

came seriously ill after diarrhoea; examination revealed uraemia, hyperpotassaemia and raised digitalis levels. A man aged 72, also with heart failure and diarrhoea, developed sensory disorders in both feet. He, also, was found to suffer from renal insufficiency. All patients used an angiotensin converting enzyme inhibitor or an angiotensin-II-antagonist and an aldosterone receptor blocker as well. During the (innocent) intercurrent disease by which their intravascular volume diminished they developed a severe renal insufficiency which needed clinical, intensive treatment. After haemodialysis, all three recovered well. Renal function plays an essential role in the fragile treatment balance that exists in recompensated cardiac patients. The medication that is beneficial for the cardiac functioning may at the same time compromise the renal perfusion. Good monitoring and good instructions about what to do in case of intercurrent diseases are of vital importance in these patients.

#### LITERATUUR

- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-85.
- Raco DL. ACE inhibitors. *Clin Rev Winter* 1998;7-11.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- Guldener C van, Donker AJM. Anti-aldosterontherapie bij ernstig hartfalen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1724-6.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.

- Veldhuis DJ van. Veranderde inzichten en doelstellingen bij de behandeling van chronisch hartfalen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1507-11.
- Francis GS. ACE inhibition in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2000;342:201-2.
- Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Card Fail* 1996;2:47-54.
- Pitt B. 'Escape' of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:145-9.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:753-5.
- Navis G, Faber HJ, Zeeuw D de, Jong PE de. ACE inhibitors and the kidney. A risk-benefit assessment. *Drug Saf* 1996;15:200-11.
- Wynckel A, Ebikili B, Melin JP, Randoux C, Lavaud S, Chanard J. Long-term follow-up of acute renal failure caused by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 1998;11:1080-6.
- Kalra PA, Mamtara H, Holmes AM, Waldek S. Renovascular disease and renal complications of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Q J Med* 1990;77:1013-8.
- Kalra PA, Kumwenda M, MacDowall P, Roland MO. Questionnaire study and audit of use of angiotensin converting enzyme inhibitor and monitoring in general practice: the need for guidelines to prevent renal failure. *BMJ* 1999;318:234-7.

Aanvaard op 1 mei 2000

## Farmacotherapie

### *Sint-janskruid als antidepressivum*

P.F.J.SCHULTE

'Er bestaat geen alternatieve geneeskunde. Er bestaat alleen wetenschappelijk bewezen 'evidence-based' geneeskunde die wordt onderbouwd door harde gegevens, of onbewezen geneeskunde waarvoor wetenschappelijk bewijs ontbreekt'.<sup>1</sup>

Op het gebied van de psychiatrie staan alternatieve therapieën en natuurgeneeswijzen in de belangstelling, getuige publicaties in de wetenschappelijke tijdschriften<sup>2-4</sup> alsook in de lekenpers.<sup>5-7</sup>

In tegenstelling tot een paar jaar geleden vragen tegenwoordig depressieve patiënten soms naar behandeling met sint-janskruid of gebruiken het als zelfmedicatie. In Duitsland is het met 25% marktleider onder de antidepressieve prescripties en overtreft het de selectie-

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

ve serotonineheropnameremmers (SSRI's) ruimschoots. Sommige preparaten worden ook door de Duitse ziektefondsen vergoed. In Nederland is de ervaring tot nog toe echter beperkt, ondanks dat sint-janskruid in verschillende voorbereidingen vrij verkrijgbaar is bij apotheken, drogistrijen en natuurvoedingswinkels. Echter, ook in Nederland groeit de aandacht, omdat via een 'St. John's wort'-hype in de Verenigde Staten de informatie nu ook de lage landen bereikt.<sup>8</sup>

*Hypericum perforatum*, zoals de Latijnse benaming luidt, komt in Nederland als inheemse plant vrij algemeen voor.<sup>9</sup> De plant wordt gekenmerkt door bladeren met doorschijnende klierpuntjes,<sup>10</sup> die haar ook de naam (perforatum is Latijn voor 'doorboord') bezorgd hebben. Werd eerst aangenomen dat hypericine de enige geneeskrachtige stof is, thans denkt men dat ook de eveneens in de plant voorkomende flavonoïden en hyperforine

Dagkliniek Ypestein, GGZ Noord-Holland Noord, Kennemerstraatweg 464, 1851 NG Heiloo.  
Dr.P.F.J.Schulte, psychiater.

