

# 10. Antidepressiv effekt av johannesörtextrakt

---

## Slutsatser

Johannesört har en antidepressiv effekt som är större än placebo och sannolikt likvärdig med konventionella antidepressivas vid lindriga och måttliga depressioner (Evidensstyrka 2).

Effekten vid längre tids behandling är inte systematiskt studerad.

Eftersom man inte säkert vet vad som är verksamt i örtextraktet saknas kunskap om lägsta effektiva dos eller om det finns något samband mellan dos och effekt.

Biverkningarna av själva behandlingen är få och lindriga (Evidensstyrka 2).

Johannesört påverkar effekten av ett stort antal vanliga läkemedel med allvarliga komplikationer som följd om behandlingarna ges samtidigt (Evidensstyrka 2).

## Bakgrund

Johannesört har varit känd som en läkemedelsväxt sedan antiken och tillskrivits en rad olika medicinska effekter. Diskorides nämner i sin "Läkemedelslära" utgiven år 78 e Kr bl a indikationen nedstämdhet [13]. I Sverige synes denna kunskap inte ha funnits eller har försvunnit, Linné prisar johannesörtens effekter vid lungsjukdomar i sitt sista akademiska framträdande [13]. I svensk folkmedicin nämns inte johannesörtens effekter vid nedstämdhet [12], medan johannesörtens positiva effekter beskrivs i tysk tradition [27].

Vid behandling av depression används ett extrakt av växten johannesört. Eftersom den verksamma substansen i extraktet inte är helt känd har antal mg växtextrakt angetts som den kvantitativa enhet man utgått från i doseringen. Vilken variation som finns mellan olika preparationsmetoder och mellan extrakt från johannesört från olika växtplatser är okänt.

## Sökstrategi

Medline har sökts med söktermer ”hypericum” eller ”St John”. Översiktsartiklar, liksom primärstudiernas referenslistor har genomsökts på referenser. Av kvalitetsskäl har endast artiklar från tidskrifter som ingår i Medline medtagits. Detta utesluter vissa studier som framför allt publicerats i lokala tyska tidskrifter. Resultaten av dessa framkommer dock i de översiktsartiklar som publicerats. Sökperioden har omfattat arbeten publicerade från 1966 och fram till maj 2003.

## Sökresultat

Sammanlagt 12 placebokontrollerade studier och 13 jämförande studier har identifierats. Av dessa jämför 2 studier johannesört med såväl sedvanligt antidepressivt läkemedel som placebo.

Sammanlagt 64 översiktsartiklar har identifierats. De flesta av dessa har karaktären av enkla sammanställningar eller fokuserar på biverkningar och interaktioner, 11 är systematiska litteraturstudier och av dessa är 5 metaanalyser.

Bland metaanalyserna har särskilt 2 gjort stora ansträngningar för att hitta all publicerad data om behandling med johannesört vid depression [20,21]. I Cochraneanalysen ingår ytterligare 15 artiklar publicerade i tyska medicinska tidskrifter, vilka inte ingår i Medlines databas samt ett abstrakt och en avhandling.

## Kvalitet på ingående studier

Både placebokontrollerade och jämförande studier som inkluderats i denna genomgång bedöms ha en acceptabel kvalitet. I vissa fall har dock

en alltför låg dos av det jämförda antidepressiva medlet använts vilket skapar en osäkerhet om storleken av den rapporterade antidepressiva effekten.

## Verksam behandlingsprincip

I en studie jämförs två olika johannesörtextrakt med placebo [17]. De skiljer sig endast åt i innehållet av hyperforin, 0,5 procent mot 5 procent. Endast extraktet med 5-procentig hyperforin hade antidepressiv effekt som var större än av placebobehandling. Tre studier rapporterar att johannesörtextrakt har en återupptagshämmande effekt på serotonin, noradrenalin och dopamin, vilket tyder på att verkningsmekanismen är likartad den hos andra antidepressiva läkemedel [23,25,26]. Det finns dock en osäkerhet om fler substanser än hyperforin bidrar till de terapeutiska effekterna och vilka andra mekanismer i hjärnan som påverkas av johannesörtextrakt.

## Resultat

### Placebokontrollerade studier

I tio studier finner man att johannesörtextrakt är överlägsen placebo [9,14,16,17,18,29,30,33,34,38], medan två studier [1,33], inte visar någon signifikant skillnad mot placebo. Behandlingstid i studierna är 4 till 8 veckor.

