

Academiejaar 2010 - 2011

# DE PLAATS VAN SINT-JANSKRUID BIJ DE BEHANDELING VAN DEPRESSIE

**Stéphanie CLARYSSE**

Promotor: Prof. Dr. Lefebvre

Scriptie voorgedragen in de 2<sup>de</sup> Master in het kader van de opleiding tot  
**MASTER IN DE GENEESKUNDE**



Academiejaar 2010 - 2011

# DE PLAATS VAN SINT-JANSKRUID BIJ DE BEHANDELING VAN DEPRESSIE

**Stéphanie CLARYSSE**

Promotor: Prof. Dr. Lefebvre

Scriptie voorgedragen in de 2<sup>de</sup> Master in het kader van de opleiding tot  
**MASTER IN DE GENEESKUNDE**

*“De auteur en de promotor geven de toelating dit afstudeerwerk voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit dit afstudeerwerk.”*

Datum

(handtekening)

Naam (student)

(promotor)

## **Inhoud**

ABSTRACT.....	1
1. INLEIDING.....	2
2. METHODOLOGIE.....	7
3. RESULTATEN.....	8
3.1 Actieve ingrediënten.....	8
3.2 Werkingsmechanisme.....	12
3.3 Werkzaamheid.....	15
3.3.1 Hypericum Perforatum versus placebo: RCT'S.....	15
3.3.2 Hypericum Perforatum versus TCA: RCT's.....	20
3.3.3 Hypericum Perforatum versus SSRI's: RCT's.....	20
3.3.4 Bespreking van enkele belangrijke meta-analyses en overzichtsartikelen.....	22
3.4 Bijwerkingen en interacties.....	25
4. DISCUSSIE.....	31
4.1 Actieve ingrediënten.....	31
4.2 Werkingsmechanisme.....	31
4.3 Werkzaamheid.....	32
4.4 Bijwerkingen en interacties.....	33
5. CONCLUSIE.....	35
6. REFERENTIES.....	36

## ABSTRACT

**Achtergrond:** Hypericum Perforatum (Sint-Janskruid) wordt wereldwijd beschouwd als één van de populairste kruidenmiddelen, en wordt reeds lange tijd gebruikt voor een aantal indicaties, waaronder depressieve stoornissen. Dit kruid bezit een breed spectrum aan actieve bestanddelen met elk hun verschillende eigenschappen en activiteiten. De indirecte en niet-selectieve heropname-inhibitie van de verschillende neurotransmitters (serotonine, noradrenaline, dopamine, GABA, glutamaat) zou het belangrijkste werkingsmechanisme van dit kruid zijn.

**Doel:** In deze scriptie wordt de effectiviteit van Sint-Janskruidextracten vergeleken met placebo en met klassieke antidepressieve farmaca in de behandeling van depressieve stoornissen bij volwassenen. Bovendien worden mogelijke bijwerkingen en interacties van dit kruid aangehaald.

**Methode:** De werkzaamheid van Hypericum Perforatum ten opzichte van placebo werd besproken aan de hand van 6 studies die handelden over milde tot matige depressie, en 2 studies die handelden over ernstige depressie. Verder vergeleken 2 studies de efficaciteit van de plant met TCA (Tricyclische Antidepressiva), en 3 studies met SSRI's (Selectieve Serotonine Re-uptake Inhibitoren). Ook belangrijke meta-analyses en overzichtsartikelen omtrent de werkzaamheid werden in dit werk inbegrepen. Verder werden de belangrijkste bijwerkingen en interacties beschreven aan de hand van bepaalde studies en systematische overzichtsartikelen.

**Resultaten:** De efficaciteit van Sint-Janskruidextracten lijkt doorgaans superieur te zijn aan placebo, en evenwaardig aan de klassieke antidepressieve farmaca bij de behandeling van volwassenen met milde tot matige depressie. In de behandeling van ernstige depressie daarentegen kan geen significant voordeel aangetoond worden ten opzichte van placebo. Wat betreft de bijwerkingen van het kruid bleek de meerderheid van mineure aard te zijn. De meest relevante risico's geassocieerd aan het gebruik van Sint-Janskruid blijken interacties met andere drugs te zijn.

**Conclusie:** Sint-Janskruid zou effectief zijn in de behandeling van milde tot matige depressie, maar niet bij ernstige depressie. Toch wordt het antidepressieve effect, zelfs bij milde tot matige depressie, steeds meer in vraag gesteld. Grootschaligere studies zijn bijgevolg noodzakelijk. Over het algemeen wordt het kruid goed verdragen, maar men moet bedacht zijn op mogelijke interacties met andere geneesmiddelen.

# De plaats van Sint-Janskruid bij de behandeling van depressie

---

## 1. INLEIDING

Het Sint-Janskruid (*Hypericum Perforatum*) is een vorstbestendige plant uit de hertshooifamilie (*Hypericaceae*), die wereldwijd voornamelijk voorkomt op droge, grazige, voedselrijke plaatsen langs (spoor)wegen en struikgewas. Het kruid bloeit van juni tot september met gele bloemen, waarvan de blaadjes talrijke doorzichtige punten bevatten die gevuld zijn met etherische oliën (1).



**Figuur 1. Gele bloemen van de *Hypericum Perforatum*plant.**  
Bron: [http://nl.wikipedia.org/wiki/Bestand:Saint\\_johns\\_wart\\_flowers.jpg](http://nl.wikipedia.org/wiki/Bestand:Saint_johns_wart_flowers.jpg)

“*Hypericum*” is afgeleid van de Griekse woorden “hyper” (boven) en “eikon” (beeld), verwijzend naar de oude Grieken en Romeinen die takjes van de *Hypericum*plant boven hun schilderijen of standbeelden hingen, in het geloof dat deze plant verborgen krachten had om hen te beschermen tegen het kwaad. De term “*Perforatum*” duidt op de eerder genoemde excreteoire kliertjes op de bladen, aangezien zij op perforaties lijken (1).

Het Nederlandse synoniem “Sint-Janskruid” verwijst waarschijnlijk naar het feit dat de plant bloeit op Sint-Jansdag (24 juni) (1).

De soort is reeds lang in gebruik als geneeskrachtig kruid of fytotherapeutikum. Dit is een geneesmiddel dat als actieve ingrediënten uitsluitend planten, delen van planten of plantenmaterialen of combinaties daarvan bevat, in ruwe of bewerkte staat. Zo werd het vroeger gebruikt in de behandeling van (brand)wonden, blaasontstekingen, malaria, neuralgieën, menopauzale neurosis, angst, depressie, en dergelijke (2).

Extracten van Sint-Janskruid werden in Duitsland reeds vroeg gebruikt als medicijn voor de behandeling van angst, depressie, nervositeit en slaapstoornissen: in 1984 publiceerde het Duitse federale gezondheidsagentschap immers een positief artikel over Sint-Janskruid. De laatste jaren zijn de extracten echter ook in vele andere landen populair geworden (1).

De plant bevat verschillende componenten die mogelijk verantwoordelijk zijn voor de antidepressieve effecten. Hiervan zouden hyperforine, hypericine, pseudohypericine en flavonoïd-derivaten de belangrijkste zijn. Voor de preparaten die als geneesmiddel geregistreerd zijn wordt een dosis van 900 mg per dag aanbevolen, in 3 giften (3 x 300 mg). Voor preparaten die als voedingssupplement worden verkocht, bestaat geen zekerheid over de kwaliteit, en is de aanbevolen dosis vaak lager dan deze die in studies wordt gebruikt (3).

Net als de tricyclische en aanverwante antidepressiva remt Sint-Janskruid de neuronale heropname van serotonine en noradrenaline. Tevens zou het de heropname van dopamine, GABA en L-glutamaat inhiberen (4).

Depressie is wereldwijd een zeer frequent voorkomende stoornis. Men spreekt echter pas van klinische depressie wanneer aan een uitgebreid aantal criteria wordt voldaan, zoals vastgelegd in het *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*. Dit is een Amerikaans handboek voor diagnose en statistiek van psychische aandoeningen, dat in de meeste landen als standaard in de psychiatrische diagnostiek dient. De huidige versie is een tekstrevisie van de vierde editie, aangeduid als *DSM-IV (2001)*, zoals hieronder weergegeven. Hierbij is er sprake van een multi-axiaal systeem waarbij een ziektebeeld wordt beoordeeld op verschillende variabelen. Deze variabelen worden assen genoemd (5).

AS 1 Syndromale stoornissen

AS 2 Persoonlijkheidsstoornissen

AS 3 Somatische stoornissen

AS 4 Psychosociale en omgevingsproblemen

AS 5 Niveau van aangepast functioneren (met behulp van een GAF score: Global Assessment of Functioning)

Een depressieve stoornis wordt beschouwd als een syndromale stoornis (AS 1).

#### DSM-IV criteria voor de depressieve episode:

**A** Ten minste vijf van de volgende symptomen zijn bijna elke dag aanwezig geweest binnen dezelfde periode van twee weken en zij weerspiegelen een verandering ten opzichte van het eerdere



functioneren. Ten minste één van de symptomen is ofwel 1. depressieve stemming, ofwel 2. verlies van interesse of plezier:

1. Depressieve stemming gedurende het grootste deel van de dag.
2. Duidelijke vermindering van interesse of plezier in (bijna) alle activiteiten.
3. Duidelijk gewichtsverlies of duidelijke gewichtstoename.
4. Insomnia of hypersomnia.
5. Psychomotorische agitatie of remming.
6. Vermoeidheid of verlies van energie.
7. Gevoelens van waardeloosheid of buitensporige of onterechte schuldgevoelens.
8. Verminderd vermogen tot nadenken of concentratie.
9. Suïcidale gedachten.

**B** De symptomen kunnen niet toegeschreven worden aan een stemmingsstoornis door een somatische aandoening, door middelengebruik of door een rouwreactie.

**C** De symptomen kunnen niet beter toegeschreven worden aan een psychotische stoornis.

Ook een ander diagnostisch en statistisch instrument, de ICD-10 (de tiende editie van de “International statistical Classification of Diseases and related health problems”), is een internationaal gehanteerde lijst van ziekten, frequent vermeld in de artikelen, die wordt bijgehouden door de wereldgezondheidsorganisatie. De ICD-10 definieert 3 depressieve symptomen (depressieve gemoedsinstelling, interesseverlies, energieverlies), waarvan er minstens 2 aanwezig moeten zijn om de diagnose van een depressieve stoornis te kunnen stellen (5).

Om de ernst van een depressieve stoornis in te schatten, kan men gebruik maken van verschillende meetinstrumenten. De HAM-D scorelijst (Hamilton Rating Scale for Depression) is het frequentst gebruikte systeem. Bij deze laatste gaat de onderzoeker na in welke mate bepaalde kenmerken van een depressieve stoornis aanwezig zijn bij de patiënt. De originele versie bevat 21 onderdelen, maar de score wordt slechts gebaseerd op de eerste 17 items. Hiervan worden 8 items gescoord van 0 (= niet aanwezig) tot 4 (= ernstig), en 9 items van 0 (= niet aanwezig) tot 2. Voor dit meetsysteem geldt het volgende principe: hoe hoger de score, hoe ernstiger de graad van depressie. De meeste studies die dit systeem gebruiken rapporteren bovendien het aantal “treatment responders”, dit zijn doorgaans de patiënten die een HAM-D score lager dan 10 behalen en/of een score lager dan 50% van de oorspronkelijke score. Een ander meetsysteem, de BDI (Beck Depression Inventory), bestaat uit verschillende meerkeuzevragen, waarbij de patiënt zelf aangeeft hoe hij/zij zich gevoeld heeft de voorbije week. Verder wordt er ook regelmatig gebruik gemaakt van de CGI (Clinical Global Impression index), waarbij de onderzoeker op een schaal van 1 tot 7 de ernst van de lichamelijke symptomen van de patiënt scoort. Ook de HAM-A (Hamilton Rating Scale for Anxiety) wordt af en toe gehanteerd (6).

Naast het inschatten van de ernst, kunnen deze vragenlijsten nuttig zijn om het effect van een bepaalde behandeling te evalueren.

Een belangrijk onderscheid binnen de stemmingsstoornissen is dat tussen de unipolaire en bipolaire stoornissen. Bij de unipolaire stoornis komen alleen depressieve episoden voor, terwijl de bipolaire stoornis gekenmerkt wordt door zowel depressieve als manische episoden. Wanneer we het in dit werk hebben over een depressieve stoornis, omvat dit de unipolaire stoornis.

Verder onderscheidt men lichte, matige of ernstige klachten, die eenmalig of recidiverend van aard kunnen zijn. Bij de ernstige klachten kan er sprake zijn van psychotische kenmerken, zoals wanen (denkstoornissen), hallucinaties (zinsbedrog dat door de patiënt als realiteit wordt ervaren) of incoherentie (stoornis in de samenhang van het denken) (5).

Over de volledige levensduur bedraagt de prevalentie van een depressieve stoornis ongeveer 15%. Bij vrouwen komt de depressieve stoornis ongeveer tweemaal zo vaak voor als bij mannen. De depressieve stoornis kan op elke leeftijd beginnen. Ongeveer 40% van de patiënten heeft de eerste episode tussen het 15<sup>de</sup> en het 35<sup>ste</sup> levensjaar. Daarna daalt de kans op een eerste episode geleidelijk. De symptomen ontstaan doorgaans in de loop van dagen of weken. Soms echter kan de depressieve stemming veel langer aanwezig zijn, zonder dat er echt sprake is van een depressieve stoornis. Wanneer dit minstens 2 jaar zo is, spreekt men van een dysthyme stoornis. Vanzelfsprekend lopen mensen met een dysthyme stoornis een verhoogd risico op het ontwikkelen van een volledige depressieve stoornis. De duur van een depressieve episode is variabel (5).

De etiologie van een depressieve stoornis is multifactorieel. Zowel neurobiologische, psychologische als sociale factoren kunnen hierbij een rol spelen (5).