---

#### SAMENVATTING

- Terwijl in Duitsland sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) het meest voorgeschreven antidepressivum is, is hierover in Nederland weinig bekend. Patiënten vragen er echter in toenemende mate naar of gebruiken het als zelfmedicatie.
  - Er is veel onderzoek naar het antidepressieve effect van hypericumextract verricht, maar de methodologische kwaliteit was vaak matig. In de laatste jaren zijn er echter ook onderzoeken met een betere opzet gepubliceerd.
  - Daaruit blijkt dat hypericumextracten in een dagdosis van 900 mg bij licht tot matig depressieve ambulante patiënten werkzaam zijn. De werkzaamheid van een onderhoudsbehandeling is nog niet voldoende onderzocht.
  - Sint-janskruid bezit een bijwerkingenprofiel op placeboniveau.
  - Er zijn onlangs echter wel interacties met andere geneesmiddelen beschreven, zoals spiegelverlaging/verminderde werking van proteaseremmers, cumarinepreparaten, theofylline, ciclosporine, orale anticonceptiva van de derde generatie, digoxine en fenprocoumon.
  - Als een patiënt dit wenst, kan een behandeling met hypericumextract worden overwogen, bijvoorbeeld als deze op andere antidepressiva met hinderlijke bijwerkingen reageert.
  - Ingeval met hypericumextract wordt begonnen en de werking bij de verwachting achterblijft, is alsnog een behandeling met een synthetisch standaardmiddel aan te raden.
- 

antidepressief werken.<sup>11 12</sup> Het werkingsmechanisme is wel onderzocht, maar nog niet voldoende opgehelderd.<sup>13</sup> Zo blijkt een eerder bericht over monoamineoxidase-(MAO)-remming niet replicerbaar.<sup>14</sup> Dit betekent ook dat de vrees voor een hypertensieve crisis bij gebruik van hypericum, zoals bij klassieke MAO-remmers beschreven, ongegrond is.

Verskillende stoffen uit de plant schijnen echter wel synergistisch de heropname van noradrenaline, serotonine en dopamine te remmen, zodat de farmacodynamische werking lijkt op die van de SSRI's of van de tricyclische antidepressiva.<sup>15</sup> Hierbij past dat het antidepressieve effect van hypericumextract net als bij andere antidepressiva langzaam optreedt.

In dit artikel geef ik een overzicht van de stand van zaken wat betreft het onderzoek naar het gebruik van sint-janskruid als antidepressivum.

#### ANTIDEPRESSIEVE WERKZAAMHEID

Klinisch onderzoek tot 1994 is in een veelgeciteerde meta-analyse samengevat.<sup>16</sup> Op de methodologische opzet van de trials was echter ook kritiek.<sup>17</sup>

Voor een actuele beoordeling van sint-janskruid als antidepressivum heb ik via *Medline*, opzoeken van kruisverwijzingen en navraag bij producenten naar aanvullende literatuur over hypericumextract in de periode 1994-1999 gezocht. Uit deze literatuurlijst werd onderzoek geselecteerd dat aan de volgende criteria voldeed:<sup>18</sup> (a) dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek, waarbij sint-janskruid werd vergeleken met placebo of met een standaardantidepressivum; (b) patiëntenpopulaties met een depressieve stoornis volgens de 'international classification of diseases' (ICD-10), DSM-III-R of DSM-IV; (c) effectmeting met de 'Hamilton depression rating scale'

(HDRS); (d) behandeling met een gestandaardiseerd hypericumextract in een aangegeven dosering; (e) geen combinaties van verschillende kruiden. Er bleven uiteindelijk 9 onderzoeken over,<sup>19-27</sup> waarvan er één een 3-armige vergelijking was van hypericumextract met placebo en een standaardantidepressivum.<sup>27</sup> Vooral met het zogenaamde LI 160, een door 'high-pressure liquid'-chromatografie(HPLC)-controle gestandaardiseerd hypericumextract, is veel onderzoek gedaan.