Kriterierna för diagnostik skiljer sig från vad som är vanligt vid studier av antidepressiva läkemedel. I flera av studierna har kriterier ur ICD-9 använts (neurotisk depression eller kortvarig depression), i två studier kriterier från ICD-10 (lätt eller måttlig depression) medan övriga har använt egentlig depression enligt DSM-IV. De använda doserna har varit mellan 800 och 1 050 mg johannesörtextrakt dagligen.

### Jämförande studier

Jämförd substans har varit imipramin i fyra studier, fluoxetin i fyra och sertralin i tre studier samt amitriptylin och maprotilin i vardera

en studie. I fyra studier användes låga doser av det jämförda antidepressiva medlet [10,29,36,43]. Övriga studier använder rekommenderade terapeutiska doser [1,2,3,6,11,31,39,41,42]. Samtliga studier finner ingen skillnad mellan johannesörtextrakt och jämfört läkemedel, och flera av dessa studier är så pass stora att det är osannolikt att en kliniskt relevant skillnad existerar. I en av studierna ingår patienter med djupare depressioner enligt ICD-10 [42]. I studien används högre doser av johannesörtextrakt, 1 800 mg (jämfört med sedvanliga 800–1 050 mg), vilket gav samma effekt som 150 mg imipramin. I sju av studierna används depressionskriterier från ICD-systemet och i två av studierna kriterier enligt DSM-systemet. Behandlingstiden är 4–8 veckor.

## Biverkningar

Biverkningarna anges i samtliga studier som låga. I de placebokontrollerade studierna anges biverkningarna oftast inte skilda från placebo-behandling. I en undersökning är dock huvudvärk vanligare med johannesörtextrakt än med placebobehandling [33]. Jämförande studier visar lägre frekvens biverkningar med johannesörtextrakt än med imipramin, amitriptylin och maprotilin. Jämfört med fluoxetin och sertralin är biverkningarna lägre eller likvärda.

Ett större problem är johannesörts effekt på de enzymer i levern som är nödvändiga för nedbrytningen av många läkemedel [4,15,22,28]. Effekten av p-piller kan upphävas, medel mot HIV förlora sina effekter och cyklosporin som används för att förhindra bortstötning av transplantat kan förlora sin verkan. Även effekterna av statiner (blodfett-sänkare), warfarin (blodtunnande) och vissa antidepressiva kan påverkas.

## Översikter

Samtliga översiktsartiklar finner belägg för att johannesörtextrakt är överlägset placebobehandling, vilket också denna granskning kommit fram till. I de mer systematiska översikterna framhålls att det fortfarande finns en osäkerhet i data, pga metodologiska svagheter i studierna [5,7,8, 24,37,40]. Cochranöversikten inkluderar samtliga identifierade studier i sin analys, och någon kvalitetsbedömning görs inte vilket skapar en viss

osäkerhet. Samma författare har däremot på annat håll publicerat en kritisk granskning av olika alternativmedicinska studier och funnit att metodiken är bäst för hyperikumlitteraturen [19].

## Diskussion

De redovisade studierna tyder på att johannesörtextrakt har en anti-depressiv effekt. I denna översikt har studier som inte är tillgängliga i Medline med enstaka undantag inte inkluderats och detta har medfört att speciellt vissa studier som publicerats i små tyska tidskrifter inte tagits med. Det finns en viss osäkerhet kring dessa studier, såväl gällande kvaliteten som för risken med en publikationsbias, med risk att studier med negativa resultat inte kommit till publicering.

Den aktiva substansen anges huvudsakligen vara hyperforin [17,25,26]. De växtextrakt som använts i studierna har angetts som mg av ett växtextrakt utan att ange mängd av aktiv substans. Detta gör det svårt att jämföra olika studier och skulle kunna delvis förklara de skillnader i resultat man fått. Det råder dock fortfarande osäkerhet om det endast är hyperforininnehållet som svarar för den antidepressiva effekten.

Det terapeutiska intervallet för johannesörtextrakt är okänt. I en studie, som avsåg djupare depressioner har en högre dos av extrakt använts [42]. Eftersom man inte jämförde med de lägre doser som vanligen använts vet man inte om den högre doseringen gav en större effekt. Det behövs därför ytterligare studier av den optimala terapeutiska dosen, men för detta fordras en bättre karakterisering och standardisering av den aktiva substansen i de preparationer som används.