Op neurobiologisch gebied aanvaardt men de monoaminehypothese, volgens dewelke depressie berust op de deficiënte neurotransmissie van monoamines (serotonine, noradrenaline, dopamine) in het centrale zenuwstelsel. Depressieve patiënten hebben vaak ook een afwijkende stressregulatie, met een verhoogd cortisolniveau tot gevolg. Bovendien blijkt er een duidelijke genetische voorbeschiktheid te zijn. Zo bijvoorbeeld verdubbelt de kans op het krijgen van een depressieve stoornis wanneer een eerstegraadsverwant hieraan lijdt.

Op psychologisch gebied zouden cognitieve factoren die depressie in stand houden of verergeren een belangrijke rol spelen, evenals eventuele persoonlijkheidsstoornissen.

Ook sociale factoren kunnen betrokken zijn bij de etiopathogenese van depressie: bepaalde levensgebeurtenissen, sociale situaties,... kunnen van groot belang zijn.

Voor deze depressieve stoornissen worden momenteel vele verschillende behandelingswijzen gehanteerd. Naast een medicamenteuze benadering, bestaan er ook een aantal belangrijke niet-

medicamenteuze benaderingen, die vaak toegepast worden nog voordat men een medicamenteuze therapie opstart. Zo bijvoorbeeld zijn psychotherapie en cognitieve gedragstherapie essentieel bij de aanpak van een depressieve persoon. Op die manier probeert men de psychische pijn van de patiënt te verlichten en negatieve gevoelens te bestrijden. Ook lichttherapie, welke de voorkeursbehandeling is bij seizoensgebonden vormen van depressie, wordt vaak aangewend. Minder frequent wordt de elektroconvulsiotherapie toegepast, waarbij door middel van elektrische impulsen een epilepsie-aanval geïnduceerd wordt. Deze aanval zou een antidepressief effect hebben. Verder wordt onderzoek gedaan naar de effectiviteit en toepasbaarheid van repetitieve transcraniële magnetische stimulatie, nervus vagusstimulatie en diepe hersenstimulatie bij de meer therapieresistente vormen. Deze behandelingsvormen worden echter nog niet routinematig toegepast (5).

Verscheidene middelen komen in aanmerking voor de medicamenteuze benadering van depressieve stoornissen: monoamineoxidase-inhibitoren (MAO-inhibitoren), tricyclische antidepressiva (TCA), selectieve serotonine re-uptake inhibitoren (SSRI's),... Bij de behandeling van milde tot matige depressie (niet bij ernstige depressie) zou *Hypericum Perforatum* een volwaardig alternatief vormen voor deze klassieke synthetische antidepressiva. Doorgaans worden hiervan gestandaardiseerde alcoholische extracten gebruikt, die omgevormd worden tot tabletten, capsules of siropen. Toch blijven, zowel bij de klassieke geneesmiddelen als bij dit Sint-Janskruid, discussies bestaan omtrent effectiviteit, ideale dosering, bijwerkingen en interacties, enz... (5).

Het doel van deze scriptie is de plaats van *Hypericum Perforatum* (Sint-Janskruid) in de behandeling van depressie na te gaan. Hierbij zullen de actieve bestanddelen met hun werkingsmechanisme uitgebreid besproken worden. Ook de resultaten van belangrijke studies omtrent de efficaciteit van dit kruid zullen aan bod komen, evenals de vergelijking met de klassieke antidepressiva. Tot slot is het niet onbelangrijk om mogelijke bijwerkingen en interacties te beschrijven.

## 2. METHODOLOGIE

Een eerste selectie van artikelen gebeurde via de database Pubmed. Verschillende zoektermen (MeSH-terminen) werden in verschillende combinaties ingevoerd: “Saint John’s Wort”, “Hypericum Perforatum”, “Depression” en “Depressive Disorder”. Het aantal treffers voor het trefwoord “Saint John’s Wort” bedroeg 1319 in september 2009. In combinatie met het trefwoord “Depression” (via de “Searchbox with AND”) werd dit aantal gereduceerd tot 166 treffers. Door het aanvinken van subcategorieën kon de zoekterm nog verfijnd worden. Zo bijvoorbeeld werden onder de zoekterm “Hypericum” de ondertitels “adverse effects”, “chemistry”, “drug effects”, “metabolism”, “therapeutic use” en “toxicity” er in bepaalde combinaties bijgevoegd.

Een verdere selectie van de relevante literatuur gebeurde op basis van onder andere de impactfactor van het tijdschrift en de “journal ranking”. Dit werd bekomen via de database Web of Science (ISI Web of Knowledge), via “Journal Citation Reports”.

Ook het soort artikel en het jaar waarin het gepubliceerd werd spelen een rol. Zo bijvoorbeeld krijgen RCT’s en reviews de voorkeur boven case reports, en zijn recentere artikels belangrijker dan oudere.

Na het bekomen van een significant aantal artikelen via deze selectiecriteria, werden een aantal goede overzichtsartikelen (reviews) gelezen, om op die manier reeds een brede kijk te krijgen op het onderwerp. Aan de hand van de abstracts kon een laatste selectie uitgevoerd worden van de overige artikelen, om die dan vervolgens volledig door te nemen.

Ook via de “related citations” van geselecteerde artikels werd informatie vergaard.

Uiteraard werden de nieuw gepubliceerde artikelen opgevolgd gedurende het lees- en schrijfproces.

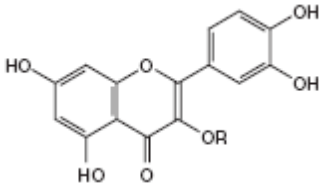
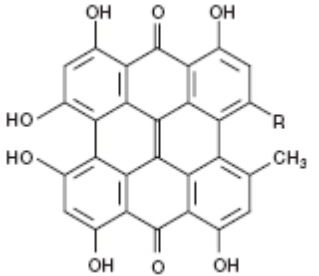
### 3. RESULTATEN

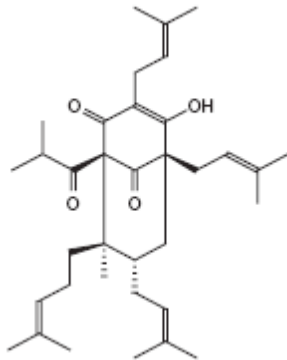
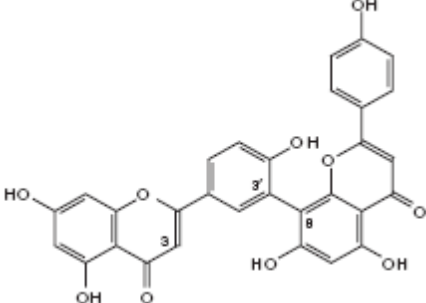
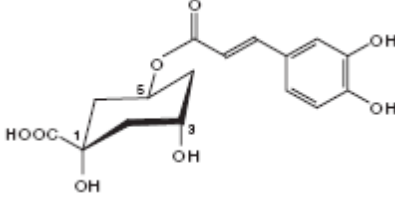
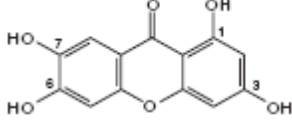
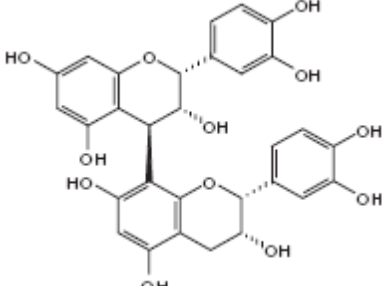
#### 3.1 Actieve ingrediënten

In de geneeskunde wordt een steeds groeiende interesse in het gebruik van kruidenmiddelen waargenomen. *Hypericum Perforatum* wordt beschouwd als één van de meest favoriete kruidenmiddelen, en is het enige kruid dat als alternatief voor de klassieke synthetische antidepressiva aangewend wordt in de behandeling van milde tot matige depressie. Verscheidene klinische studies zijn reeds uitgevoerd om het effect van ethanolische (60% ethanol) of methanolische (80% methanol) extracten (beide alcoholische extracten) van het Sint-Janskruid na te gaan (1, 4).

Sint-Janskruid bezit een wijd spectrum aan biologisch actieve componenten met variërende fysische en chemische eigenschappen en activiteiten. Deze chemische bestanddelen worden hoofdzakelijk opgestapeld in de bloemen van de plant. Zo onderscheidt men, zoals weergegeven in tabel 1, flavonolderivaten (o.a. quercetine, quercitrine, isoquercitrine, hyperoside, rutine, miquelianine, kaempferol, luteoline), naphthodianthrones (o.a. protohypericine, hypericine, pseudoprotohypericine, pseudohypericine, cyclopseudohypericine, emodinanthrone), phloroglucinderivaten (o.a. hyperforine), biflavones (o.a. amentoflavone), phenylpropanen, xanthonen, proanthocyanidines en bepaalde essentiële oliën en aminozuren (o.a. GABA) (2, 4).

Tabel 1. Chemische structuren van de belangrijkste bestanddelen van Sint-Janskruid.

Groep van actieve bestanddelen	Structuur	Stof
Flavonolderivaten		1. R=H                      Quercetine 2. R=α-L-rhamnosyl      Quercitrine 3. R=β-D-glucosyl        Isoquercitrine 4. R=β-D-galactosyl      Hyperoside 5. R=β-D-rutinosyl        Rutine 6. R=β-D-glucuronide    Miquelianine
Naphthodianthrones		1. R=CH <sub>3</sub> 2. R=CH <sub>2</sub> OH  Hypericine Pseudo- hypericine

Phloroglucinol-derivaten		Hyperforine
Biflavones		Amentoflavone
Phenylpropanen		Chloorzuur
Xanthones		1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone
Proanthocyanidines		Procyanidine B2

Veruit de belangrijkste component (tot 5% van het extract) is **hyperforine**, één van de phloroglucinolderivaten. Deze lipofiele stof (die dus de bloed-hersen-barrière passeert) zou onderhevig zijn aan oxidatieve afbraak, maar in de plant zelf wordt dit beschermd door de anti-oxidatieve eigenschappen van de flavonoïden (4).

Laakmann et al. (1998) hebben aangetoond dat het antidepressieve effect van Sint-Janskruid grotendeels afhankelijk is van de hyperforineconcentratie (zie verder). Hyperforine oefent verschillende effecten uit die vergelijkbaar zijn met de effecten van synthetische antidepressiva,

namelijk de heropname-inhibitie van de neurotransmitters serotonine en noradrenaline. Daarenboven zou het ook de heropname van dopamine, GABA en L-glutamaat inhiberen (1, 4).

Farmacokinetische gegevens omtrent de actieve componenten van het Sint-Janskruid waren oorspronkelijk eerder schaars. Sinds het gebruik van de LC-MS (“Liquid Chromatography Mass Spectrometry”) echter, zijn betere farmacokinetische studies bij mensen mogelijk. Deze analytische scheikundige techniek maakt het mogelijk om zowel de fysische scheiding van de verschillende componenten te verwezenlijken (“Liquid Chromatography”), als de massa van deze onderdelen te analyseren (“Mass Spectrometry”). Doorgaans wordt deze toepassing gebruikt voor de specifieke detectie en potentiële identificatie van chemische stoffen in een mengsel (4).

Biber et al. (1998) evalueerden drie dosissen van het Hypericum Perforatumextract WS 5572, namelijk 300 mg, 600 mg en 1200 mg. De resultaten van deze studie toonden aan dat de absorptie van hyperforine ongeveer 1 uur na de toediening ervan plaatsvond. De maximale plasmaspiegels (ongeveer 300 ng/ml) werden bereikt binnen de 3 à 3,5 uur. Er kon geen significant verschil in algemene klaring aangetoond worden tussen de dosis van 300 mg en 600 mg. Het verschil in klaring tussen de dosis van 300 mg en 1200 mg daarentegen was wel statistisch significant. Dit suggereert dat de farmacokinetiek van hyperforine lineair is tot een dosis van 600 mg. Boven deze dosis zou het proces concentratie-dependend worden, waardoor men vanaf een dosis van 600 mg van niet-lineaire farmacokinetiek spreekt (4).

Het is belangrijk op te merken dat de concentratie in het bloed niet noodzakelijk overeenkomt met de concentratie op de plaats van activiteit, namelijk de hersenen. Cervo et al (2002) vergeleken de resultaten van plasma- en hersenconcentraties bij ratten tussen twee extracten van Hypericum Perforatum (hyperforineconcentratie van 4,5% tegenover 0,5%) die intraperitoneaal werden toegediend. De gemiddelde concentratie-ratio tussen hersenen en plasma bedroeg ongeveer 0,04 ( $\pm 0,02$ ). Vergelijkbare resultaten werden later bekomen door Keller et al. (2003) na het oraal toedienen van hyperforinedosissen bij muizen (4).

Naast dit phloroglucinolderivaat bevat het Sint-Janskruid belangrijke concentraties aan **flavonoïden** (2-4% van het extract). Deze uitgebreide groep organische en stikstofvrije verbindingen komen wijdverspreid voor in het plantenrijk, voornamelijk in geneeskrachtige kruiden, fruit, groenten, zaden, noten en op planten gebaseerde dranken zoals thee en wijn (4).

Eenzijds zouden zij een inhiberend effect hebben op het enzym monoamineoxidase (MAO), dat verantwoordelijk is voor de afbraak van monoamines. Dit effect bleek later echter in vivo eerder zwak te zijn, daar de concentraties in het extract te laag zouden zijn om dit effect te kunnen verwezenlijken (zie verder). Anderzijds zouden zij, net als sommige synthetische antidepressiva, verantwoordelijk zijn voor een normaliserend effect op de hypofysaire-hypothalamo-adrenale as, met een daling van de glucocorticoidspiegels in plasma tot gevolg. In de studie van Rubin et al. (1995) werd er immers een hypersecretie van ACTH (adrenocorticotroophormoon) en van cortisol in plasma waargenomen bij

ongeveer 50% van de patiënten met een depressieve stoornis. Toch moet hierbij opgemerkt worden dat deze daling van cortisol in het plasma enkel vast te stellen was na een twee weken durende behandeling met het Hypericum Perforatumextract, daar waar na een acht weken durende behandeling geen significante verschillen in cortisolspiegels meer konden worden waargenomen (4).