*Hypericumextract werkt antidepressief.* De 4 vergelijkingen van hypericumextract met placebo zijn in tabel 1 samengevat.<sup>19 22 25 27</sup> De behandelduur lag tussen de 4 en 8 weken. De patiënten hadden lichte en matige depressies (uitgangsscore op de HDRS rond de 20 punten; de HDRS-schaal begint bij 0; hoe hoger de score, des te ernstiger de depressie). In elk onderzoek bleek het percentage uitvallers in de placebogroep hoger. Het percentage patiënten met bijwerkingen was echter in beide groepen steeds vergelijkbaar hoog. In ieder placebogecontroleerd onderzoek werden er significant meer responders in de hypericum- dan in de placebogroep gevonden. In een van de onderzoeken werd nog een 3e groep met hypericumextract behandeld (niet weergegeven in de tabel).<sup>25</sup> De dagdosis hypericumextract was hetzelfde, maar de concentratie van hyperforine was niet 5% zoals bij het extract WS 5572, maar verlaagd naar 0,5%. De respons van deze groep lag tussen die van placebo en WS 5572. Dit onderzoek levert hierdoor een aanvullend argument voor de antidepressieve werkzaamheid van hypericumextract vanwege de waargenomen dosis-responsrelatie bij hyperforine. De bewering dat hypericumextract een antidepressivum is, is daarmee als evidence-based te beschouwen.

*Hypericumextract is waarschijnlijk even effectief als een tricyclisch antidepressivum.* De volgende vraag is of hypericumextract even effectief is als synthetische standaardantidepressiva. In 6 onderzoeken werd dit nagegaan (tabel 2).<sup>20 21 23 24 26 27</sup> Helaas hebben de meeste trials geen placebogroep, zodat niet zeker is of men gezien de opzet en de uitvoering van het onderzoek een verschil tussen hypericumextract en het standaardantidepressivum had kunnen ontdekken. Deze onderzoeken betroffen wederom licht tot matig depressieve, ambulante patiënten. Alleen in één onderzoek richtte men zich op ernstiger depressieve patiënten (gemiddelde HDRS-score: 25 punten), waarvan 18% was opgenomen.<sup>23</sup> De dagdosis van het tricyclisch antidepressivum was in 3 onderzoeken met 75 mg laag; dit weerspiegelt echter de ambulante praktijk van veel huisartsen.<sup>28</sup> Doseringen van 100 danwel 150 mg imipramine zijn acceptabel,<sup>29</sup> net als 20 mg fluoxetine. Op één uitzondering na waren er steeds meer uitvallers in de groep met het standaardantidepressivum (zie tabel 2). Ook de bijwerkingen waren in de laatste groep duidelijk frequenter. Dit geldt vooral voor de tricyclische antidepressiva, ondanks de vaak lage dosis. In geen van de 5 onderzoeken werd er een significant verschil van het responspercentage gevonden, ondanks dat het onderscheidingsvermogen ('power') in iedere trial groot genoeg was.

In het methodologisch beste onderzoek werd placebo

TABEL 1. Resultaten van 4 vergelijkende onderzoeken van hypericumextract en placebo bij patiënten met depressie

	<i>1e auteur (land, jaar)</i>				<i>totaal</i>
	<i>Hängsen (Duitsland, 1994)<sup>19</sup></i>	<i>Witte (Duitsland, 1995)<sup>22</sup></i>	<i>Laakmann (Duitsland, 1998)<sup>25</sup></i>	<i>Philipp (Duitsland, 1999)<sup>27</sup></i>	
depressiecriteria	DSM-III-R	ICD-10	DSM-IV	ICD-10	
aantal behandelinstellingen	1*	5†	11‡	18‡	
behandelduur (in weken)	4 (+2)§	6	6	8	
dagdosis hypericum (hypericine) in mg (preparaat)	900 (2,7) (LI 160)	200-240 (1,0-1,2) (Psychotonin forte)	900   (WS 5572)	1 050 (2,1-3,1) (STEI 300)	
commentaar	goed onderzoek, maar korte behandelduur vóór kruising	geen vermelding van de aard van de behandelinstelling noch van bijwerkingen	goed onderzoek, 3e arm met lagere concentratie hyperforine	goed 3-armig onderzoek, HDRS-training van onderzoekers, kwaliteit-van- leven-schaal	
<i>resultaten; aantal/totaal aantal (%)</i>					
<i>uitvallers</i>					
hypericum	1/34 (3)	9/48 (19)	3/49 (6)	7/100 (7)	20/231 (9)¶
placebo	4/38 (11)	13/49 (27)	5/49 (10)	8/46 (17)	30/182 (16)
<i>bijwerkingen</i>					
hypericum	1/34 (3)	3/48 (6)	14/49 (28)	23/106 (22)	41/237 (17)
placebo	2/38 (5)	4/49 (8)	15/49 (30)	9/47 (19)	30/183 (16)
<i>respons**</i>					
hypericum	26/34 (76)	34/48 (71)	24/49 (49)	76/100 (76)	160/231 (69)††
placebo	9/38 (24)	25/49 (51)	16/49 (33)	29/46 (63)	79/182 (43)

DSM = 'Diagnostic and statistical manual of mental disorders'; ICD = 'International classification of diseases'; HDRS = 'Hamilton depression rating scale'.