De båda undersökningarna av Shelton och ett forskarkollektiv framhöll att man hade genomfört studierna på ett sätt som ansluter sig så nära det går till de riktlinjer man har i studier av sedvanliga antidepressiva [1,33]. Studierna visade ingen signifikant skillnad i huvudeffektparametrar mot placebo, även om man rapporterade positiva effekter. Studierna är uppenbart väl genomförda och med en hög kvalitet. Det negativa resultatet skapar därför en osäkerhet om den terapeutiska effekten av johannesörtpreparat. En stor svaghet med dessa studier är dock att patienterna

som rekryterades hade mycket kroniska depressionstillstånd. I den ena hade depressionerna pågått mer än 2 år och i den andra över 1 år. I den studie som också innehöll en grupp som behandlades med sertralin var inte heller detta preparat effektivare än placebo.

Det finns tillräcklig evidens för att johannesört är effektivare än placebo, men i första hand vid kortvarigare depressionstillstånd, vilka är de vanligast förekommande.

Det saknas studier om långtidseffekter av behandling med johannesört-extrakt.

Biverkningarna är påfallande begränsade för johannesörtextrakt och är i flera studier i nivå med placebobehandling. Detta torde vara den stora fördelen med johannesört som antidepressivt läkemedel. De många inte sällan allvarliga effekter som johannesört kan ha på andra läkemedel gör att information om detta måste göras tydligare eftersom många antar att naturmedel är ofarliga.



**Tabell 1** Placebokontrollerade studier.

<b>Författare År, referens</b>	<b>Ålder</b>	<b>Antal</b>	<b>Tid</b>	<b>Diagnos</b>
HDTSG 2002 [1]		340		Egentl depr enl DSM-IV HRSD > 19
Hansgen 1994 [9]	53	67	6 v	MDD, HRSD > 16
Hübner 1994 [14]	51	39	4 v	Neurotic depr eller temp depr neuros enl ICD-9
Kalb 2001 [16]		72	6 v	Egentl depr enl DSM-IV
Laakmann 1998 [17]	49	147	6 v	Egentl depr enl DSM-IV
Lecrubier 2002 [18]		375	6 v	Egentl depr enl DSM-IV
Philipp 1999 [29]	47	263	8 v	Måttl depr enl ICD-10 HRSD > 17
Schrader 1998 [32]		159	6 v	Lätt-måttl depr enl ICD-10
Shelton 2001 [33]	43	200	8 v	Egentl depr enl DSM-IV HRSD > 19
Schmidt 1993 [30]	45	65	6 v	Neurot depr eller kort- varig depr enligt ICD-9, HRSD 16–20
Sommer 1994 [34]	45	105	4 v	Neurot depr eller kort- varig depr enligt
Witte 1995 [38]	43	97	6 v	Depr enl ICD-10 eller HRSD > 15



<b>Substans</b>	<b>Utvärdering</b>	<b>Effekt</b>	<b>Kommentarer</b>
Hyper perfor 900–1 500 mg Sertralin 50–150 mg Placebo	HRSD	Hypericum = placebo = sertralin	Kroniskt deprimerade
Li160 900 mg Placebo	HRSD	> placebo	
Li160 900 mg Placebo	HRSD	> placebo	
WS 5572 900 mg Placebo	HRSD	> placebo	
5% hyperforin 0,5% hyperforin Placebo	HRSD	5% > 0,5% = placebo	Belägg för hyperforin som aktiv substans
WS 5570 900 mg Placebo	HRSD	> placebo	
Hyp extr 1 050 mg Imipramin 100 mg Placebo	HRSD	Hypericum = imipramin > placebo	
ZE117 extr 500 mg Placebo	HRSD	> placebo	
900 mg extrakt Placebo	HRSD Beck	Hypericum = placebo	Välgjord studie
Li160 900 mg Placebo	HRSD	> placebo	
900 mg extrakt	HRSD	> placebo	
Högkonc extrakt	HRSD	> placebo	

