

# Bruk av johannesurt mot mild depresjon

Johannesurt (*Hypericum perforatum*, prikkperikum) er et naturlegemiddel som selges reseptfritt på apotek til bruk mot lettere depresjon. I motsetning til mange andre naturlegemidler finnes det noe dokumentasjon om klinisk effekt og risiko ved bruk av johannesurt. Særlig kjent er interaksjonspotensialet, som kan representere et alvorlig problem.

Se også kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

## Halldis Kartveit Høyland

*hahoy@online.no*  
Terneveien 3  
5097 Bergen

Effekten av johannesurt ved depresjon har vært omstridt, blant annet pga. sprikende resultater som følge av dårlig studiekvalitet og ulik preparatkvalitet. I en metaanalyse fra Cochrane-samarbeidet oppsummerte man i 2009 resultater fra nyere studier (1). Pasientene hadde depresjon («major depression» etter ICD-10 eller DSM-IV), hovedsakelig milde til moderate symptomer. Ekstrakter med johannesurt hadde bedre effekt enn placebo og likeverdig effekt med antidepressive legemidler som inngikk i studiene. Studier fra tysktalende land viste positive resultater i større grad enn studier fra andre land (1). En viktig svakhet var at studievarigheten kun var 4–12 uker. Det er få data om lengre behandlingstid. I noen få studier har man undersøkt om johannesurt kan forebygge tilbakefall av depresjon (2), men studiedesign og interessekonflikter gjør resultatene usikre.

Det er store kvalitetsforskjeller mellom ulike johannesurtpreparater og deres innhold av aktive substanser, blant annet på grunn av ulike fremstillingsprosedyrer. Produktene som er undersøkt i kliniske studier, må anses å være av høy kvalitet, men resultatene kan ikke ekstrapoleres direkte til andre preparater (1). Ingen av preparatene som inngikk i Cochrane-studien er tillatt markedsført i Norge. Mest sannsynlig vil resultatene gjelde produkter som inneholder ekstrakt fra tørket plantemateriale utvunnet ved bruk av 50 % eller 60 % etanol eller 80 % metanol, med en ratio mellom råmateriale og ekstrakt på 3–7 : 1. Daglig inntak av ekstrakt vil være doser på 500–1 200 mg (1).

## Materiale og metode

I denne artikkelen gis en kort oppsummering av nåværende kunnskap om bruk av johannesurt mot depresjon. Artikkelen bygger på et ikke-systematisk litteratursøk i databasene Cochrane, Natural Medicines Comprehensive Database og Medline. Det er gjort et skjønnsmessig utvalg av artikler ut fra forfatterens erfaring innen feltet.

## Virkningsmekanisme

Innen basal forskning la man størst vekt på johannesurt som monoaminoksidasehemmer (MAO), men konsentrasjonene av de MAO-hemmende substansene er for lave in vivo til å ha klinisk relevans. Over 150 substanser er isolert fra denne urten, og mange av disse kan bidra til farmakologisk effekt (tab 1). Viktigste er antrakinoner, for eksempel hypericin, hyperforin, flavonoider og andre polyfenoliske substanser.

Hypericinetets rolle er omdiskutert. Effekten av hyperforin og adhyperforin er hittil best dokumentert, men preparater uten hyperforin har også hatt effekt. Flere av substansene har vist aktivitet og potensiell påvirkning på ulike signalveier i sentralnervesystemet, blant annet på serotonin, dopamin og noradrenalin. Den eksakte virkningsmekanismen er imidlertid fremdeles uklar (2).

## Ikke uten bivirkninger

I kontrollerte studier er det rapportert færre bivirkninger av johannesurt sammenliknet med antidepressive legemidler, særlig trykkliske antidepressiver (1, 3). Vanligst er gastrointestinale forstyrrelser, allergiske hudreaksjoner, tretthet og rastløshet, men hyppigheten av slike bivirkninger er ikke kjent. Fotosensitivitet er knyttet til hypericininnholdet og kan forekomme, særlig ved høye doser og hos lyshudede individer (4). Det er også beskrevet serotonergt syndrom, mani, psykotiske episoder og allergiske reaksjoner (3).

Sikkerheten ved langtidsbruk av johan-

nesurt er undersøkt i noen observasjonsstudier. I en studie som gikk over 12 måneder med 440 pasienter, fullførte kun 141, og blant disse ble det ikke sett endringer i kroppsmasseindeks, EKG eller biokjemiske eller hematologiske målinger (5). Flere risikogrupper var ekskludert fra studien, og det store frafallet innebærer en sterk seleksjon av pasienter.