\*Neurologen, psychiaters en huisartsen.  
†Aard van de behandelinstelling niet vermeld.  
‡Huisartsen.  
§Gekruist onderzoek van placebogroep naar hypericumextract in de laatste 2 onderzoeksweken.  
||Dagdosis van hypericine niet vermeld.  
¶Statistisch significant verschil met placebogroep:  $p < 0,01$ .  
\*\*Respons gedefinieerd als minder dan 10 punten of verbetering van minstens 50% op de HDRS, of beide.  
††Statistisch significant verschil met placebogroep:  $p < 0,0001$ .

vergeleken met hypericumextract en imipramine 100 mg,<sup>27</sup> een aanvaardbare dosis. De therapietrouw van de patiënten werd door tellen van de tabletten gecontroleerd. De onderzoekers werden getraind om de betrouwbaarheid van de HDRS-scores te verhogen. Met 8 weken is het een onderzoek van optimale duur. Aan het eind van de trial bleken de onderzoekers niet goed in staat te schatten welke behandeling de patiënten hadden gehad. Dit betekent dat de blinding relatief goed was. Hypericumextract bleek significant beter dan placebo en niet-significant beter dan imipramine. Het tricyclisch middel was alleen significant beter dan placebo als uit de HDRS het item dat ook anticholinerge bijwerkingen meet buiten beschouwing werd gelaten. Ook op een kwaliteit-van-levenschaal bleek hypericumextract significant beter dan placebo. De resultaten van imipramine lagen tussen beide in.

Het gerefereerde onderzoek steunt de veronderstelling dat hypericumextract bij ambulante, licht tot matig depressieve patiënten waarschijnlijk even effectief is als een tricyclisch antidepressivum. Niet afdoende onderzocht is werkzaamheid bij ernstig depressieve, opgenomen patiënten. Verder is er behoefte aan meer en methodologisch beter onderzoek waarin de effecten van hypericumextract worden vergeleken met die van de moderne antidepressiva, die veelal bij de indicatie 'lich-

te tot matige depressie bij ambulante patiënten' worden toegepast. Onder leiding van het National Institute of Mental Health wordt momenteel in de VS een groot onderzoek naar de antidepressieve werkzaamheid van hypericumextract in vergelijking met sertraline en placebo voorbereid.<sup>30</sup>

#### BIJWERKINGEN

Opvallend is dat in de eerder genoemde meta-analyse hypericumextract niet tot meer bijwerkingen en uitvallers ten gevolge van bijwerkingen leidde dan placebo.<sup>16</sup> Synthetische antidepressiva veroorzaken haast dubbel zoveel bijwerkingen als sint-janskruid (35,9 versus 19,8%). Hierbij moet worden opgemerkt dat het haast uitsluitend tricyclische antidepressiva betrof, echter meestal in een dosering aan de lage kant. In een open geneesmiddelcontroleonderzoek bij 3250 met hypericumextract behandelde patiënten kwamen als bijwerkingen het frequentst gastro-intestinale klachten (0,6%), allergische huidreacties (0,5%) en moeheid (0,4%) voor.<sup>31</sup> Het is onduidelijk of de allergische reacties samenhangen met fotosensibilisering door hypericum.<sup>32</sup> Het beeld van de huid lijkt dan op dat bij zonnebrand: de belichte huid wordt rood, is soms gezwollen en maakt een schilferige indruk. Er is een casus beschreven van polyneuropathie in de aan licht blootgestelde huid.<sup>33</sup>

TABEL 2. Resultaten van 6 vergelijkende onderzoeken naar het effect van hypericumextract en synthetische antidepressiva bij patiënten met depressie

