WEG. Pharmacological profile of hypericum extract effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 1995; 45 (II) 11: 1145-8.
17. Thiele B, Brink I, Ploch M. Modulation of cytokine expression by hypericum extract. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 suppl 1: 60-2.
18. Demisch L, Nispel J, Sielaff T, Gebhart P, Köhler C, Pflug B. Nocturnal melatonin and cortisol secretions before and after subchronic administration of hyperforat [abstract]. *Arbeitsgemeinschaft der Neurologen und Psychiater symposium, Nuernberg* 1991.
19. Müller WEG, Rossol R. Effects of hypericum extract on the expression of serotonin receptors. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 suppl 1: 63-4.

20. Vorbach EU, Arnoldt KH, Christl D. Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 in comparison with imipramin. Randomized double blind study with 209 patients with diagnosis of recurrent severe major depressive disorders. Abstract: 2nd International Congress on Phytomedicine and 7th Congress of the German Society of Phytotherapy. München, september 11–14, 1996.

Summary

Hypericum perforatum in the treatment of mild depression

Mikael Nordfors, Per Hartvig

Läkartidningen 1997; 94: 2365-7

Extracts of *Hypericum perforatum*, St. John's wort, have been used since antiquity for the treatment of depressive symptoms. In 25 controlled clinical trials where hypericum extract was compared with placebo and established antidepressants, improvement was obtained in 61 percent of patients on low-dose treatment (<1.2 mg hypericum extract), and in 75 percent of patients treated with a higher dose (2.7 mg). The side effects were mild and occurred at lower frequency than did those of other antidepressants. The constituent of hypericum extract that is responsible for the antidepressant effect has not been identified. Nor is the mechanism of action known, but a combination of low-grade monoamine oxidase inhibition and noradrenaline and serotonin reuptake blockade seems the most likely alternative, though other interesting mechanisms have also been proposed. Owing to their beneficial effect and low toxicity, preparations containing extracts from *H. perforatum* might furnish an alternative to established therapy, especially among patients concerned about stigmatisation or less apprehensive of herbal medication than of synthetic drugs.

Correspondence: Mikael Nordfors, Näverslursgatan 26, S-421 44 Västra Frölunda.