Een andere interessante bevinding was dat het flavonoïdderivaat hyperoside volgens Butterweck (2003) de wateroplosbaarheid van hypericine kon verhogen, waardoor de biologische beschikbaarheid (= de fractie van een extravasculair toegediend medicijn dat de systemische circulatie bereikt) van hypericine toenam met 34 tot 58% (2).

Tot op heden is slechts één goede studie omtrent het farmacokinetische profiel van flavonoïden in Sint-Janskruidextracten bij mensen gepubliceerd. Hierin konden Schulz et al. (2005) aantonen dat na de orale inname van Sint-Janskruid significante spiegels van metabolieten van flavonoïden gevonden konden worden in het menselijke plasma, maar niet de flavonoïden zelf. Sommige studies vermoeden dan ook een complete metabolisatie van deze stoffen in de intestinale mucosa. Duidelijke in vivo gegevens betreffende de biologische beschikbaarheid van flavonoïdderivaten in het centrale zenuwstelsel zijn nog niet beschikbaar, maar twee verschillende studies konden wel reeds een mogelijke penetratie door de bloed-hersen-barrière aantonen voor de flavonoïden miquelianine en amentoflavone. Het lijkt dus waarschijnlijk dat deze stoffen het centrale zenuwstelsel bereiken, maar in welke mate en op welke manier dit gebeurt dient nog verder onderzocht te worden (4).

De opvallende rode stof **hypericine** is een naphthodianthrone die in lagere concentraties aanwezig is in het extract (0.1-0.3%). Lange tijd dacht men dat deze slecht wateroplosbare stof het meest verantwoordelijk was voor de antidepressieve activiteit van Sint-Janskruid (in plaats van hyperforine). Zoals hierboven reeds vermeld zou de aanwezigheid van sommige flavonoïden (voornamelijk hyperoside) deze slechte wateroplosbaarheid verbeteren. Hypericine zou, evenals de flavonoïden, een daling van de concentratie van ACTH en cortisol in het plasma veroorzaken (2, 4).

Wang et al. (2010) konden recent nog een andere belangrijke functie van hypericine aantonen, namelijk verlenging van de duur van de actiepotentiaal in hippocampale neuronen (zie verder) (7).

Ook **pseudohypericine** is een belangrijke component van het Sint-Janskruid die behoort tot de naphthodianthrone.

Hoewel hypericine en pseudohypericine gelijkaardig zijn in hun structuur, verschillen ze aanzienlijk in hun absorptiesnelheden na orale toediening; de absorptie van hypericine start na ongeveer 2 uur, daar waar voor pseudohypericine bijna geen "lag time" wordt waargenomen (enkele minuten). De maximale plasmaspiegels worden bereikt na 5,8 uur voor hypericine en na 3,1 uur voor pseudohypericine. Intraveneuze toediening van de naphthodianthrone liet toe een ruwe schatting te maken van de systemische beschikbaarheid: 14% voor hypericine en 21% voor pseudohypericine (4).

De maximale plasmawaarden van (pseudo)hypericine waren over het algemeen ongeveer tien maal lager dan de maximale plasmawaarden van hyperforine, en dit na het toedienen van vergelijkbare



extracten van *Hypericum Perforatum*. Bovendien is het tot op heden nog niet mogelijk geweest om hypericine te detecteren in de hersenen na orale toediening van Sint-Janskruid. Sterker nog: er is nog geen enkele evidentie dat hypericine de bloed-hersen-barrière zou kunnen passeren en zo het centrale zenuwstelsel zou kunnen bereiken. Verdere studies zijn dus noodzakelijk (4).

### **3.2 Werkingsmechanisme**

Vroegere studies suggereerden, zoals eerder besproken, dat de inhibitie van het enzym MAO (monoamineoxidase) het hoofdmechanisme was voor de antidepressieve werking van Sint-Janskruid. Zo was, volgens het werk van Suzuki et al. (1984), hypericine een inhibitor van zowel MAO-A als MAO-B. Ook Demisch et al. (1989) en Sparenberg et al. (1993) toonden een remmende werking van Sint-Janskruid op MAO aan, maar volgens hen zou dit effect vooral toegewezen kunnen worden aan de flavonoïden en de xanthonen, en niet aan hypericine. Latere studies echter concludeerden dat de antidepressieve werking van *Hypericum Perforatum* niet uitgelegd kon worden in termen van MAO-inhibitie. Cott (1997) en Müller et al. (1997) bevestigden de eerder zwakke mogelijkheid van Sint-Janskruid om MAO te inhiberen. Deze resultaten doen vermoeden dat voornamelijk andere werkingsmechanismen bijdragen tot het antidepressieve effect van het kruid (2).

Zoals eveneens reeds werd aangehaald, is de inhibitie van synaptosomale heropname van monoamines een belangrijk werkingsmechanisme van Sint-Janskruid. Heropname van neurotransmitters in de zenuwuiteinden is immers verantwoordelijk voor het beëindigen van de werking van deze amines, die eerder werden losgelaten in de synaptische spleet. Door deze heropname te inhiberen zal de monoamine-activiteit bijgevolg stijgen ter hoogte van de synaptische spleet. In tegenstelling tot de synthetische antidepressiva, die fungeren als directe competitieve inhibitoren van de neurotransmittertransporters, oefent Sint-Janskruid zijn effecten op een meer indirecte manier uit. Vermoedelijk zijn deze effecten het gevolg van een verandering in de vloeibaarheid van de neuronale membranen, veroorzaakt door hyperforine, waardoor niet-selectieve kationkanalen (Transient Receptor Potential Cation Channels: TRPC-kanalen) geactiveerd worden, die er op hun beurt voor zorgen dat er een enorme stijging van de intracellulaire natrium- en calciumconcentraties tot stand komt. Deze TRPC-kanalen komen wijd verspreid voor in de hersenen. TRPC 6 wordt geactiveerd door BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), welke dan weer selectief gestimuleerd wordt door hyperforine. Hyperforine zal bovendien geen invloed hebben op de andere kanalen van de TRPC-groep. Door de natriuminflux daalt de natriumgradiënt over de cel, die eigenlijk de drijvende kracht is voor de activiteit van de neurotransmittertransporters, daar de neurotransmittertransporters werken door middel van cotransport van natrium. Op die manier wordt de heropname van de verschillende neurotransmitters op een niet-selectieve wijze gehinibeerd, en dit voor alle neurotransmitters (serotonine, noradrenaline, dopamine, glutamaat, GABA) in ongeveer dezelfde mate, daar waar

synthetische antidepressiva de heropname van één of twee neurotransmitters selectief inhiberen (1, 4, 8).

Vooraf de stof hyperforine zou hiervoor verantwoordelijk zijn, hoewel niet echt uitgesloten kan worden dat ook andere componenten hiertoe zouden bijdragen. Wonnemann et al. (2001) vonden immers dat Sint-Janskruidextracten zonder hyperforine ook in staat waren om de heropnamesystemen zwak tot matig te inhiberen. Bovendien is er een tekort aan gegevens over de andere componenten van de extracten, zoals de flavonoïden en de biflavones. In ieder geval kan de heropname-inhibitie van de neurotransmitters, net zoals bij de klassieke antidepressiva, als het belangrijkste werkingsmechanisme beschouwd worden (2, 8).

Een mechanisme dat ook kan bijdragen tot het antidepressieve effect van Sint-Janskruid is de verlenging van de actiepotentiaal in hippocampale neuronen, die recent door Wang et al. (2010) voor hypericine werd beschreven. Hypericine zou namelijk de mogelijkheid bezitten om de uitwaartse kaliumstromen van neuronen te moduleren, dewelke opgedeeld kunnen worden in twee hoofdcomponenten: een snelle transiënte  $I_a$ -stroom en een trage herstellende  $I_k$ -stroom. Uit deze studie bleek dat hypericine zowel de piekstroom door  $I_a$  onderdrukte als de  $I_k$ -stroom significant inhibeerde. Aangezien zelfs een minieme verlenging van de duur van een actiepotentiaal kan leiden tot een enorme toename in de synaptische efficiëntie, leidden de resultaten van deze studie tot het besluit dat hypericine verantwoordelijk is voor een verlengde duur van de presynaptische actiepotentiaal, met dus een significant betere synaptische efficiëntie tot gevolg (7).

Wanneer het effect op de monoaminespiegels in de hersenen geëvalueerd wordt, kan vastgesteld worden dat de resultaten van de studies waarbij men het effect van één enkele dosis nagaat relatief inconsistent zijn. Dit zou echter te wijten zijn aan discrepanties tussen studies in onder andere de anatomisch beoordeelde hersenregio's, de gebruikte technieken, de samenstellingen van de extracten, de toedieningswijzen en de dosissen. De studies waarbij men het effect van een behandeling op langere termijn evalueerde stelden vast dat veranderingen in adrenerge, dopaminerge en/of serotonerge neurotransmissie een belangrijke rol kunnen spelen in de antidepressieve effecten van het kruid. Toch zijn verdere in vivo studies nodig om deze hypothese te ondersteunen (2).

Ook de effecten op de monoaminereceptoren werden reeds uitgebreid onderzocht. Müller et al. (1997) konden aantonen dat subacute behandeling (2 weken) met een methanolisch extract van *Hypericum Perforatum* bij ratten het aantal corticale  $\beta$ -adrenoceptoren significant deed dalen, zonder dat daarbij een verandering optrad in de affiniteit voor de receptor. Zij verkregen een jaar later hetzelfde resultaat voor een  $CO_2$ -extract. Wat betreft de serotoninereceptoren is er geen eenduidigheid in de literatuur. Zo bijvoorbeeld is Sint-Janskruid volgens Müller et al. (1997) verantwoordelijk voor een toename van het aantal 5-HT<sub>2</sub>-receptoren in de frontale cortex van ratten, na een behandeling van 2 weken. Teufel-Mayer en Gleitz (1997) toonden een toename van zowel het aantal 5-HT<sub>1</sub>- als het aantal 5-HT<sub>2</sub>-

receptoren in de hersenen van ratten aan, en dit na een behandeling van 26 weken. In nog een andere studie vonden Butterweck et al. (2001) dat Sint-Janskruid een afname van het aantal 5-HT<sub>1</sub>-receptoren in de hippocampus veroorzaakte na een 8 weken durende behandeling. Hierover is nog steeds veel controverse in de literatuur (2).

Samengevat kan gesteld worden dat de waargenomen antidepressieve activiteit van *Hypericum Perforatum* het gevolg is van de combinatie van vele verschillende componenten van verschillende structurele groepen, met verschillende werkingsmechanismen. Deze bestanddelen kunnen elkaars werking bovendien beïnvloeden. Er is nog verder onderzoek op de actieve componenten van Sint-Janskruid noodzakelijk. De precieze werking van het kruid is immers nog niet volledig begrepen.

Ter vergelijking wordt hier kort het werkingsmechanisme van de klassiek gebruikte antidepressieve farmaca beschreven, dewelke eveneens berust op de beïnvloeding van monoaminerge neurotransmittersystemen in de hersenen.

Het therapeutische effect van de oudere middelen, de tricyclische antidepressiva (TCA), wordt bereikt door toename van zowel de serotonerge als noradrenerge neurotransmissie door het remmen van respectievelijk de serotonine- en noradrenalineheropname.

Gebaseerd op de aanname dat serotoninepotentiëring het belangrijkste therapeutische mechanisme was, heeft men selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) ontwikkeld.

De laatste jaren komen in toenemende mate middelen op de markt met nog een ander werkingsmechanisme. Een voorbeeld hiervan zijn de serotonine-noradrenalineheropnameremmers, die de heropname van serotonine en noradrenaline remmen, maar dit, in tegenstelling tot de TCA's, veel selectiever doen. Een ander voorbeeld zijn de noradrenaline-dopamineheropnameremmers (5).

In tegenstelling tot de TCA's en de SSRI's beïnvloeden de MAO-remmers de neurotransmissie niet door binding met receptoren of transportereiwitten op het neuron, maar door blokkade van het enzym monoamineoxidase, dat in het neuron verantwoordelijk is voor de afbraak van monoamines. MAO-inhibitoren remmen dus de intracellulaire enzymen MAO-A en MAO-B, waardoor de concentratie van de monoamines noradrenaline, dopamine en serotonine stijgt in de synaptische spleet. Uit studies is gebleken dat vooral de remming van MAO-A zorgt voor de antidepressieve werking. MAO-A metaboliseert immers voornamelijk serotonine en noradrenaline, de neurotransmitters die het meest betrokken zijn bij het mechanisme van depressie. Deze MAO-remmers binden niet direct aan het MAO-enzym. Aan het MAO-enzym zit nog een co-enzym gebonden, namelijk het flavine-adenosine-dinucleotide (FAD). Door op dit co-enzym te binden, wordt de werking van het MAO-enzym geremd. Deze binding zou irreversibel zijn, hetgeen betekent dat het enzym volledig uitgeschakeld wordt en de enzymfunctie pas herstelt na synthese van nieuwe enzymen. Recentelijk zijn er echter nieuwe MAO-

remmers ontwikkeld, waarvan de werking omkeerbaar is; ze gaan namelijk na enige tijd vanzelf van het co-enzym af (5).

### 3.3 Werkzaamheid

#### 3.3.1 Hypericum Perforatum versus placebo: RCT'S.

##### A. MILDE TOT MATIGE DEPRESSIE.

**Laakmann et al. (1998)** onderzochten de werkzaamheid van 2 verschillende extracten van Sint-Janskruid in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. 147 patiënten, met de diagnose van milde tot matige depressie (volgens de DSM-IV criteria), werden gedurende 42 dagen (6 weken) behandeld met ofwel placebo 3 maal per dag, ofwel Sint-Janskruidextract WS 5573 (900 mg, met 0,5% hyperforine), ofwel Sint-Janskruidextract WS 5572 (900 mg, met 5% hyperforine). De werkzaamheid werd beoordeeld op dagen 0, 7, 14, 28 en 42 op basis van de depressieve symptomen, met de HAM-D scorelijst als belangrijkste meetsysteem.