Legemiddelverket oppfordrer til at mulige tilfeller av allergiske og anafylaktiske reaksjoner, leverpåvirkning, nyprepåvirkning og interaksjoner med legemidler ved bruk av johannesurt og andre naturlegemidler meldes til RELIS på meldeskjemaet for bivirkninger av legemidler.

## Fare for alvorlige interaksjoner

Johannesurt har mange klinisk relevante interaksjoner med viktige legemidler. Grad av interaksjon vil variere med hvor lenge urtemidlet er brukt og med hyperforininnholdet, som varierer mellom ulike produkter.

De fleste interaksjonene er farmakokinetiske og skyldes at johannesurt inducerer leverenzymene og dermed gir økt metabolismehastighet. Legemidler som metaboliseres gjennom leverenzymet CYP3A4, påvirkes i særlig grad av johannesurt, men det foreligger også data på at andre CYP-enzymene kan induseres. CYP2D6, som er ansvarlig for metabolismen av mange psykofarmaka, blir ikke induisert i signifikant grad. Transportproteinene P-glykoprotein i tarmveggen kan også bli induisert av johannesurt, noe som medfører redusert absorpsjon av digoksin (6).

Forventede farmakodynamiske interaksjoner med johannesurt gjelder særlig ved bruk av andre serotonerge legemidler. Det finnes enkeltrapporter om mani utløst ved samtidig bruk av johannesurt og bupropion eller litium (6).

Klinisk relevante interaksjoner der kombinasjon med johannesurt er frarådet eller

## Hovedbudskap

- Johannesurt kan vurderes som behandling ved milde former for depresjon
- Det er påvist flere klinisk relevante interaksjoner mellom johannesurt og hyppig brukte legemidler
- Mange studier om bruk av johannesurt er mangelfulle



Prickperikum (*Hypericum perforatum*) kalles johannesurt på svensk, og det er under dette navnet planten er tilgjengelig som naturlegemiddel via apotek. Illustrasjon O.W. Thome 1885/Classic Nature Prints

krever monitorering og/eller dosejustering, er oppsummert i tabell 2. I tillegg finnes interaksjoner der innvirkningen på effekt er moderat, lav eller ukjent, for eksempel mo-

derat redusert effekt av statiner, fosfodiesterasehemmere og protonpumpehemmere (6).

Ved lav eller manglende respons eller uventede bivirkninger av legemidler brukt

samtidig med johannesurt bør man mistenke interaksjon. Man må også være oppmerksom ved seponering av johannesurt, ettersom det da kan inntre en økning i plasmakonsentrasjon av gjenværende legemiddel. Enzymaktiviteten vil ofte være normal én uke etter seponering av johannesurt, men hos noen pasienter kan dette ta mer enn to uker (6).

På grunn av interaksjonspotensialet er johannesurt kun tilgjengelig på apotek, men kan kjøpes uten resept. Farlige interaksjoner kan forhindres ved at apotekpersonalet spør om samtidig legemiddelbruk og oppfordrer pasienten til å informere sin lege om bruken av johannesurt. I en tysk spørreundersøkelse oppga 7,5% at de brukte johannesurt samtidig med andre legemidler, uavhengig av om det var forskrevet på resept eller kjøpt reseptfritt (7). Ved reseptfri bruk hadde omtrent halvparten unnlatt å informere sin lege om dette.

**Ukjent risiko ved graviditet og amming**

Det finnes lite erfaring med johannesurt under graviditet, og alle konsulterte kilder fraråder slik bruk. I en spørreundersøkelse med 54 kvinner som hadde født barn etter bruk av johannesurt under hele eller deler av svangerskapet, de fleste i første trimester, fant man at forekomsten av misdannelser var den samme som i sammenliknbare grupper. Studiemetoden er svak, men resultatene kan være til støtte i situasjoner der kvinner som ønsker seg barn, har brukt johannesurt før graviditeten ble oppdaget (8).

Konsentrasjonsmålinger i plasma hos barn som blir ammet, har vist at hyperforin passerer over til barnet. Hvorvidt også andre stoffer i johannesurt gjør dette er ukjent. I en kohortstudie med 33 ammende kvinner så man ingen påvirkning på melkeproduksjonen eller barnets vekt første leveår sammenliknet med kontrollgrupper. Noen rapporterte om kolikk, tretthet eller døsighet hos barnet (9). Lite data gjør det vanskelig å konkludere om sikkerheten ved bruk av johannesurt under amming. De foreliggende data fra studier og kasuistikker tyder ikke på alvorlige effekter for barnet.