	<i>Ie auteur (land, jaar)</i>						<i>totaal</i>
	<i>Harrer (Duitsland, 1994)<sup>20</sup></i>	<i>Vorbach (Duitsland, 1994)<sup>21</sup></i>	<i>Vorbach (Duitsland, 1997)<sup>23</sup></i>	<i>Wheatley (Groot-Brittannië, 1997)<sup>24</sup></i>	<i>Harrer (Duitsland, 1999)<sup>26</sup></i>	<i>Philipp (Duitsland, 1999)<sup>27</sup></i>	
depressiecriteria	ICD-10	DSM-III-R	ICD-10	DSM-IV	ICD-10	ICD-10	
aantal behandelinstellingen	6*	20†	20‡	19§	17	18	
aantal weken	4	6	6	6	6	8	
dagdosis hypericum (hypericine) in mg (preparaat)	900 (2,7) (LI 160)	900 (2,7) (LI 160)	1 800 (5,4) (LI 160)	900 (2,7) (LI 160)	800¶ (LoHyp 57)	1 050 (2,1-3,1) (STEI 300)	
dagdosis synthetisch antidepressivum in mg (preparaat)	75 (maprotiline)	75 (imipramine)	150 (imipramine)	75 (amitriptyline)	20 (fluoxetine)	100 (imipramine)	
commentaar	korte behandelduur, lage maprotiline-dosis	geen beschrijving van behandelsetting, lage imipramine-dosis	HDRS-training van onderzoekers, patiënten met gemiddeld 25 punten op HDRS, 18% opgenomen, hoge dosis hypericum	HDRS-training van onderzoekers, lage amitriptylinedosis	HDRS-training van onderzoekers, patiënten 60-80 jaar (gemiddeld 68)	3-armig placebo-gecontroleerd onderzoek, HDRS-training van onderzoekers, kwaliteit-van-levenschaal	
<i>resultaten; aantal/totaal aantal (%)</i>							
<i>uitvallers</i>							
hypericum	7/51 (14)	1/68 (2)	9/107 (8)	21/87 (24)	8/77 (10)	7/100 (7)	53/490 (11)**
synthetisch antidepressivum	9/51 (18)	4/72 (6)	14/102 (14)	24/78 (31)	16/84 (19)	6/105 (6)	73/492 (15)
<i>bijwerkingen</i>							
hypericum	13/51 (25)	11/68 (16)	25/107 (23)	32/87 (37)	12/77 (16)	23/106 (22)	116/496 (23)††
synthetisch antidepressivum	18/51 (35)	23/72 (32)	42/102 (41)	50/78 (64)	17/77 (22)	51/110 (46)	201/490 (41)
<i>respons‡‡</i>							
hypericum	27/51 (53)	42/68 (62)	37/107 (35)	49/87 (56)	50/70 (71)	76/100 (76)	281/483 (58)§§
synthetisch antidepressivum	28/51 (55)	37/72 (51)	42/102 (41)	56/78 (72)	57/79 (71)	70/105 (67)	290/487 (60)

DSM = 'Diagnostic statistical manual of mental disorders'; ICD = 'International classification of diseases'; HDRS = 'Hamilton depression rating scale'.

\*Psychiaters en neurologen.

†Aard van de behandelinstelling niet vermeld.

‡Ambulante en klinische psychiatrische instellingen.

§Poliklinieken en huisartsen.

||Huisartsen.

¶Dagdosis van hypericine niet vermeld.

\*\*Verskil met de groep met een synthetisch antidepressivum: p = 0,06.

††Statistisch significant verschil met de groep met een synthetisch antidepressivum: p < 0,0001.

‡‡Respons gedefinieerd als minder dan 10 punten of verbetering van minstens 50% op de HDRS, of beide.

§§Verskil van 2% respons vergeleken met de groep met een synthetisch antidepressivum; 95%-betrouwbaarheidsinterval: -4-8.

Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen voor toxiciteit bij een overdosis. Vanwege de denkbare fotosensibilisering wordt in dit geval wel aanbevolen elk ultraviolet licht in de week na de overdosis te vermijden. Gewichtstoename en seksuele bijwerkingen worden bij hypericumextract niet gerapporteerd. Uit een onderzoek bij vrouwen in de overgang is bekend dat seksuele klachten alsook de typische psychische en vegetatieve symptomen van de menopauze onder hypericumextract verbeterden.<sup>34</sup> Recentelijk zijn er enkele gevallen van (hypo)manie onder hypericumextract gemeld.<sup>35-37</sup>

Het ECG wordt, ook bij hoge doseringen, niet nadelig door hypericumextract beïnvloed.<sup>38</sup> Ook is er onderzoek naar de rijvaardigheid bij hypericum. De motorische reactietijd was echter niet verlengd ten opzichte van placebo.<sup>39</sup>

Al met al blijkt hypericumextract een middel met een bijwerkingenprofiel op placeboniveau. Het heeft duidelijk minder bijwerkingen dan tricyclische antidepressiva en vermoedelijk ook minder dan de moderne synthetische antidepressiva.<sup>40</sup> Directe vergelijkingen met bijvoorbeeld SSRI's ontbreken echter nagenoeg geheel.