Op het einde van de behandelingsperiode werd voor het WS 5572 extract (5% hyperforine) een reductie in de HAM-D score vastgesteld van 10,3 punten ( $\pm 4,6$ ), daar waar de reductie in de HAM-D score voor het WS 5573 extract (0,5% hyperforine) 8,5 punten ( $\pm 6,1$ ) bedroeg en voor de placebogroep 7,9 punten ( $\pm 5,2$ ). Op basis van deze resultaten werd dan ook een significante relatie waargenomen tussen de verbetering in de HAM-D score en de hyperforinedosis ( $p=0,017$ ). Deze resultaten suggereren bijgevolg dat het therapeutische effect van Sint-Janskruid in milde tot matige depressie afhankelijk is van de hyperforineconcentratie (9).

**Philipp et al. (1999)** vergeleken de werkzaamheid van het Sint-Janskruidextract STEI 300 (0,2%-0,3% (pseudo)hypericine; 2%-3% hyperforine) met placebo, evenals met de werkzaamheid van imipramine (=TCA). In deze dubbelblinde gerandomiseerde studie werden 251 patiënten uit 18 Duitse centra willekeurig toegeschreven aan ofwel 1050 mg per dag (3 maal 350 mg) STEI 300 (100 patiënten), ofwel 100 mg per dag (50 mg, 25 mg, 25 mg) imipramine (105 patiënten), ofwel 3 maal per dag placebo (46 patiënten). Deze 3 behandelingsgroepen waren vergelijkbaar wat betreft geslacht, leeftijd, lengte, gewicht, diagnose volgens ICD-10 en HAM-D score. De inclusiecriteria waren: leeftijd tussen 18 en 65 jaar, diagnose van een matige depressieve episode (volgens ICD-10) van minstens 4 weken en maximum 2 jaar, en een minimumscore van 18 op de HAM-D scorelijst.

De resultaten toonden dat *Hypericum Perforatum* effectiever bleek in het reduceren van de HAM-D score dan placebo (respectievelijk -15,4 punten en -12,1 punten), en dit zowel na 6 als na 8 weken behandeling. Imipramine (-14,2 punten) bleek een evenwaardige reductie van de HAM-D score te verwezenlijken als STEI 300. Aan de hand van de resultaten van deze studie werd het Sint-

Janskruidextract STEI 300 bijgevolg beschouwd als een waardig alternatief voor imipramine in de behandeling van milde tot matige depressie (10).

**Kalb et al. (2001)** toonden de werkzaamheid van Hypericum Perforatumextract WS 5572 (5% hyperforine) aan in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. 72 patiënten tussen 18 en 65 jaar met de diagnose van milde tot matige depressie (volgens de DSM-IV criteria) en een minimumscore van 16 op de HAM-D scorelijst, werden gedurende 42 dagen behandeld met ofwel 900 mg WS 5572 per dag (37 patiënten), ofwel placebo (35 patiënten).

Het effect van de behandeling op de HAM-D scores, in het voordeel van Hypericum Perforatum, was reeds waarneembaar op dag 7 en 14 (respectievelijk  $p=0,14$  en  $p=0,048$ ), en werd statistisch duidelijk significant bevonden op dag 28 en 42 (respectievelijk  $p=0,01$  en  $p<0,001$ ). De HAM-D score daalde immers, over een periode van 42 dagen, van 19,7 ( $\pm 3,4$ ) tot 8,9 ( $\pm 4,3$ ) in de Hypericum Perforatumgroep, en van 20,1 ( $\pm 2,6$ ) tot 14,4 ( $\pm 6,8$ ) in de placebogroep. Bovendien bleek het aandeel “responders” duidelijk hoger te zijn in de Hypericum Perforatumgroep ( $p<0,001$ ). Volgens de resultaten van deze studie heeft het Sint-Janskruidextract WS 5572 dus een superieur effect ten opzichte van placebo in de behandeling van milde tot matige depressie (11).

**Lecrubier et al. (2002)** publiceerden een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie, waarbij de antidepressieve werking van het hydro-alcoholische Hypericum Perforatumextract WS 5570 (0,12-0,28% hypericine; 3-6% hyperforine) gedurende 6 weken werd onderzocht. 375 patiënten met milde tot matige depressie (volgens de DSM-IV criteria) werden op willekeurige wijze toegeschreven aan ofwel het Sint-Janskruidextract WS 5570 in een dosis van 900 mg per dag (met in totaal 186 patiënten), ofwel placebo (met in totaal 189 patiënten).

De resultaten toonden dat WS 5570, in vergelijking met placebo, een significant grotere reductie in de totale score van de HAM-D meetlijst veroorzaakte ( $p=0,037$ ): een verbetering van 9,9 punten ( $\pm 6,8$ ) voor het WS 5570 extract tegenover een verbetering van 8,1 punten ( $\pm 7,1$ ) voor de placebogroep. Ook het percentage “responders” (patiënten waarbij een daling van minstens 50% in de HAM-D score werd vastgesteld gedurende de behandelingsperiode) was significant ( $p<0,05$ ) hoger in de WS 5570 groep (52,7%) dan in de placebogroep (42,3%), evenals het percentage patiënten die in remissie gingen (score van 6 of minder op de HAM-D scorelijst op het einde van de behandeling): 24,7% in de actief behandelde groep tegenover 15,9% in de placebogroep ( $p=0,03$ ). Bijgevolg kon uit deze studie geconcludeerd worden dat het WS 5570 extract effectiever bleek dan placebo in de behandeling van milde tot matige depressie (6).

**Tabel 1: Hypericum Perforatum versus placebo: RCT's.**

<b>Auteur</b>	<b>Inclusiecriteria</b>	<b>N</b>	<b>Duur (wkn)</b>	<b>Extract</b>	<b>Dagelijkse dosis (mg)</b>	<b>Resultaten</b>
Laakmann et al. (1998)	milde tot matige depressie	147	6	WS 5572 (5% hyperforine) versus WS 5573 (0,5% hyperforine)	900 (in 3 giften)	HAM-D (H.P. <sup>a</sup> vs placebo): -10,3 (WS 5572) en -8,5 (WS 5573) vs -7,9 (p-waarde niet gegeven)
Philipp et al. (1999)	* matige depressie * 18-65 jaar * HAM-D min. 18	146	8	STEI 300 (0,2-0,3% hypericine) (2-3% hyperforine)	1050 (in 3 giften)	HAM-D (H.P. <sup>a</sup> vs placebo): -15,4 vs -12,1 (p-waarde niet gegeven)
Kalb et al. (2001)	* milde tot matige depressie * 18-65 jaar * HAM-D min. 16	72	6	WS 5572 (5% hyperforine)	900 (in 3 giften)	* HAM-D (H.P. <sup>a</sup> vs placebo): -10,8 vs -5,7 (p<0,001) * RESPONDERS: significant meer voor WS 5572 dan voor placebo (p<0,001)
Lecrubier et al. (2002)	milde tot matige depressie	375	6	WS 5570 (0,12-0,28% hypericine) (3-6% hyperforine)	900 (in 3 giften)	* HAM-D (H.P. <sup>a</sup> vs placebo): -9,9 vs -8,1 (p=0,037) * RESPONDERS (H.P. <sup>a</sup> vs placebo): 52,7% vs 42,3% (p<0,05) * REMISSIE (H.P. <sup>a</sup> vs placebo): 24,7% vs 15,9% (p=0,03)
Bjerkstedt et al. (2005)	* milde tot matige depressie * 18-70 jaar * HAM-D min. 21	117	4	LI 160 (concentratie niet gegeven)	900 (in 3 giften)	* HAM-D: geen significant verschil (p-waarde niet gegeven) * RESPONDERS (H.P. <sup>a</sup> vs placebo): 38% vs 41% (niet significant; p-waarde niet gegeven) * REMISSIE (H.P. <sup>a</sup> vs placebo): 24% vs 7% (significant; p-waarde niet gegeven)
Kasper et al. (2006)	* milde tot matige depressie * 18-65 jaar * HAM-D min. 18	332	6	WS 5570 (0,12-0,28% hypericine) (3-6% hyperforine)	600 versus 1200	* HAM-D (H.P. <sup>a</sup> vs placebo): -11,6 (600 mg) en -10,8 (1200 mg) vs -8,1 (p<0,001) * RESPONDERS (H.P. <sup>a</sup> vs placebo): 70% (600 mg) en 61% (1200 mg) vs 32% (p<0,001) * REMISSIE (H.P. <sup>a</sup> vs placebo): 33% (600 mg) en 40% (1200 mg) vs 15% (respectievelijk p=0,04 en p<0,001)
Shelton et al. (2001)	* ernstige depressie * HAM-D min. 20	200	4	niet gegeven	900	* HAM-D: geen significant verschil (p=0,16) * RESPONDERS (H.P. <sup>a</sup> vs placebo): 32,9% vs 20,7% (p=0,07) * REMISSIE (H.P. <sup>a</sup> vs placebo): 20,3% vs 10,3% (p=0,07)
HDTSG (2002)	* ernstige depressie * HAM-D min. 20	229	8	LI 160 (concentratie niet gegeven)	900	* HAM-D (H.P. <sup>a</sup> vs placebo): 8,68% vs 9,20% (p=0,21) * RESPONDERS: significant verschil (p=0,21)

<sup>a</sup> = Hypericum Perforatum

**Bjerkenstedt et al. (2005)** vergeleken in een 4 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde studie het Sint-Janskruidpreparaat LI 160 (concentratie hyperforine niet gegeven) met zowel placebo als fluoxetine (=SSRI; actieve controle), bij patiënten met een milde tot matige depressieve episode (volgens de DSM-IV criteria). Andere inclusiecriteria waren: Kaukasisch ras, leeftijd tussen 18 en 70 jaar, en een minimumscore van 21 op de (21-item) HAM-D scorelijst. 174 patiënten werden willekeurig gerandomiseerd tot ofwel 900 mg per dag LI 160 (59 patiënten), ofwel 20 mg per dag fluoxetine (57 patiënten), ofwel placebo (58 patiënten).

Wat betreft de verbetering van de HAM-D score, kon geen significant verschil aangetoond worden tussen de 3 behandelingsgroepen. Ook de proportie “responders” (HAM-D reductie van minstens 50%) was gelijkaardig in alle groepen (38% voor het LI 160 extract, 37% voor fluoxetine en 41% voor placebo). Enkel wat betreft de proportie patiënten die in remissie gingen (HAM-D score < 8), kon voor het LI 160 extract (24%) en fluoxetine (28%) een significant superieur effect aangetoond worden ten opzichte van placebo (7%). Deze studie concludeerde bijgevolg dat zowel het Sint-Janskruidextract LI 160 als fluoxetine niet effectiever bleken dan placebo in de kortetermijnbehandeling van milde tot matige depressie (12).

**Kasper et al. (2006)** gingen de antidepressieve werking van het Sint-Janskruidextract WS 5570 (0,12-0,28% hypericine; 3-6% hyperforine) na in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie. 332 patiënten tussen 18 en 65 jaar, met de diagnose van milde tot matige depressieve episode (volgens de DSM-IV criteria), en met een minimumscore van 18 op de HAM-D vragenlijst, werden gerekruteerd. Zij werden willekeurig ingedeeld in 3 groepen: ofwel werden ze behandeld met WS 5570 600 mg per dag (123 patiënten), ofwel met WS 5570 1200 mg per dag (127 patiënten), ofwel met placebo (82 patiënten), en dit telkens gedurende 6 weken.

De resultaten toonden aan dat de 2 groepen die het WS 5570 extract toegediend kregen een significant ( $p < 0,001$ ) betere reductie in de HAM-D score vertoonden dan de placebogroep: een daling van 11,6 ( $\pm 6,4$ ) punten voor de WS 5570 600 mg groep, een daling van 10,8 ( $\pm 7,3$ ) punten voor de WS 5570 1200 mg groep, en een daling van 6,0 ( $\pm 8,1$ ) punten voor de placebogroep. Tussen de 2 groepen die behandeld werden met het WS 5570 extract daarentegen werd geen significant verschil geobserveerd.

De proportie “responders” bedroeg 70% en 61% in respectievelijk de groep met WS 5570 600 mg per dag en de groep met WS 5570 1200 mg per dag, daar waar het percentage “responders” in de placebogroep 32% bedroeg. Dit maakt dat voor beide WS 5570 groepen een significant hoger percentage “responders” werd waargenomen dan bij de placebogroep ( $p < 0,001$ ). Daarenboven bedroeg het percentage patiënten dat in remissie ging 33% in de groep met WS 5570 600 mg per dag, 40% in de groep met WS 5570 1200 mg per dag, en 15% in de placebogroep. Er werd dus ook een significant hoger percentage patiënten in remissie waargenomen voor zowel de WS 5570 600 mg per dag groep ( $p = 0,04$ ) als de WS 5570 1200 mg per dag groep ( $p < 0,001$ ). Kasper et al. (2006) concludeerden bijgevolg dat het Sint-Janskruidextract WS 5570 (zowel 600 mg per dag als 1200 mg

per dag) effectiever bleek dan placebo in de behandeling van milde tot matige depressie. Een dosis van 600 mg per dag werd als voldoende beschouwd; het verdubbelen van de dosis verhoogde de kans op betere therapeutische resultaten slechts in beperkte mate (13).

## B. ERNSTIGE DEPRESSIE.

**Shelton et al. (2001)** vergeleken in een belangrijke gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie de werkzaamheid van een gestandaardiseerd extract van Sint-Janskruid met placebo. 200 patiënten uit 11 Amerikaanse centra, lijdend aan een ernstige depressie (40% werd beschouwd als melancholisch subtype, en de gemiddelde duur van de depressieve stoornis bij deze patiënten bedroeg reeds 2 jaar), met een minimumscore van 20 op de HAM-D scorelijst, werden gerandomiseerd tot een behandeling met ofwel 900 mg per dag Sint-Janskruidextract gedurende 4 weken (98 patiënten), ofwel placebo gedurende 8 weken (102 patiënten).