**Tabell 2** Studier med aktiv kontrollgrupp.

<b>Författare År, referens</b>	<b>Ålder</b>	<b>Antal</b>	<b>Tid</b>	<b>Diagnos</b>
HDTSG 2002 [1]		340		Egentl depr enl DSM-IV HRSD > 19
Behnke 2002 [2]	50	70	6 v	Mild-måttlig depr enl ICD-10
Brenner 2000 [3]	46	30	7 v	Mild-måttlig depr HRSD > 16
Friede 2001 [6]		240	6 v	Mild-måttlig depr enl ICD-10
Harrer 1994 [10]	46	102	4 v	Depr enl ICD-9
Harrer 1999 [11]	60-80	149	6 v	Lätt eller måttlig depr enl ICD-10
Philipp 1999 [29]	47	263	8 v	Måttlig depr enl ICD-10 HRSD > 17
Schrader 2000 [31]	47	240	6 v	HRSD 16-24 Mild-måttlig depr enl ICD-10
van Gurp 2002 [35]		87	6 v	Egentl depr enl DSM-IV HRSD <sub>17</sub> > 15
Vorbach 1994 [43]	53	135	6 v	Depr enl DSM-III-R (flera diagnoser)
Vorbach 1997 [42]	50	209	7 v	Svår depr enl ICD-10
Wheatley 1997 [36]	40	156	6 v	MDD enl DSM-IV HRSD 17-25
Woelk 2000 [39]	46	324	6 v	Mild + måttlig depr enl ICD-10

<b>Substans</b>	<b>Utvärdering</b>	<b>Effekt</b>	<b>Kommentarer</b>
Hyper perfor 900–1 500 mg Sertralin 50–150 mg Placebo	HRSD	Hypericum = placebo = sertralin	Kroniskt deprimerade
Calmigen 1 tabl (450 mg hypericin) Fluoxetin 20 mg	HRSD	Hypericum = fluoxetin	
Li160 900 mg Sertralin 75 mg	HRSD	Hypericum = sertralin	
ZE-517 (500 mg) Fluoxetin 20 mg	HRSD	Hypericum = fluoxetin	
Hyp extr 900 mg Maprotilin 75 mg	HRSD	Hypericum = maprotilin	
Hyp extr 800 mg Fluoxetin 20 mg	HRSD	Hypericum = fluoxetin	
Hyp exr 1 050 mg Imipramin 100 mg Placebo	HRSD	Hypericum = imipramin > placebo	
ZE117 500 mg Fluoxetin 20 mg	HRSD	Hypericum = fluoxetin	
Hypericum 900–1 800 mg Sertralin 50–150 mg	HRSD	Hypericum = sertralin	
Li160 900 mg Imipramin 75 mg	HRSD	Hypericum = imipramin	
Li160 1 800 mg Imipramin 150 mg	HRSD	Hypericum = imipramin	Svår depression, hög dos hypericumextrakt
Hyp extr 900 mg Amitriptylin 75 mg	HRSD	Hypericum = amitriptylin	
Ze117 500 mg Imipramin 150 mg	HRSD	Hypericum = imipramin	

## Referenser

1. Effect of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287(14):1807-14.
2. Behnke K, Jensen GS, Graubaum HJ, Gruenwald J. *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression. *Adv Ther* 2002; 19(1):43-52.
3. 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 Ther* 2000; 22(4):411-9.
4. Durr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, et al. St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68(6):598-604.
5. Field HL, Monti DA, Greeson JM, Kunkel EJ. St. John's Wort. *Int J Psychiatry Med* 2000;30(3):203-19.
6. Friede M, Henneicke von Zepelin HH, Freudenstein J. Differential therapy of mild to moderate depressive episodes (ICD-10 F 32.0; F 32.1) with St. John's wort. *Pharmacopsychiatry* 2001;34 Suppl 1:S38-41.
7. Gaster B, Holroyd J. St John's wort for depression: a systematic review. *Arch Intern Med* 2000;160(2):152-6.
8. Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;153(4): 402-14.
9. Hansgen KD, Vesper J, Ploch M. Multicenter double-blind study examining the antidepressant effectiveness of the *hypericum* extract LI 160. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7 Suppl 1:S15-8.
10. Harrer G, Hubner WD, Podzuweit H. Effectiveness and tolerance of the *hypericum* extract LI 160 compared to maprotiline: a multicenter double-blind study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7 Suppl 1:S24-8.
11. Harrer G, Schmidt U, Kuhn U, Biller A. Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine. *Arzneimittelforschung* 1999;49(4):289-96.
12. Henriksson J. *Vartill våra växter duga*; 1923.
13. Hewe N. *Välsignade växter*; 1939.
14. Hübner WD, Lande S, Podzuweit H. *Hypericum* treatment of mild depressions with somatic symptoms. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7 Suppl 1:S12-4.
15. Ioannides C. Pharmacokinetic interactions between herbal remedies and medicinal drugs. *Xenobiotica* 2002;32(6): 451-78.
16. Kalb R, Trautmann-Sponsel RD, Kieser M. Efficacy and tolerability of *hypericum* extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. A randomized double-blind multicenter clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34(3):96-103.