#### INTERACTIES

Een wisselwerking bij gebruik van hypericumextract met alcohol kon worden uitgesloten.<sup>41</sup> Wel zijn er enkele patiënten beschreven bij wie de werking danwel de spiegels van proteaseremmers (onder andere indinavir), cumarinepreparaten, theofylline, ciclosporine en orale anticonceptiva van de derde generatie (doorbraakbloedingen) verminderd werden.<sup>42</sup> Bij gezonde vrijwilligers kon een verlaging van digoxine- en fenprocoumonsapie-

TABEL 3. In Nederland vrij verkrijgbare hypericumpreparaten<sup>44\*</sup>

<i>preparaat (firma)</i>	<i>toebereiding en inhoud</i>	<i>door producent aanbevolen dosis</i>	<i>prijs in guldens</i>
Jarsin/Jarsin 300 (LI 160) (Lichtwer Pharma, Berlin)*	dragee à 300 mg droog extract met $\geq$ 360 $\mu$ g hypericine en $\geq$ 6 000 $\mu$ g hyperforine	3 dd 1	
Kira Forte (LI 160) (Lichtwer Pharma NL)	tablet à 450 mg droog extract met $\geq$ 540 $\mu$ g hypericine en 9 000 $\mu$ g hyperforine	2 dd 1	39,95/40 tabletten
Perika (WS 5572) (VSM)	tablet à 300 mg droog extract met $\geq$ 360 $\mu$ g hypericine en 6 000 $\mu$ g hyperforine	3 dd 1	29,95/80 tabletten
Kira (LI 164) (Lichtwer Pharma NL)	dragee à 135-225 mg droog extract met $\geq$ 300 $\mu$ g hypericine	3 dd 1	21,75/50 dragees 39,95/100 dragees
Hypericum 3 (Orthica)	capsule à 150 mg droog extract met $\geq$ 450 $\mu$ g hypericine	1 dd 1 of 2	26,95/60 capsules
St. Janskruid (Kneipp)	dragee à 300 mg kruid met $\geq$ 180 $\mu$ g hypericine	3 dd 2	15,95/120 dragees
St. Janskruid (Indros)	capsule à 150 mg kruid met $\geq$ 300 $\mu$ g hypericine	3 dd 1 tot 3	14,65/50 capsules 37,65/150 capsules
Psychotonin (Homeoropa)	alcoholisch extract met 250 $\mu$ g hypericine/ml	3 tot 4 dd 30 druppels	17,60/50 ml
Psychotonin forte (Homeoropa)	capsule à 100-120 mg droog extract met 500 $\mu$ g hypericine	1 tot 2 dd 1	37,25/60 capsules
Hyperiforce forte (Biohorma)	tablet à 40-75 mg droog extract met 330 $\mu$ g hypericine en 1 000 $\mu$ g hyperforine	3 dd 1	24,95/80 tabletten

\*Het eerste preparaat (Jarsin) is in Nederland niet verkrijgbaar; met dit preparaat is internationaal het meeste onderzoek naar de antidepressieve werkzaamheid van hypericumextract verricht.

gels worden aangetoond. Deze interacties worden hoofdzakelijk door een inductie van de cytochroom-P450-oxidasen veroorzaakt. De Inspectie voor de Gezondheidszorg waarschuwde daarom voor gelijktijdig gebruik van sint-janskruid met andere geneesmiddelen. Interacties van hypericumextract in de zin van een serotonine-syndroom zijn een enkele keer gemeld bij gerontopsychiatrische patiënten die tevens een SSRI gebruikten.<sup>43</sup>

**Conclusie.** Bij gebruik van hypericumextract zijn interacties met andere geneesmiddelen mogelijk. In dit opzicht verschilt het niet van bijvoorbeeld sommige SSRI's. Meldingen over wisselwerkingen van hypericumextract zijn in Duitsland, waar artsen de uitgebreidste ervaring met sint-janskruid hebben, echter zeer zeldzaam. De aandacht voor dit aspect is echter van zeer recente aard, zodat verdere meldingen denkbaar zijn.