Er kon geen significant verschil aangetoond worden tussen Sint-Janskruid en placebo wat betreft verbetering van de HAM-D score. Ook het verschil in het percentage “responders” tussen Sint-Janskruid (32,9%) en placebo (20,7%) werd statistisch niet significant bevonden ( $p=0,07$ ), evenals het verschil in het percentage patiënten dat in remissie ging tussen Sint-Janskruid (20,3%) en placebo (10,3%) ( $p=0,07$ ). Bovendien kon ook op de verschillende andere metingen die gehanteerd werden (BDI, CGI en HAM-A) geen significante superioriteit van Sint-Janskruid ten opzichte van placebo waargenomen worden. Hieruit bleek bijgevolg dat, in de normaal gebruikte dosis (900 mg per dag), het kruid niet effectief was in de behandeling van ernstige depressie (14).

De “**Hypericum Depression Trial Study Group**” (2002) testte het effect van Sint-Janskruid in de behandeling van ernstige depressie in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie. 340 volwassen patiënten met een ernstige depressieve episode (volgens de DSM-IV criteria), en een minimumscore van 20 op de HAM-D scorelijst, werden gerekruteerd. Gedurende 8 weken werden zij willekeurig toegeschreven aan ofwel 900 mg per dag Hypericum Perforatumextract LI 160 (concentratie hyperforine niet gegeven) (113 patiënten), ofwel 50 mg per dag sertraline (=SSRI) (111 patiënten), ofwel placebo (116 patiënten).

De mate van verbetering van de HAM-D scorelijst en de incidentie van volledige respons (CGI score van 1 of 2 en HAM-D score van 8 of minder) na een behandelingsperiode van 8 weken, werden als parameters voor de werkzaamheid beschouwd. De resultaten toonden een verbetering van 8,68 punten op de HAM-D scorelijst voor Hypericum Perforatum, een verbetering van 9,20 punten voor de placebogroep en een verbetering van 10,53 punten voor sertraline. De verbetering van de HAM-D score verschilde bijgevolg niet significant tussen de placebogroep enerzijds, en de Hypericum Perforatumgroep ( $p=0,59$ ) of de sertralinegroep ( $p=0,18$ ) anderzijds. Ook de proportie patiënten met volledige respons op de behandeling verschilde niet significant tussen enerzijds de placebogroep, en



anderzijds de Hypericum Perforatumgroep ( $p=0,21$ ) of de sertralinegroep ( $p=0,26$ ). Bovendien bleek het percentage “responders” significant hoger te zijn wanneer de oorspronkelijke HAM-D score lager lag ( $p=0,002$ ), en dit in alle 3 de behandelingsgroepen. Nog een andere meting, namelijk de verbetering van de CGI-score, kon eveneens geen significant verschil aantonen tussen Sint-Janskruid en placebo. Voor sertraline daarentegen kon hiervoor wel een significant verschil aangetoond worden ten opzichte van placebo ( $p=0,02$ ). Deze studie faalt er bijgevolg in om de antidepressieve werking van Hypericum Perforatum in de behandeling van ernstige depressie aan te tonen. Noch de Sint-Janskruidgroep noch de sertralinegroep verschilden significant van de placebogroep voor wat betreft verbetering in HAM-D score en percentage “responders”. Hoewel deze studie niet bedoeld was om sertraline met Sint-Janskruid te vergelijken, kon deze studie een superioriteit van sertraline ten opzichte van Hypericum Perforatum aantonen voor wat betreft verbetering van de CGI-score (15).

### 3.3.2 Hypericum Perforatum versus TCA: RCT's.

Zoals eerder reeds beschreven, beschouwden **Philipp et al. (1999)** het Sint-Janskruidextract STEI 300 (0,2-0,3% hypericine; 2-3% hyperforine) als een waardig alternatief voor imipramine (=TCA) in de behandeling van milde tot matige depressie (10).

**Woelk (2000)** vergeleek de werkzaamheid van het Hypericum Perforatumextract ZE 117 (0,2% hypericine; concentratie hyperforine niet gegeven) eveneens met imipramine (=TCA). Deze studie vond plaats in 40 psychiatrische of interne centra, of huisartspraktijken in Duitsland. 324 patiënten werden gedurende 6 weken dubbelblind gerandomiseerd tot ofwel 75 mg imipramine (167 patiënten) 2 maal per dag, ofwel 250 mg Hypericum Perforatumextract ZE 117 (157 patiënten) 2 maal per dag. De inclusiecriteria waren: minstens 18 jaar, milde tot matige depressieve episode (volgens de ICD-10 criteria), en een minimumscore van 18 op de (17 item) HAM-D scorelijst.

De gemiddelde score op de HAM-D scorelijst daalde 12 punten in de groep die behandeld werd met het ZE 117 extract, en 12,75 punten in de groep die behandeld werd met imipramine. Er kon bijgevolg geen significant verschil aangetoond worden ( $p=0,20$ ). De resultaten van deze studie bevestigen dat de effectiviteit van Sint-Janskruidextracten vergelijkbaar is met die van de tricyclische antidepressiva in de behandeling van milde tot matige depressie (16).

### 3.3.3 Hypericum Perforatum versus SSRI's: RCT's.

**Schrader (2000)** vergeleek de werkzaamheid van het Hypericum Perforatumextract ZE 117 (0,2% hypericine; concentratie hyperforine niet gegeven) met fluoxetine (=SSRI) bij patiënten met milde tot matige depressie (volgens ICD-10 criteria) en een (21 item) HAM-D score tussen 16 en 24. 240 patiënten (minimumleeftijd 18 jaar) werden dubbelblind gerandomiseerd tot 2 maal per dag 250 mg

ZE 117 (126 patiënten), of tot 1 maal per dag 20 mg fluoxetine (114 patiënten), beide gegeven voor 6 weken.

De resultaten toonden geen significant verschil ( $p=0,09$ ) in de verbetering van de HAM-D score tussen beide groepen: een daling van 8,11 punten voor de groep die behandeld werd met het ZE 117 extract tegenover een daling van 7,25 punten voor de groep die behandeld werd met fluoxetine (hoewel de resultaten in het voordeel van het ZE 117 extract neigen). Opmerkelijk was wel dat het percentage “responders” significant ( $p=0,005$ ) hoger lag in de ZE 117 groep (60%) dan in de fluoxetinegroep (40%). Toch concludeerde men in deze studie dat beide behandelingen een evenwaardig effect hadden wat betreft algemene antidepressieve werking (17).

In de dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie van **Gastpar et al. (2006)** werd het Hypericum Perforatumextract STW3-VI (concentratie hyperforine niet gegeven) vergeleken met citalopram (=SSRI). De inclusiecriteria waren: leeftijd tussen 18 en 70 jaar, een score van 20 tot 24 op de (17 item) HAM-D scorelijst, de diagnose van matige depressie (volgens de ICD-10 en de DSM-IV criteria). Van de 388 gerekruteerde patiënten, werden er 131 behandeld met 900 mg per dag Hypericumextract STW3-VI, 127 met 20 mg per dag citalopram, en 130 met placebo, en dit telkens gedurende 6 weken.

De resultaten toonden een gelijkaardige verbetering van de HAM-D score in beide actieve behandelingsgroepen, met een daling van 11,6 punten en 11,5 punten in respectievelijk de Hypericumgroep en de citalopramgroep: van een gemiddelde score van 21,9 ( $\pm 1,2$ ) naar 10,3 ( $\pm 6,4$ ) in de Hypericumgroep, en van 21,8 ( $\pm 1,2$ ) naar 10,3 ( $\pm 6,4$ ) in de citalopramgroep. De placebogroep toonde een minder uitgesproken effect aan, met een daling van 9 punten: van een gemiddelde score van 22,0 ( $\pm 1,2$ ) naar 13,0 ( $\pm 6,9$ ). Het even effectief zijn van Hypericum Perforatum en citalopram in het verbeteren van de HAM-D score werd hoog significant bevonden ( $p<0,0001$ ), evenals de superioriteit van het hypericumextract STW3-VI ten opzichte van placebo ( $p<0,0001$ ). Het percentage “responders” (HAM-D score  $< 10$  of een verbetering van minstens 50%) bedroeg 54,2%, 55,9% en 39,2% in respectievelijk de Hypericumgroep, de citalopramgroep en de placebogroep. Ook de resultaten van het aantal “responders” toonden bijgevolg een significante superioriteit van Hypericum Perforatum en citalopram aan ten opzichte van placebo (respectievelijk  $p=0,0026$  en  $p=0,0006$ ). Deze studie toonde dus aan dat het Hypericum Perforatumextract STW3-VI niet inferieur is aan citalopram, en dat beide behandelingen even effectief (en superieur ten opzichte van placebo) zijn in de behandeling van matige depressie (18).

Zoals eerder beschreven testte de **Hypericum Depression Trial Study Group (2002)** het effect van Sint-Janskruid en sertraline ten opzichte van placebo in de behandeling van ernstige depressie (vorige vergelijkingen met SSRI's waren telkens voor milde tot matige depressie). Deze studie toonde over het algemeen een lichte superioriteit aan van sertraline ten opzichte van Hypericum Perforatum,

hoewel opgemerkt dient te worden dat het doel van deze studie was om zowel sertraline als Sint-Janskruid te vergelijken met placebo, en niet met elkaar. Toch werden dus eerder gunstigere resultaten opgemerkt in de sertralinegroep in vergelijking met de Hypericum Perforatumgroep (15).

### 3.3.4 Bespreking van enkele belangrijke meta-analyses en overzichtsartikelen.

**Linde et al. (1996)** publiceerden een overzicht en meta-analyse van 23 gerandomiseerde klinische studies (met in totaal 1757 patiënten). 15 studies (met in totaal 1008 patiënten) vergeleken Sint-Janskruid met placebo, en 8 studies (met in totaal 749 patiënten) vergeleken dit kruid met de klassieke antidepressieve farmaca. Met uitzondering van 2 studies, varieerden zowel de behandelings- als de observatieperiode van 4 tot 8 weken.

De resultaten werden uitgedrukt in de hoeveelheid “treatment responders”. Deze toonden dat 22,3% van de placebogroep een positief effect ondervond van de behandeling, daar waar 55,1% van de Hypericum Perforatumgroep een positief effect kon waarnemen. Dit effect werd geëvalueerd aan de hand van de HAM-D vragenlijst (eerste keuze), de CGI (2<sup>de</sup> keuze), of nog een ander meetsysteem. Analyse van deze scores op verschillende tijdstippen na behandeling toonde een significant positief effect aan van Hypericum Perforatum ten opzichte van placebo. De gemiddelde score van de patiënten die extracten van Sint-Janskruid hadden ontvangen was immers 4,4 punten beter dan de patiënten die placebo ontvangen hadden. Wanneer Sint-Janskruid werd vergeleken met de klassieke antidepressiva, bleek het percentage “treatment responders” van de Hypericum Perforatumgroep ongeveer gelijk te zijn aan de groep die de klassieke antidepressiva toegediend kreeg: 63,9% “responders” in de Hypericum Perforatumgroep tegenover 58,5% in de groep van de klassieke antidepressiva. De scores op de HAM-D scorelijst bleken licht beter te zijn na behandeling met Sint-Janskruid in vergelijking met de groep die met de klassieke antidepressiva behandeld werd, maar dit effect werd statistisch niet significant bevonden (19).

**Kim et al. (1999)** publiceerden een meta-analyse omtrent de effectiviteit van Sint-Janskruid op basis van studies met strikt gedefinieerde depressiecriteria (voornamelijk volgens de DSM-criteria). Er werden 6 gerandomiseerde dubbelblinde studies (met in totaal 651 patiënten) gehanteerd, waarvan 2 studies (met in totaal 169 patiënten) Hypericum Perforatum vergeleken met placebo, en 4 studies (met in totaal 482 patiënten) met TCA (maprotiline, amitryptiline, imipramine). De totale dagelijkse dosis van het Sint-Janskruidextract varieerde tussen de verschillende studies van 200 tot 900 mg.

Wanneer de extracten van Sint-Janskruid vergeleken werden met placebo, toonden de resultaten dat er in beide groepen een verbetering waar te nemen was in de gemiddelde HAM-D score, waarvan het effect wat duidelijker was voor de Hypericumgroep dan voor de placebogroep. Bovendien was de proportie “responders” in de Hypericum Perforatumgroep (73,2%) significant hoger dan in de placebogroep (37,9%). Wanneer Sint-Janskruid vergeleken werd met TCA, kon voor beide groepen

een vergelijkbare verbetering in de gemiddelde HAM-D score geobserveerd worden. Ook de proportie “responders” was gelijkaardig in beide groepen: 64% in de Hypericumgroep en 66,4% in de TCA-groep. Ook hier werd besloten dat Sint-Janskruid effectiever is dan placebo en ongeveer even effectief als de TCA in de kortetermijnbehandeling van milde tot matige depressie (20).

**Linde et al. (2000)** evalueerden in een systematische meta-analyse 27 gerandomiseerde dubbelblinde studies, die in totaal 2291 patiënten omvatten. 17 studies (met in totaal 1168 patiënten) vergeleken de Sint-Janskruidextracten met placebo, en 10 studies (met in totaal 1123 patiënten) vergeleken met andere klassieke antidepressiva. Het effect van de behandeling werd telkens geëvalueerd aan de hand van vragenlijsten die depressieve symptomen beoordelen. De meeste studies duurden 4 tot 6 weken. De dagelijkse dosis van het extract varieerde tussen de verschillende studies van 350 mg tot 1800 mg. Het percentage “responders” bleek significant hoger te zijn voor de Hypericumgroep (56%) dan voor de placebogroep (25%). Wanneer het percentage “responders” vergeleken werd met de groep die behandeld werd met de klassieke antidepressiva, bleek dit evenwaardig te zijn aan het aandeel “responders” in de Hypericumgroep: 52% voor de klassieke antidepressiva tegenover 50% voor Hypericum Perforatum. Hieruit werd opnieuw geconcludeerd dat Sint-Janskruid superieur is ten opzichte van placebo en evenwaardig is aan de klassieke antidepressieve farmaca in de kortetermijnbehandeling van milde tot matige depressie (21).