17. 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.
18. Lecrubier Y, Clerc G, Didi R, Kieser M. Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2002; 159(8):1361-6.
19. Linde K, Jonas WB, Melchart D, Willich S. The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *Int J Epidemiol* 2001;30(3):526-31.
20. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
21. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomised clinical trials [see comments]. *BMJ* 1996; 313(7052):253-8.
22. Markowitz JS, DeVane CL. The emerging recognition of herb-drug interactions with a focus on St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Psychopharmacol Bull* 2001; 35(1):53-64.
23. Müller WE, Roilli M, Schäfer C, Hafner U. Effects of *Hypericum Extract* (Li 160) in Biochemical Models of Anti-depressant Activity. *Pharmacopsychia* 1997;30:102-107.
24. Nangia M, Syed W, Doraiswamy PM. Efficacy and safety of St. John's wort for the treatment of major depression. *Public Health Nutr* 2000;3(4A):487-94.
25. Nathan P. The experimental and clinical pharmacology of St John's Wort (*Hypericum perforatum* L.). *Mol Psychiatry* 1999;4(4):333-8.
26. Nathan PJ. *Hypericum perforatum* (St John's Wort): a non-selective reuptake inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology. *J Psychopharmacol* 2001;15(1):47-54.
27. Nettelbladt MG. *Medicinalväxter*. 1971.
28. Peebles KA, Baker RK, Kurz EU, Schneider BJ, Kroll DJ. Catalytic inhibition of human DNA topoisomerase IIalpha by hypericin, a naphthodianthrone from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Biochem Pharmacol* 2001;62(8):1059-70.
29. 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 (7224):1534-8.
30. Schmidt U, Sommer H. [St. John's wort extract in the ambulatory therapy of depression. Attention and reaction ability are preserved]. *Fortschr Med* 1993; 111(19):339-42.
31. 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;15(2):61-8.
32. Schrader E, Meier B, Brattstrom A. *Hypericum* treatment of mild/moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study. *Human Psychopharmacol* 1998;13: 163-169.

33. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, et al. Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(15):1978-86.
34. Sommer H, Harrer G. Placebo-controlled double-blind study examining the effectiveness of an hypericum preparation in 105 mildly depressed patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7 Suppl 1:S9-11.
35. van Gorp G, Meterissian GB, Haiek LN, McCusker J, Bellavance F. St John's wort or sertraline? Randomized controlled trial in primary care. *Can Fam Physician* 2002;48:905-12.
36. Wheatley D. LI 160, an extract of St. John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients – a controlled 6-week clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1997;30 Suppl 2:77-80.
37. Vitiello B. Hypericum perforatum extracts as potential antidepressants. *J Pharm Pharmacol* 1999;51(5):513-7.
38. Witte B, Harrer G, Kaptan T, Podzuweit H, Schmidt U. [Treatment of depressive symptoms with a high concentration hypericum preparation. A multicenter placebo-controlled double-blind study]. *Fortschr Med* 1995;113(28):404-8.
39. Woelk H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321(7260):536-9.
40. Volz HP. Controlled clinical trials of hypericum extracts in depressed patients – an overview. *Pharmacopsychiatry* 1997;30 Suppl 2:72-6.
41. Volz HP, Laux P. Potential treatment for subthreshold and mild depression: a comparison of St. John's wort extracts and fluoxetine. *Compr Psychiatry* 2000;41(2 Suppl 1):133-7.
42. Vorbach EU, Arnoldt KH, Hubner WD. Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. *Pharmacopsychiatry* 1997;30 Suppl 2:81-5.
43. Vorbach EU, Hubner WD, Arnoldt KH. Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 in comparison with imipramine: randomized double-blind study with 135 outpatients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7 Suppl 1:S19-23.