**Bruk hos barn og unge**

I norsk preparatomtale (SPC) for naturlegemidlet johannesurt er det angitt at preparatet kan brukes av barn over 12 år. Europeiske legemiddelmyndigheter fraråder bruk hos dem under 18 år (4). I metaanalysen fra Cochrane var studier med barn under 16 år ikke tatt med.

Det foreligger kun noen få empiriske pilotstudier om bruk av johannesurt hos barn og unge. Her ble det sett effekt hos noen og ingen alvorlige bivirkninger (10). Dette var åpne observasjonsstudier med få deltakere, av kort varighet og uten placebokontroll. Det kan derfor ikke konkluderes noe om effekt eller sikkerhet hos barn og unge.

**Tabell 1** Noen av de biologisk aktive substansene funnet i johannesurt, modifisert etter Linde [2]

Stoffgruppe	Eksempel	Aktivitet
Naftodiantroner	Hypericin	Antidepressiv, fotosensitiverende
Floroglukinoler	Hyperforin	Antidepressiv, antibiotisk
Flavonoider	Quercetin	Antidepressiv, antiflogistisk
Bioflavonoider	Biapigenin	Sederende, antiflogistisk
Procyanidiner	Procyanidin	Antiflogistisk, antioksidant

**Tabell 2** Kjente klinisk relevante interaksjoner mellom johannesurt og legemidler. Med unntak av de farmakodynamiske interaksjonene medfører interaksjonen redusert plasmanivå (eller areal under kurven) i sannsynlig klinisk relevant størrelsesorden. Mekanismen er i mange tilfeller økt nedbrytning i leveren fordi johannesurt inducerer CYP3A4

Påvirket legemiddelgruppe	Enkeltlegemiddel
Immunosuppressiver	Calcineurinhemmere (ciklosporin, takrolimus) Sirolimus, everolimus
Hjerte/kar	Kalsiumkanalblokkere (verapamil, amlodipin m.fl.) Warfarin og andre antitrombotiske midler (dabigatran, rivarokksaban) Digoksin Eplerenon Dronedaron Tolvaptan Aliskiren
Sentralstimulerende legemidler	Farmakodynamisk interaksjon med serotonerge legemidler (SSRI, SNRI, MAO-hemmere, muligens selegilin, rasagilin) Fenobarbital, fenytoin Metadon Aripiprazol
Kjønns hormoner	Hormonelle prevensjonsmidler av kombinasjonstypen og rene gestagener, nødprevensjon, ulipristal
Antiviralia	Proteasehemmere (f.eks. indinavir) Maraviroc Ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (f.eks. efavirenz)
Antineoplastiske midler	Proteinkinasehemmere (f.eks. imatinib) Irinotekan Bortezomib Trabectedin Eksemestan
Andre	Apripetant Darifenacin

### Konklusjon

Johannesurt synes å ha like god effekt og en god bivirkningsprofil ved mild til moderat depresjon sammenliknet med antidepressive legemidler ved behandling av kortere varighet. Tilstrekkelige data om lengre tids behandling mangler. Kun preparater av god kvalitet bør benyttes. Faren for interaksjoner må alltid vurderes ved oppstart eller seponering. Bruk av johannesurt hos gravide, ammende og barn bør frarådes.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

- Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; nr. 4: CD000448.
- Linde K. St. John's wort – an overview. *Forsch Komplement Med* 2009; 16: 146–55.
- Knüppel L, Linde K. Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1470–9.
- European Medicinal Agency (EMA). Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community

monographs: Hyperici herba [12.11.2009]. [www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/hypericum\\_perforatum/10130408enfin.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/hypericum_perforatum/10130408enfin.pdf) [17.1.2011].

- Brattström A. Long-term effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) treatment: a 1-year safety study in mild to moderate depression. *Phytomedicine* 2009; 16: 277–83.
- Baxter K. red. *Stockley's Drug interactions*. St. John's wort. London: Pharmaceutical Press, 2010. Elektronisk versjon [23.2.2010].
- Linden M, Wurzenhof K, Ploch M et al. Self medication with St. John's wort in depressive disorders: an observational study in community pharmacies. *J Affect Disord* 2008; 107: 205–10.
- Moretti ME, Maxson A, Hanna F et al. Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009; 28: 96–9.
- Lee A, Minhas R, Matsuda N et al. The safety of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) during breastfeeding. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 966–8.
- Soh NL, Walter G. Complementary medicine for psychiatric disorders in children and adolescents. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21: 350–5.

Mottatt 24.9.2010, første revisjon innsendt 9.1.2011, godkjent 10.2.2011. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.