**Linde et al. (2005)** publiceerden opnieuw een belangrijke review, waarbij men wou onderzoeken of de extracten van Hypericum Perforatum effectiever zijn dan placebo en/of dan de klassieke antidepressiva in de behandeling van depressieve stoornissen bij volwassenen. 37 studies (met in totaal 4925 patiënten) werden in dit overzichtsartikel inbegrepen, waarvan 26 studies (met in totaal 3320 patiënten) de extracten van Sint-Janskruid vergeleken met placebo, en 14 studies (met in totaal 2283 patiënten) de extracten vergeleken met de standaard antidepressiva. De ernst van de depressie van de patiënten werd in de meeste studies beschreven als mild tot matig. Van deze 37 studies werden er 28 uitgevoerd in Duitstalige landen (Duitsland, Oostenrijk, Zwitserland), terwijl er 9 werden uitgevoerd in andere landen (Verenigde Staten van Amerika, Verenigd Koninkrijk, Canada, Frankrijk, Denemarken, Zweden). Het merendeel van de patiënten werd verworven uit private praktijken. Slechts 2 studies rekruteerden hun patiënten uit psychiatrische afdelingen, en nog 2 andere studies haalden hun patiënten uit academische en/of gemeenschappelijke onderzoeksklinieken. Het meest frequent onderzochte extract was LI 160 (16 studies). Vroeger werd dit extract gestandaardiseerd op basis van het hypericinegehalte, daar waar heden ten dage het hyperforinegehalte (en de totale inhoud van het extract) belangrijker zijn om een preparaat te karakteriseren. Voor sommige oudere studies is het bijgevolg moeilijk om exacte doseringen van de dagelijkse dosissen te geven. Wel kan vermeld worden dat de dagelijkse dosissen varieerden van 240 mg tot 1800 mg tussen de verschillende studies.

De behandelingsperiode duurde 4 (10 studies), 6 (19 studies), 7 (1 studie), 8 (5 studies) of 12 weken (2 studies).

Al deze studies waren dus gerandomiseerd en dubbelblind, bevatten patiënten met depressieve stoornissen, vergeleken de Sint-Janskruidextracten met placebo en/of met de klassieke antidepressieve farmaca (fluoxetine, sertraline, imipramine, amitriptyline, maprotiline) en baseerden zich voor de klinische resultaten op vragen- en scorelijsten omtrent depressieve symptomen, waarvan de HAM-D de meest frequent gebruikte is (35 studies).

De resultaten van de 26 studies die de efficaciteit van de Sint-Janskruidextracten ten opzichte van placebo onderzochten waren behoorlijk heterogeen. Zo werden enkele belangrijke factoren van studies geassocieerd met significant kleinere behandelingseffecten: studies die patiënten met ernstigere depressie ( $p=0,026$ ) en/of hogere HAM-D scores ( $p=0,010$ ) onderzochten, meer recente studies ( $p=0,001$ ), studies die uitgevoerd werden in niet-Duitstalige landen ( $p=0,005$ ) en langer durende studies ( $p=0,005$ ). De resultaten van de 14 studies die de efficaciteit van de Sint-Janskruidextracten vergeleken met de klassieke antidepressieve farmaca toonden aan dat de proportie patiënten die baat had bij de behandeling gelijkaardig is tussen de groep die Hypericum Perforatumextracten kreeg en de groep die klassieke antidepressiva kreeg. Bovendien was er in de studies van de Duitstalige landen enige evidentie ( $p=0,033$ ) dat Sint-Janskruidextracten zelfs betere resultaten gaven dan de synthetische antidepressiva, daar waar in de andere studies de synthetische antidepressiva enigszins effectiever bleken.

De resultaten stemden dus overeen met de vorige grote studies: over het algemeen zouden de Hypericum Perforatumextracten de depressieve symptomen sterker doen verbeteren dan placebo, en zouden de extracten een gelijkaardige werkzaamheid hebben als de synthetische antidepressiva, bij volwassenen die lijden aan een milde tot matige depressieve stoornis. Bij een ernstige depressieve stoornis daarentegen zou het Sint-Janskruid geen significante voordelen hebben ten opzichte van placebo (22).

**Linde et al. (2008)** publiceerden nogmaals een gelijkaardig overzichtartikel, maar in deze review werden enkel studies inbegrepen die patiënten hadden die volgens de DSM-IV of de ICD-10 criteria voldeden aan de diagnose van depressieve stoornis (in de vorige versies van dit overzichtartikel was dit geen vereiste). Verder waren de inclusiecriteria dezelfde als in de vorige review. 29 studies (met in totaal 5489 patiënten) werden in dit overzichtartikel inbegrepen, waarvan 18 studies de extracten van het Sint-Janskruid vergeleken met placebo, en 17 studies de extracten vergeleken met de klassieke antidepressieve farmaca. Van deze 29 studies werden er 18 uitgevoerd in Duitstalige landen, 4 in de Verenigde Staten van Amerika, 2 in het Verenigd Koninkrijk, 1 in Brazilië, 1 in Canada, 1 in Denemarken, 1 in Frankrijk en 1 in Zweden. Het merendeel van de patiënten werd ook hier verworven uit private praktijken. Slechts 2 studies rekruteerden hun patiënten uit psychiatrische afdelingen, en nog 4 andere studies haalden hun patiënten uit academische en/of gemeenschappelijke

onderzoeksklinieken. Verschillende preparaten van Hypericum Perforatum werden bestudeerd in de verschillende studies. De dagelijkse dosissen varieerden eveneens van 240 mg tot 1800 mg, maar in de meeste studies werd 500 mg tot 1200 mg per dag gebruikt. De behandelingsperiode duurde 4 (1 studie), 6 (19 studies), 7 (1 studie), 8 (5 studies) of 12 weken (4 studies).

Bij het vergelijken van de Hypericum Perforatumextracten ten opzichte van placebo, bleek de Hypericumgroep significant meer “responders” voort te brengen dan de placebogroep. Ook de verbetering in HAM-D score gaf gelijkaardige bevindingen: op het einde van de behandeling bleek de Hypericumgroep gemiddeld 3,4 punten meer gedaald te zijn op de HAM-D scorelijst dan de placebogroep. Toch dient opgemerkt te worden dat de studieresultaten zeer heterogeen waren. De mate waarin de extracten van het kruid een positief effect hadden, bleek namelijk significant afhankelijk te zijn van het land waarin de studie werd uitgevoerd (Duitstalige landen toonden grotere effecten;  $p=0,002$ ), de precisie van de studies (preciezere studies toonden kleinere effecten aan;  $p=0,032$ ) en de ernst van de depressie (hogere oorspronkelijke waarden op de HAM-D vragenlijsten waren geassocieerd met minder effect;  $p=0,048$ ).

De resultaten van de studies die Hypericumextracten vergeleken met de klassieke antidepressiva bleken wel homogeen. “Responder rates” van TCA en SSRI's ten opzichte van Sint-Janskruid waren respectievelijk 1,02 en 1,00. De antidepressieve werking van Sint-Janskruid en de klassieke antidepressiva werd bijgevolg als evenwaardig beschouwd (23).

### **3.4 Bijwerkingen en interacties**

De bijwerkingen die mogelijk optreden bij de inname van klassieke antidepressiva zijn reeds gekend (5).

Voor de TCA werden frequent nevenwerkingen gerapporteerd. Als gevolg van de antihistaminerge werking ( $H_1$ -blokkade) ontstaat er sedatie, sufheid, hypertensie en gewichtstoename. De anti-adrenerge werking ( $\alpha_1$ -blokkade) veroorzaakt sufheid, orthostatische hypotensie en tachycardie. Droge mond, obstipatie, visus- en/of accommodatiestoornissen, mictiestoornissen, verergering van glaucoom, verwardheid en seksuele disfunctie kunnen het gevolg zijn van de anticholinerge werking (M-blokkade). Bovendien is er een verhoogd risico op intracardiale geleidingsstoornissen door het kinidine-achtig effect.

Bijwerkingen die frequent gerapporteerd worden onder het gebruik van SSRI's zijn: misselijkheid, diarree, maag/darmkrampen, anorexie/gewichtstoename, slapeloosheid, tremor, hoofdpijn, verlengde tijd tot ejaculatie en zelden agitatie.

Toegenomen eetlust, gewichtstoename, erectiele disfunctie, slapeloosheid, ernstige hypertensieve reacties met voedsel dat tyramine (vb kaas, rode wijn, haring, gist) of dopamine (vb brede bonen)

bevat en leverschade zijn mogelijke nevenwerkingen van de MAO-inhibitoren. Ze worden echter wegens hun slecht bijwerkingprofiel praktisch niet meer aangewend.

Hieronder volgt een beschrijving van de frequentst voorkomende bijwerkingen waarop in bepaalde studies de aandacht getrokken werd.

Zo lijkt volgens het overzichtsartikel van Di Carlo et al. (2001) Sint-Janskruid minder bijwerkingen te geven dan de klassieke antidepressiva en wordt het over het algemeen goed verdragen. De meerderheid van de bijwerkingen zouden immers van mineure aard zijn: nausea, hoofdpijn, diarree, duizeligheid, vermoeidheid, slaapstoornissen, droge mond en rusteloosheid (1).

Ook verhoogde **lichtsensitiviteit** komt nu en dan voor, maar doorgaans is deze reactie mild en tijdelijk. Hypericine zou de verantwoordelijke component zijn voor deze fotosensitisatie. Deze stof produceert immers zuurstofradicalen en andere instabiele intermediären, die bij blootstelling aan zonlicht verantwoordelijk kunnen zijn voor de ontwikkeling van fototoxische letsels op de huid zoals blaren en brandwonden. Deze fototoxiciteit wordt ook wel hypericisme genoemd. Brockmoller et al. (1997) gingen na hoeveel de minimale dosis UV-licht bedroeg die huiderythem kon veroorzaken. Men bekeek dit zowel voor als na de inname van 600 mg Sint-Janskruid (0.3% hypericine) 3 maal per dag (= 1800 mg: 2 maal de normale dagelijkse therapeutische dosis). Hieruit bleek (na 15 dagen behandeling) dat de tijd vereist voor het kunnen veroorzaken van een brandwonde significant daalde met 21%. Bij de normale dagelijkse dosis (900 mg) blijkt fotosensitisatie echter extreem zelden voor te komen (1/300 000) (1, 24).

In de gerandomiseerde, gecontroleerde studie van Shelton et al. (2001) bleek **hoofdpijn** als enige bijwerking significant ( $p=0,02$ ) frequenter voor te komen in de groep die behandeld werd met Sint-Janskruid (39/95; 40%) dan in de placebogroep (25/100; 25%). In deze studie werden eveneens abdominale ongemakken en insomnia vastgesteld als nevenwerkingen, maar deze werden statistisch niet significant bevonden (14).

In een studie van Woelk et al. (1994) werd bij gebruik van het Sint-Janskruidextract LI 160 bij 8 van de 3250 patiënten **angst** als bijwerking gerapporteerd. Verder werden in deze studie nog gastro-intestinale ongemakken, allergische reacties, vermoeidheid en rusteloosheid gerapporteerd. Ook in een studie van Schakau et al. (1996) werd het nevenverschijnsel angst waargenomen bij 5 van de 2404 patiënten, na inname van het STEI 300 extract (25).

Enkele geïsoleerde gevallen van **cardiovasculaire nevenwerkingen** (hypertensie, tachycardie) werden gerapporteerd. Toch konden Vorbach et al. (1997) geen significant verschil in bloeddruk of hartfrequentie waarnemen ten opzichte van placebo in een 6 weken durende studie waarbij bij 200 volwassenen 1800 mg per dag Sint-Janskruid toegediend werd. Ook Czekalla et al. (1997) konden in een studie met hoge dosissen Sint-Janskruid geen hartgeleidingsstoornissen vaststellen (26, 27).

**Gastro-intestinale bijwerkingen** zoals dyspepsie, anorexie, diarree, nausea en constipatie werden beschreven in de gecontroleerde studies van Schrader (2000) en Schrader et al. (1998). Woelk et al.

(1994) konden eveneens gastro-intestinale ongemakken observeren bij 18 van de 3250 patiënten van hun studie. Ook de Hypericum Depression Trial Study Group (2002) rapporteerde enkele gevallen van diarree en nausea in de Sint-Janskruidgroep, maar het verschil met de placebogroep werd statistisch niet significant bevonden:  $p=0,78$  voor nausea en  $p=0,81$  voor diarree. Voor de sertralinegroep (=SSRI) daarentegen waren deze bijwerkingen wel statistisch significant in vergelijking met de placebogroep:  $p=0,02$  voor nausea en  $p=0,003$  voor diarree (15, 17, 25).

**Genito-urinaire nevenverschijnselen** werden eveneens gerapporteerd. Zo stelde de Hypericum Depression Trial Study Group (2002) vast dat bij 25% van de patiënten die behandeld werden met 900 mg tot 1500 mg per dag Sint-Janskruid gedurende 8 weken anorgasmie gerapporteerd werd, in vergelijking met 16% voor de groep die placebo kreeg en 32% voor de groep die behandeld werd met sertraline (=SSRI). Anorgasmie kwam in deze studie dus significant meer voor bij zowel de Sint-Janskruidgroep ( $p=0,04$ ) als de sertralinegroep ( $p=0,002$ ) in vergelijking met de placebogroep. Bovendien rapporteerde 27% van de patiënten die behandeld werd met Sint-Janskruid frequent te moeten urineren, in vergelijking met 11% voor de placebogroep en 21% in de sertralinegroep. Ook de bijwerking frequent urineren kwam bijgevolg significant meer voor bij de Sint-Janskruidgroep dan bij de placebogroep ( $p=0,003$ ). Voor de sertralinegroep werd het verschil net niet significant bevonden ( $p=0,06$ ). Verder kwamen geïsoleerde gevallen voor van seksuele dysfunctie en gedaald libido (15).