#### CONCLUSIE

Het is inmiddels genoegzaam aangetoond dat bepaalde hypericumextracten in een dagdosis om en nabij 900 mg bij ambulante, licht tot matig depressieve patiënten antidepressief werkzaam zijn. Waarschijnlijk is het effect ongeveer even groot als dat van standaardantidepressiva. Bij ernstig depressieve of opgenomen patiënten is nog te weinig onderzoek verricht om een positief oordeel te kunnen geven. Verder ontbreekt er nog steeds onderzoek naar de werkzaamheid op de langere duur. Vast staat dat hypericumextract aanzienlijk minder bijwerkingen veroorzaakt dan tricyclische middelen, zelfs als deze laag worden gedoseerd. In feite vertoont hypericumextract bijwerkingen op placeboniveau. Er moet rekening worden gehouden met (potentieel ook klinisch relevante) interacties van hypericumextract met andere geneesmiddelen. Hier doet zich de leemte voelen van het in Nederland niet implementeren van de Europese richtlijn 65/65 EEG bij fytotherapeutica. Deze richtlijn

betreft de registratie van geneesmiddelen op basis van een positieve beoordeling van werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit.

Op het gebied van geneesmiddelenonderzoek verdient het aanbeveling om de werkzame stof(fen) in hypericumextract te identificeren en op de gebruikelijke manier op antidepressieve werkzaamheid en andere eigenschappen te testen. Het is denkbaar dat de interacties door andere stoffen worden veroorzaakt dan door de antidepressief werkzame.

In de praktijk kan men als een patiënt dit wenst een behandeling met hypericumextract overwegen. Ook als de patiënt op andere antidepressiva met hinderlijke bijwerkingen reageert, zou sint-janskruid mogelijk uitkomst kunnen bieden. Het is aan te bevelen een preparaat te kiezen dat zoveel mogelijk lijkt op LI 160, het best onderzochte extract; in tabel 3 wordt een vergelijking gegeven van een aantal preparaten.<sup>44</sup> Patiënten moeten er wel rekening mee houden dat zij sint-janskruid meestal niet vergoed krijgen door het ziekenfonds. Ingeval met hypericumextract wordt begonnen en de werking bij de verwachting achterblijft, is alsnog een behandeling met een synthetisch standaardmiddel aan te raden. Hoe lang een succesvolle depressiebehandeling met hypericumextract moet worden voortgezet en of een onderhoudsbehandeling zinvol is, moet nog worden onderzocht. Vooralsnog lijkt het verstandig het medicijn bij goede respons een half jaar te continueren en dan te proberen de behandeling te staken.

#### ABSTRACT

*St. John's wort as an antidepressant*

– Although in Germany St. John's wort (*Hypericum perforatum*) is the most widely prescribed antidepressant, in the Netherlands little is known about it. Nevertheless patients ask for it more often or take it as self-medication.

– There has been much research into the antidepressant effica-

cy of hypericum extracts, but the methodological quality has been moderate. In recent years studies with a much better design were published in European journals.

– Hypericum extract in a dosage of 900 mg/day is effective in mild to moderately severe depressed outpatients. Maintenance therapy has not been studied sufficiently yet.

– The side effect profile is on a placebo level.

– Recently interactions with other medications were described (decrease of plasma level/clinical efficacy of protease inhibitors, warfarin, theophyllin, cyclosporin, third generation oral contraceptives, digoxin and phenprocoumon).

– A patient's request to be treated with hypericum extract can be considered, e.g. if the patient experiences troublesome side effects on other drugs.

– In case hypericum is the initial antidepressant and the effect falls short of the expectations, treatment with a synthetic standard antidepressant should be applied.