In een belangrijk systematisch overzichtsartikel van Knüppel et al. (2004) werd nagegaan in welke mate Sint-Janskruid goed verdragen werd (en hoe frequent bijwerkingen nu eigenlijk voorkwamen) (28).

24 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies wezen op willekeurige wijze 1334 patiënten toe aan een behandeling met Hypericumextracten en 1292 patiënten aan placebo. Het aantal patiënten dat de behandeling stopzette als gevolg van bijwerkingen bedroeg 8 (0,6%) in de Hypericumgroep en 15 (1,2%) in de placebogroep (p-waarde niet gegeven). Bij 7 studies die de Hypericumextracten vergeleken met de oudere TCA, stopten respectievelijk 14 (2,3%) van de 615 en 52 (8,4%) van de 616 patiënten de behandeling als gevolg van nevenwerkingen, wat suggereert dat Sint-Janskruid minder bijwerkingen geeft dan de TCA (p-waarde niet gegeven). 6 andere studies vergeleken de Hypericumextracten met SSRI's, waarbij het percentage patiënten die de behandeling stopzette wegens bijwerkingen een beetje lager was dan bij de patiënten die behandeld werden met SSRI's, maar dit verschil werd statistisch niet significant bevonden (p-waarde niet gegeven).

Verder bedroeg het percentage patiënten dat de behandeling met Sint-Janskruid moest stopzetten wegens bijwerkingen in 17 observationele studies (met in totaal 35 562 patiënten) 0% tot 5,7%. Hierbij werden bovendien nooit ernstige bijwerkingen gerapporteerd.

Ten slotte werden nog 121 "case-reports" geïdentificeerd, waarvan er 31 geïdentificeerd werden als interacties, 26 als mogelijke interacties, 24 als bijwerkingen die mogelijk gerelateerd zijn aan een



interactie, 26 als bijwerkingen, en 14 als onduidelijk. Dit suggereert bijgevolg dat de meest relevante bijwerkingen van Sint-Janskruid de interacties met een groot aantal geneesmiddelen zijn.

Uit dit overzichtsartikel werd bijgevolg geconcludeerd dat Hypericumextracten doorgaans goed verdragen worden en veilig zijn, wanneer ze ingenomen worden onder controle van een arts die zich bewust is van de mogelijke relevante bijwerkingen en vooral interacties.

De meest relevante risico's geassocieerd aan het gebruik van Sint-Janskruid blijken dus interacties met andere drugs te zijn. Door het toenemende gebruik van kruiden als geneesmiddel wereldwijd, worden steeds meer patiënten onder conventionele medicijnen blootgesteld aan kruidenmiddelen. Het is dus belangrijk om geneesmiddelen en medicijnen, die mogelijk op één of andere wijze interageren met deze kruiden, te identificeren. Veel patiënten denken immers dat het gebruik van kruidenmiddelen veilig is, daar het natuurlijke producten zijn.

Deze interacties zouden enerzijds (grotendeels) te wijten zijn aan de inductie van het iso-enzym CYP3A4, dewelke waarschijnlijk het belangrijkste hepatische enzym van de CYP450 familie is, en betrokken is bij de metabolisatie van meer dan 50% van de farmaceutische substanties. Sint-Janskruid (in het bijzonder hyperforine) bindt en activeert immers de humane pregnane X receptor (PXR, een steroid-/thyroïd-hormoonreceptor die dienst doet als regulator van de CYP3A4-transcriptie), waardoor de expressie van dit CYP3A4 in de hepatocyten geïnduceerd wordt. Er wordt verondersteld dat het Sint-Janskruid met nog veel meer andere drugs interageert dan tot nu toe gerapporteerd werd. Het gebruik van Sint-Janskruid samen met een geneesmiddel dat normaliter door CYP3A4 geëlimineerd wordt, zou een versnelde afbraak van dit geneesmiddel kunnen geven, met een verminderde werking tot gevolg (1, 4).

Anderzijds kunnen interacties te wijten zijn aan de inductie van het P-glycoproteïne (P-gp), dewelke eveneens verantwoordelijk is voor een verhoogde excretie van drugs uit het organisme. Dit ATP-afhankelijk transporteiwit is gelokaliseerd in de lever, de nieren en verschillende andere plaatsen in het lichaam. Bovendien vormt het een deel van de biochemische barrière van de intestinale mucosa (1, 28).

Hieronder volgen enkele belangrijke interacties die gerapporteerd werden in een systematisch overzichtsartikel van Hammerness et al. (2003) (29).

Breidenbach et al. (2000) konden bij 30 patiënten met een getransplanteerde nier, die Sint-Janskruid namen, een significante daling van de plasmaspiegels van **cyclosporine** (= immunosuppressivum) aantonen. Deze spiegels stegen opnieuw na het stopzetten van de behandeling met Sint-Janskruid.

In de studie van Sugimoto et al. (2001) bleek de concentratie **simvastatine** (= hypolipemiërend middel: statine) en zijn metaboliet (maar niet pravastatine) significant lager te zijn bij samengaand gebruik van Sint-Janskruid.

Reducties in de plasmaconcentraties van **midazolam** (= benzodiazepine) werden gerapporteerd in de studie van Smith et al. (2001), evenals reducties in de plasmaconcentraties van **nifedipine** (= antihypertensivum: dihydropyridine).

Een significant gestegen klaring van **nevirapine** (= antiviraal middel: niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer) werd gevonden in de studie van de Maat et al. (2001) bij 5 HIV-positieve patiënten die behandeld werden met Sint-Janskruid. Piscitelli et al. (2001) toonden een significante daling van de plasmaspiegels van **indinavir** (= antiviraal middel: protease-inhibitor) aan bij samengaan gebruik van Sint-Janskruid.

Johne et al. (1999) onderzochten de interactie tussen Sint-Janskruidextracten en **digoxine** (= middel bij hartfalen). Patiënten kregen gedurende 10 dagen digoxine in combinatie met placebo (n=12) of digoxine in combinatie met een Sint-Janskruidextract (n=13). In vergelijking met placebo, deed het gebruik van Sint-Janskruidextracten de plasmaspiegels van digoxine significant dalen met 25%.

Maurer et al. (1999) konden aantonen dat de **fenprocoumon**spiegel (= antitrombotisch middel: vitamine K-antagonist) in het plasma, na een eenmalige dosis van 12 mg, significant lager was bij patiënten die reeds 11 dagen behandeld werden met Sint-Janskruid in vergelijking met de patiënten die placebo kregen.

Over het samen toedienen van Sint-Janskruid en de **orale contraceptieve pil** bestaat heel wat controverse. Pfrunder et al. (2003) observeerden een daling van de plasmaconcentratie van ketodesogestrel, daar waar de plasmaconcentratie van ethinyloestradiol onveranderd bleef. Bovendien werd een hoger risico op doorbraakbloedingen vastgesteld: significant meer patiënten van de 2 Sint-Janskruidgroepen (76% en 88%) dan van de placebogroep (35%) rapporteerden immers doorbraakbloedingen (30).

In de studie van Hall et al. (2003) kregen 12 gezonde vrouwen gedurende 3 cycli van 28 dagen de orale contraceptieve pil (Ortho-Novum 1/35) toegediend. Tijdens de 2<sup>de</sup> en de 3<sup>de</sup> cyclus kregen zij daarbovenop 3 maal per dag 300 mg Sint-Janskruid toegediend. De resultaten toonden aan dat samengaan gebruik van Sint-Janskruid met de orale contraceptieve pil significant geassocieerd is met een gestegen klaring van norethindrone (p=0,042) en een gedaald halfleven van ethinyloestradiol (p=0,023). Bovendien kwamen doorbraakbloedingen bij 7 van de 12 vrouwen voor, daar waar dit in de controlegroep (die geen Sint-Janskruid toegediend kregen) slechts bij 2 van de 12 vrouwen voorkwam (31).

Fogle et al. (2006) bestudeerden of Sint-Janskruid mogelijk interfereert met de anti-androgene effecten van de contraceptieve pil. 15 vrouwen tussen 18 en 35 jaar met een normale BMI en zonder contra-indicaties voor het nemen van de pil werden gedurende 2 cycli van telkens 28 dagen toegewezen aan de orale contraceptieve pil (Loestrin 1/20) in combinatie met placebo. De 2 volgende cycli werd placebo vervangen door Sint-Janskruid 3 maal 300 mg per dag (0,3% hypericine en 3,8% hyperforine). De resultaten konden geen significant verschil in hormoonspiegels aantonen, hoewel er

met Sint-Janskruid een lichte daling van de concentraties (vrij) testosteron en een lichte stijging van de concentraties SHBG (Sex Hormone Binding Globuline) kon vastgesteld worden (32).

Een andere belangrijke interactie is het “serotoninesyndroom”: Lantz et al. (1999) konden bij 5 patiënten symptomen passend bij een centraal serotonerg syndroom vaststellen wanneer Hypericumextracten en **SSRI's** (= antidepressiva) samen gebruikt werden. Zij verhogen immers allebei de concentratie serotonine in de synaptische spleet. Bij deze medische urgentie wordt er een combinatie van hyperthermie, extrapyramidale symptomen (spier rigiditeit, tremoren,...), autonome functiestoornissen (tachycardie, tachypnoe, transpireren, bloeddrukschommelingen,...) en bewustzijnsstoornissen (somnolentie tot coma, agitatie tot delirant beeld, psychotische symptomen, insulden,...) gezien (33).

## **4. DISCUSSIE**

### **4.1 Actieve ingrediënten**

Zoals weergegeven in tabel 1 bezit Sint-Janskruid een grote variëteit aan actieve bestanddelen. Hiervan zou hyperforine de belangrijkste zijn. Laakmann et al. (1998) suggereerden op basis van studies met Sint-Janskruidextracten met verschillende concentraties hyperforine dat het antidepressieve effect van Sint-Janskruid correleert met de hyperforineconcentratie. Bovendien is hyperforine het enige bestanddeel van *Hypericum Perforatum* dat aangetoond kon worden in de hersenen na de toediening van alcoholische extracten bij knaagdieren. Toch lijkt ook de aanwezigheid van andere ingrediënten zoals flavonolderivaten en naphthodianthrones noodzakelijk te zijn voor een goede antidepressieve werking (4).

De plasmaconcentraties van hypericine waren slechts een tiende van die van hyperforine. Er is daarenboven geen enkele evidentie dat hypericine de bloed-hersen-barrière zou kunnen passeren om zo het centrale zenuwstelsel te bereiken. Butterweck (2003) kon een betere biologische beschikbaarheid van hypericine aantonen in de aanwezigheid van flavonoïden en/of procyanidines, maar verdere onderzoeken zijn nodig om de relevantie van deze bevindingen na te gaan (2, 4).

Schulz et al. (2005) konden significante concentraties van flavonoïdmetabolieten aantonen in het plasma na de inname van een Sint-Janskruidproduct. Toch zijn tot op heden geen in vivo gegevens beschikbaar omtrent de biologische beschikbaarheid van flavonoïdderivaten in het centrale zenuwstelsel, hoewel Juergenliemk et al. (2003) en Gutmann et al. (2002) wel reeds een mogelijke penetratie door de bloed-hersen-barrière konden aantonen voor 2 flavonoïden (4).

Er zijn bijgevolg nog vele onbeantwoorde vragen over de rol van de verschillende componenten van Sint-Janskruidextracten.

### **4.2 Werkingsmechanisme**

Veruit het belangrijkste mechanisme dat zou bijdragen tot de antidepressieve werking van Sint-Janskruid is de inhibitie van de synaptosomale heropname van de monoamines serotonine, noradrenaline, dopamine, glutamaat en GABA. Sint-Janskruid (en in het bijzonder hyperforine) zou dit effect op een indirecte manier uitvoeren, waardoor de heropname van de verschillende neurotransmitters op een niet-selectieve manier geïnhibeerd wordt, en dit voor alle neurotransmitters in ongeveer dezelfde mate. De klassieke antidepressieve farmaca daarentegen fungeren als directe competitieve inhibitoren van bepaalde neurotransmittertransporters (1, 4, 8).

MAO-inhibitie lijkt een minder belangrijke rol te spelen dan men vroeger dacht. Cott (1997) en Müller et al. (1997) besloten dat de antidepressieve werking niet kon uitgelegd worden in termen van MAO-

inhibitie. De eerder positieve bevindingen van Suzuki et al. (1984), Demisch et al. (1989) en Sparenberg et al. (1993) werden dus verworpen (2).

Recent werd door Wang et al. (2010) nog een ander mechanisme besproken dat mogelijk bijdraagt tot het antidepressieve effect. Hypericine zou namelijk de uitwaartse kaliumstromen van neuronen kunnen afremmen, met een verlengde duur van de actiepotentiaal en bijgevolg een toegenomen synaptische efficiëntie tot gevolg.(7)

Toch dient opgemerkt te worden dat de precieze werking van het kruid nog niet volledig begrepen is.

### **4.3 Werkzaamheid**

Er bestaat enige evidentie dat Sint-Janskruid bruikbaar zou zijn bij patiënten met depressieve stoornissen: de efficaciteit van *Hypericum Perforatum*extracten lijkt doorgaans beter te zijn dan placebo, en gelijkaardig te zijn aan de klassieke antidepressieve farmaca bij de behandeling van volwassenen met milde tot matige depressie. Toch konden enkele meer recente en grotere studies, die enkel patiënten met een ernstige depressie rekruteerden, slechts beperkte voordelen van *Hypericum Perforatum*extracten ten opzichte van placebo aantonen (14, 15).

Er dient opgemerkt te worden dat de oudere studies, zoals deze gebruikt voor de meta-analyse van Linde et al. (1996), zeer heterogeen zijn wat betreft methodologie. Zo wordt een enorme variëteit aan patiënten bestudeerd, die gerekruteerd worden uit allerlei verschillende diensten (patiënten werden niet enkel gerekruteerd door psychiaters, maar ook door huisartsen, internisten, gynaecologen, ...). Ook de classificatie van de ernst van depressie was vaak niet uniform, en in sommige studies zelfs zeer vaag. Bovendien varieerden de dagelijkse dosissen van de extracten en de verhouding tussen de verschillende bestanddelen sterk in de verschillende studies. Daarbovenop werden de preparaten vroeger gestandaardiseerd op basis van hypericine, daar waar men nu weet dat hyperforine het belangrijkste bestanddeel is dat bijdraagt tot het antidepressieve effect. Wegens het grote aantal bronnen van variatie tussen de verschillende studies en het relatief kleine aantal studies, is het moeilijk om de evidentie van de werkzaamheid van Sint-Janskruid te interpreteren (ondanks de eerder gunstige resultaten). Verder onderzoek is bijgevolg nodig (19).

De meta-analyse van Kim et al. (1999) toonde minder overtuigende resultaten voor Sint-Janskruid dan de vorige meta-analyse: *Hypericum Perforatum*extracten bleken ongeveer 1,5 keer effectiever te zijn dan placebo, in de plaats van bijna 3 keer zo effectief als placebo volgens Linde et al. (1996). Bovendien bezat deze meta-analyse een meer homogene groep van patiënten: sommige studies van de vorige meta-analyse gebruikten immers enkel subjectieve methoden om de diagnose van depressie te stellen (vb. klinische observatie), of ze gebruikten oudere diagnostische criteria (ICD-9 of DSM-III). De waarde van deze meta-analyse stijgt bijgevolg, ondanks het gebruik van minder studies, door de strengere selectiecriteria. Toch blijft nog enige kritiek bestaan op de bestaande studies. Zo werd geen rekening gehouden met factoren zoals: gemiddelde duur van de depressieve episode, familiale

voorgeschiedenis van affectieve stoornissen, vroeger doorgemaakte depressieve episoden, exclusie van bipolaire stoornissen,... Daarenboven werd niet vermeld wie de evaluaties volbracht, en werd er vaak geen structurele benadering van de diagnose beschreven, waardoor niet uit te sluiten valt dat deze evaluaties op een behoorlijk variabele en subjectieve manier gebeurden (20).

Volgens Linde et al. (2005) zijn de nogal heterogene bevindingen wat betreft de efficaciteit van Sint-Janskruid ten opzichte van placebo te wijten aan verschillende factoren: ernst van de depressie (hoe ernstiger, hoe kleiner het behandelingseffect van *Hypericum Perforatum*), jaar waarin de studies gedaan werden (recentere studies zijn eveneens geassocieerd met kleinere behandelingseffecten), plaats van de studies (studies die uitgevoerd werden in niet-Duitstalige landen bleken namelijk kleinere behandelingseffecten te tonen) en duur van de studies (hoe langer de studies duurden, hoe kleiner de behandelingseffecten) (22).

Hoewel Sint-Janskruid zijn nut en werkzaamheid in de behandeling van milde tot matige depressie reeds verschillende malen bewezen heeft in verschillende studies, kon tot op heden nog geen significant voordeel aangetoond worden ten opzichte van placebo in de behandeling van ernstige depressie. Bovendien lijken recentere, preciezere en meer grootschalige (en dus betere) studies minder gunstige resultaten te geven dan de oudere en kleinere studies (ook bij milde tot matige depressie). Tot op heden waren de meeste studies daarenboven van korte duur (4 tot maximum 8 weken), waardoor deze bijgevolg niet voldoende gegevens hebben om Sint-Janskruidextracten te kunnen aanbevelen bij de meer ernstige vormen van depressie (23).

Het lijkt bijgevolg wenselijk om wereldwijd verder onderzoek te verrichten door middel van gerandomiseerde, dubbelblinde studies met grotere patiëntenpopulaties, met een langere studieduur, met preciezere diagnostische criteria, en met gestandaardiseerde preparaten en dosissen, en dit zowel ten opzichte van placebo als ten opzichte van de klassieke antidepressieve farmaca.

#### **4.4 Bijwerkingen en interacties**

De beschikbare literatuur suggereert dat *Hypericum Perforatum*extracten doorgaans beter verdragen worden dan de klassieke antidepressieve farmaca. De meerderheid van de gerapporteerde bijwerkingen zijn dan ook van mineure aard: verhoogde lichtsensitiviteit, hoofdpijn, angst, nausea, diarree, allergie, duizeligheid, droge mond, vermoeidheid, slaapstoornissen, rusteloosheid,...(1).

De meest relevante risico's geassocieerd aan het gebruik van Sint-Janskruid blijken interacties met andere geneesmiddelen te zijn, en dit voornamelijk via de inductie van het iso-enzym CYP3A4 en het transporteiwit P-glycoproteïne (1, 28).

Het gebruik van Sint-Janskruid dient dan ook vermeden te worden, of met grote voorzichtigheid gebruikt te worden, in volgende omstandigheden: gekende allergie voor het kruid of één van de componenten, HIV-positieve patiënten onder behandeling met protease-inhibitoren of non-nucleoside reverse transcriptaseremmers (wegens gedocumenteerde dalingen in de plasmaconcentraties),

transplantpatiënten onder ciclosporinebehandeling (wegens significante reducties in de plasmaconcentraties van ciclosporine met mogelijke transplantrejectie tot gevolg), vrouwen die de orale contraceptieve pil nemen als anticonceptie (wegens enkele geïsoleerde gevallen van ongewilde zwangerschappen), patiënten onder warfarine (wegens enkele gerapporteerde gevallen van verminderde efficaciteit), patiënten die gelijktijdig SSRI's of kruidenmiddelen met dezelfde eigenschappen innemen (wegens de kans op een centraal serotonine-syndroom), patiënten met een voorgeschiedenis van (hypo)manie (wegens enkele geïsoleerde gevallen van manische episodes), patiënten onder digoxine (wegens aangetoonde reducties in de plasmaconcentraties), en patiënten met een gevoelige huid of onder fotosensitiserende medicatie (wegens het risico op fotosensitiviteit) (29).

Verder is het belangrijk op te merken dat ongecontroleerd gebruik van Sint-Janskruid problematisch kan zijn, daar er serieuze interacties kunnen optreden met een aantal frequent voorgeschreven medicijnen.

Samengevat kan dus gesteld worden dat dit kruid over het algemeen goed verdragen wordt (mineure bijwerkingen), maar dat gebruik ervan toch ook niet zonder gevaar is, daar er enorm veel interacties kunnen optreden.

## 5. CONCLUSIE

Heden ten dage is depressie een frequent voorkomende aandoening met een prevalentie over de volledige levensduur van ongeveer 15%. Vele factoren kunnen een rol spelen in het ontstaansmechanisme hiervan en verschillende antidepressiva, die hun effect reeds bewezen hebben, kunnen aangewend worden. Deze kunnen echter bijwerkingen veroorzaken, en bovendien hebben sommige een hoge kostprijs. Bijkomende behandelingsmogelijkheden met een goede werkzaamheid, weinig risico's en matige kosten zijn dus welkom.

Extracten van de *Hypericum Perforatum* plant (Sint-Janskruid genoemd), een lid van de Hypericaceae-familie, worden reeds lang gebruikt voor een reeks van indicaties, waaronder onder andere de depressieve stoornis.

Uit klinische studies is gebleken dat het antidepressieve effect van Sint-Janskruid voornamelijk afhankelijk is van de hyperforineconcentratie van het extract. Desalniettemin is de aanwezigheid van andere ingrediënten, zoals flavonoïden en naphthodianthrones, noodzakelijk voor een optimale antidepressieve activiteit van het extract.

Sint-Janskruid heeft een duidelijk inhiberend effect op de neuronale heropname van niet alleen serotonine en noradrenaline, maar ook van dopamine, GABA en L-glutamaat. Geen enkel antidepressivum vertoont zo'n breed inhiberend spectrum. Het kruid werkt immers, in tegenstelling tot de klassieke antidepressiva, op een indirecte en niet-selectieve manier, waardoor het ongeveer in dezelfde mate op al deze neurotransmitters inwerkt.

Het kruid zou volgens verschillende studies significant betere resultaten geven dan placebo bij de behandeling van milde tot matige depressieve stoornissen, en het zou op zijn minst even effectief zijn als de TCA's en de SSRI's. Voor ernstige depressies kon over het algemeen nog geen significant verschil aangetoond worden tussen extracten van *Hypericum Perforatum* en placebo. Toch lijken recentere (en betere) studies de efficaciteit van Sint-Janskruid, zelfs bij milde tot matige depressie, steeds meer in vraag te stellen. Grootschaligere en preciezere studies zijn bijgevolg noodzakelijk.

Over het algemeen wordt Sint-Janskruid goed verdragen. Bijwerkingen zijn meestal van mineure aard. Er zijn echter wel veel interacties beschreven met andere geneesmiddelen, en dit voornamelijk door de activatie van het CYP3A4 en het P-glycoproteïne, waardoor de afbraak of eliminatie van verschillende farmaca verhoogd wordt. Deze interacties vormen dan ook de meest relevante risico's verbonden aan het gebruik van *Hypericum Perforatum*, waardoor de inname ervan toch niet altijd zonder gevaar is.



## 6. REFERENTIES

1. Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E, Izzo AA. St John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci*. [Review]. 2001 Jun;22(6):292-7.
2. Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression : what is known? *CNS Drugs*. [Review]. 2003;17(8):539-62.
3. [http://www.bcfi.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=/nindex/ggr/Stof/In\\_H.cfm](http://www.bcfi.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=/nindex/ggr/Stof/In_H.cfm).
4. Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M. Hypericum perforatum: a 'modern' herbal antidepressant: pharmacokinetics of active ingredients. *Clin Pharmacokinet*. [Review]. 2006;45(5):449-68.
5. Hengeveld M.W. vBAJLM. *Leerboek Psychiatrie*. Utrecht: de Tijdstroom; 2010.
6. 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*. [Randomized Controlled Trial]. 2002 Aug;159(8):1361-6.
7. Wang Y, Shi X, Qi Z. Hypericin prolongs action potential duration in hippocampal neurons by acting on K<sup>+</sup> channels. *Br J Pharmacol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Apr;159(7):1402-7.
8. Leuner K, Kazanski V, Muller M, Essin K, Henke B, Gollasch M, et al. Hyperforin--a key constituent of St. John's wort specifically activates TRPC6 channels. *Faseb J*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Dec;21(14):4101-11.
9. 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*. [Randomized Controlled Trial]. 1998 Jun;31 Suppl 1:54-9.
10. 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*. [Randomized Controlled Trial]. 1999 Dec 11;319(7224):1534-8.
11. 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*. [Randomized Controlled Trial]. 2001 May;34(3):96-103.
12. Bjerkenstedt L, Edman GV, Alken RG, Mannel M. Hypericum extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression: a randomized, placebo-controlled multi-center study in outpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. [Randomized Controlled Trial]. 2005 Feb;255(1):40-7.
13. Kasper S, Anghelescu IG, Szegedi A, Dienel A, Kieser M. Superior efficacy of St John's wort extract WS 5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial [ISRCTN77277298]. *BMC Med*. [Randomized Controlled Trial]. 2006;4:14.
14. 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*. [Randomized Controlled Trial]. 2001 Apr 18;285(15):1978-86.
15. Effect of Hypericum perforatum (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Jama*. [Randomized Controlled Trial]. 2002 Apr 10;287(14):1807-14.

16. Woelk H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *Bmj*. [Randomized Controlled Trial]. 2000 Sep 2;321(7260):536-9.
17. Schrader E. Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Int Clin Psychopharmacol*. [Randomized Controlled Trial]. 2000 Mar;15(2):61-8.
18. Gastpar M, Singer A, Zeller K. Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry*. [Randomized Controlled Trial]. 2006 Mar;39(2):66-75.
19. 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*. [Meta-Analysis]. 1996 Aug 3;313(7052):253-8.
20. Kim HL, Streltzer J, Goebert D. St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *J Nerv Ment Dis*. [Meta-Analysis]. 1999 Sep;187(9):532-8.
21. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. [Review]. 2000(2):CD000448.
22. Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. [Review]. 2005(2):CD000448.
23. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. [Review]. 2008(4):CD000448.
24. Brockmoller J, Reum T, Bauer S, Kerb R, Hubner WD, Roots I. Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry*. [Randomized Controlled Trial]. 1997 Sep;30 Suppl 2:94-101.
25. Woelk H, Burkard G, Grunwald J. Benefits and risks of the hypericum extract LI 160: drug monitoring study with 3250 patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. [Clinical Trial]. 1994 Oct;7 Suppl 1:S34-8.
26. 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*. [Randomized Controlled Trial]. 1997 Sep;30 Suppl 2:81-5.
27. Czekalla J, Gastpar M, Hubner WD, Jager D. The effect of hypericum extract on cardiac conduction as seen in the electrocardiogram compared to that of imipramine. *Pharmacopsychiatry*. [Randomized Controlled Trial]. 1997 Sep;30 Suppl 2:86-8.
28. Knuppel L, Linde K. Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. [Review]. 2004 Nov;65(11):1470-9.
29. Hammerness P, Basch E, Ulbricht C, Barrette EP, Foppa I, Basch S, et al. St John's wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics*. [Review]. 2003 Jul-Aug;44(4):271-82.
30. Pfrunder A, Schiesser M, Gerber S, Haschke M, Bitzer J, Drewe J. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. [Randomized Controlled Trial]. 2003 Dec;56(6):683-90.

31. Hall SD, Wang Z, Huang SM, Hamman MA, Vasavada N, Adigun AQ, et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther.* [Clinical Trial]. 2003 Dec;74(6):525-35.
32. Fogle RH, Murphy PA, Westhoff CL, Stanczyk FZ. Does St. John's wort interfere with the antiandrogenic effect of oral contraceptive pills? *Contraception.* [Controlled Clinical Trial]. 2006 Sep;74(3):245-8.
33. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* [Case Reports]. 1999 Spring;12(1):7-10.