#### LITERATUUR

- 1 Fontanarosa PB, Lundberg GD. Alternative medicine meets science. *JAMA* 1998;280:1618-9.
- 2 Ernst E, Rand JI, Stevinson C. Complementary therapies for depression: an overview. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1026-32.
- 3 Wong AHC, Smith M, Boon HS. Herbal remedies in psychiatric practice. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1033-44.
- 4 Deltito J, Beyer D. The scientific, quasi-scientific and popular literature on the use of St. John's Wort in the treatment of depression. *J Affect Disord* 1998;51:345-51.
- 5 Groot M de. *Fytotherapie. Libelle* 1999;6:41.
- 6 Gelder A. Onkruid voor de ziel. *Algemeen Dagblad* 25 juni 1999.
- 7 Sint-Janskruid: pleidooi voor kwaliteitscontrole. *Consumentengids* 2000;3:8.
- 8 Yager J, Siegfried SL, DiMatteo TL. Use of alternative remedies by psychiatric patients: illustrative vignettes and a discussion of the issues. *Am J Psychiatry* 1999;156:1432-8.
- 9 Luijering JK. Over de teelt van Hypericum perforatum, Sint-Janskruid. *Nederlands Tijdschrift voor Fytotherapie* 1998;18-9.
- 10 Nijhuis-Bouma AS. Gebruik van St. Janskruid (*Hypericum perforatum* L.) bij depressies nader belicht. *Nederlands Tijdschrift voor Fytotherapie* 1998;7-11.
- 11 Butterweck V, Wall A, Liefänder-Wulf U, Winterhoff H, Nahrstedt A. Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry* 1997;30(Suppl 2):117-24.
- 12 Chatterjee SS, Nöldner M, Koch E, Erdelmeier C. Antidepressant activity of hypericum perforatum and hyperforin: the neglected possibility. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(Suppl 1):7-15.
- 13 Müller WE, Rolli M, Schäfer C, Hafner U. Effects of hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry* 1997;30(Suppl 2):102-7.
- 14 Bladt S, Wagner H. MAO-Hemmung durch Fraktionen und Inhaltsstoffe von *Hypericum-Extrakt*. *Nervenheilkunde* 1993;12:349-52.
- 15 Dimpfel W, Schober F, Mannel M. Effects of a methanolic extract and a hyperforin-enriched CO<sub>2</sub> extract of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on intracerebral field potentials in the freely moving rat (Tele-Stereo-EEG). *Pharmacopsychiatry* 1998;31(Suppl 1):30-5.
- 16 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. *BMJ* 1996;313:253-8.
- 17 Smet PAGM de, Nolen WA. St John's wort as an antidepressant. Longer term studies are needed before it can be recommended in major depression. *BMJ* 1996;313:241-2.
- 18 Kim HL, Streltzer J, Goebert D. St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:532-8.
- 19 Hänsgen 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.
- 20 Harrer G, Hübner 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.
- 21 Vorbach EU, Hübner 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.
- 22 Witte B, Harrer G, Kaptan T, Podzuweit H, Schmidt U. Behandlung depressiver Verstimmungen mit einem hochkonzentrierten Hypericumpräparat. *Fortschr Med* 1995;113:404-8.
- 23 Vorbach EU, Arnoldt KH, Hübner 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.
- 24 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.
- 25 Laakmann G, Schüle 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.
- 26 Harrer G, Schmidt U, Kuhn U, Biller A. Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine. *Arzneimittelforschung* 1999;49:289-96.
- 27 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.
- 28 Blakey AF. Use of tricyclic antidepressants in primary care [letter]. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:317.
- 29 Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *Br J Psychiatry* 1999;174:297-303.
- 30 Vitiello B. *Hypericum perforatum* extracts as potential antidepressants. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:513-7.
- 31 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):S34-8.
- 32 Brockmüller J, Reum T, Bauer S, Kerb R, Hübner WD, Roots I. Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry* 1997;30(Suppl 2):94-101.
- 33 Bove GM. Acute neuropathy after exposure to sun in a patient treated with St. John's Wort [letter]. *Lancet* 1998;352:1121-2.
- 34 Grube B, Walper A, Wheatley D. St. John's wort extract: efficacy for menopausal symptoms of psychological origin. *Adv Ther* 1999;16:177-86.
- 35 Nierenberg AA, Burt T, Matthews J, Weiss AP. Mania associated with St. John's wort. *Biol Psychiatry* 1999;46:1707-8.
- 36 Schneck C. St. John's wort and hypomania [letter]. *J Clin Psychiatry* 1998;59:689.
- 37 O'Breasail AM, Argouarch S. Hypomania and St. John's wort [letter]. *Can J Psychiatry* 1998;43:746-7.
- 38 Czekalla J, Gastpar M, Hübner WD, Jäger D. The effect of hypericum extract on cardiac conduction as seen in the electrocardiogram compared to that of imipramine. *Pharmacopsychiatry* 1997;30(Suppl 2):86-8.
- 39 Schmidt U, Sommer H. Johanniskraut-Extrakt zur ambulanten Therapie der Depression. Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen bleiben erhalten. *Fortschr Med* 1993;111:339-42.
- 40 Stevinson C, Ernst E. Safety of hypericum in patients with depression. A comparison with conventional antidepressants. *CNS Drugs* 1999;11:125-32.
- 41 Schmidt U, Harrer G, Kuhn U, Berger-Deinert W, Luther D. Wechselwirkung von Hypericum-Extrakt mit Alkohol. *Nervenheilkunde* 1993;12:314-9.
- 42 Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet* 1999;354:2014-6.
- 43 Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999;12:7-10.
- 44 Schulte PFJ. Behandlung van depressie met St. Janskruid? *Psycho-praxis* 2000;3:121-4.

Aanvaard op 8 juni 2000