

Publisert: 13.3.2000

## Bruk av johannesurtpreparater ved behandling med antidepressiva eller andre legemidler

### Spørsmål

SLK har advart mot samtidig bruk av johannesurt og legemidler, men er det nødvendig med en utvaskingsperiode når pasienter som bruker johannesurt går over til å bruke et registrert antidepressivum?

### Svar

Johannesurtekstrakter har i flere studier vist å være mer effektive enn placebo i behandling av mild til moderat depresjon (1). Ekstraktene inneholder mange forskjellige substanser med biologisk aktivitet. De viser en viss MAO-hemmende effekt som er mindre enn av de registrerte MAO-hemmerne. MAO-hemming bidrar trolig ikke vesentlig til den antidepressive effekten av johannesurtekstrakter (1). Ekstraktene standardiseres gjerne basert på innholdet av substansen hypericin, fordi man tidligere antok at hypericin var den viktigste aktive substansen (1). Hypericin viser ingen affinitet for monoaminoksydase i in vitro forsøk (1,2). Reopptakshemming av monoaminer er nylig foreslått som hovedmekanisme for effekten av ekstraktene, og hyperforin er trolig den viktigste substansen med denne egenskapen (3).

Norske og svenske myndigheter har nylig gått ut med advarsler om interaksjoner ved samtidig bruk av johannesurtpreparater og legemidler. På Läkemedelsverkets internettsider finner man en god oversikt over blant annet farmakodynamiske og farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner (4-8). Det synes som om substanser i johannesurtpreparater kan indusere ulike isoenzymer av cytokrom P450 systemet (CYP 1A2, 2C9, 2C19 og 3A4) og kanskje transportproteinene p-glykoprotein. Dette kan føre til redusert effekt av enkelte legemidler (8). Ved seponering av johannesurt vil serumverdiene av medikamentene øke ettersom induksjonseffekten avtar. Induksjonseffekter forsvinner normalt i løpet av to til fire uker etter seponering av en induserende agens (9).

Serotonergt syndrom, et klinisk bilde som oppstår ved overdreven økning av den serotonerge transmisjonen i det sentrale nervesystemet (10), er blitt beskrevet ved bruk av johannesurtpreparater. I litteraturen er det rapportert fem tilfeller av serotonergt syndrom ved samtidig bruk med medikamenter som hemmer reopptaket av serotonin (sertralin i fire tilfeller og nefazodon i ett tilfelle) (8,11). Alle disse rapportene gjaldt eldre pasienter (64 - 84 år). Videre fant vi en rapport i WHO's bivirkningsdatabase som beskrev en yngre pasient (35 år) som brukte johannesurt samtidig med klomipramin (12). Serotonergt syndrom er en sjelden bivirkning som hovedsakelig assosieres med kombinasjoner av legemidler som øker det intrasynaptiske/ekstracellulære serotoninnivået via forskjellige mekanismer (13,14). De fleste uttalte tilfeller av serotonergt syndrom involverer et MAO-hemmende medikament (14). Siden johannesurtekstrakter tilskrives både monoaminoksydasehemmende, og monoaminreopptakshemmende egenskaper, anses en viss utvaskingsperiode som tilrådelig ved overgang til vanlige antidepressiva.

Humane farmakokinetiske data mangler for de fleste substansene i johannesurtekstrakter, men det foreligger data for substansene hypericin (H) og pseudohypericin (PH) (15). Elimineringen av substansene følger ikke førsteordenskinetikk, og de terminale halveringstidene var cirka 40 og 20 timer for henholdsvis H og PH. Vi antar imidlertid at H ikke spiller noen vesentlig rolle ved serotonergt syndromliknende reaksjoner, og det er uklart om H spiller en rolle ved andre typer legemiddelinteraksjoner. Mangelen på data gjør det vanskelig å anbefale en velbegrunnet utvaskingsperiode ved overgang til vanlige antidepressiva. Dersom hurtig behandling ikke anses som nødvendig, foreslår vi en utvaskingsperiode på cirka to uker. Dette er med få unntak den lengste anbefalte utvaskingsperioden ved bytte av antidepressivum (16).

### Konklusjon

Johannesurtekstrakter skal generelt ikke brukes sammen med legemidler, og bør derfor seponeres ved oppstart av annen medikamentell behandling. Johannesurt kan redusere effekten av legemidler som metaboliseres via CYP 1A2, 2C9, 2C19, eller 3A4, eller som er substrat for p-glykoprotein. Når pasienter skal behandles med antidepressiva anbefales arbitrært en utvaskingsperiode på to uker.

### Referanser

1. Gaster B, Holroyd J. St John's Wort for depression. Arch Intern Med 2000; (160): 152-6.
2. Cott JM. In vitro receptor binding and enzyme inhibition by Hypericum perforatum extract. Abstract.

Pharmacopsychiatry 1997; 30 (suppl 2): 108-12.

3. Singer A, Wonnemann M, Muller WE. Hyperforin, a major antidepressant constituent of St. John's Wort, inhibits serotonin uptake by elevating free intracellular Na<sup>+</sup>. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290 (3): 1363-8.

4. <http://www.mpa.se/naturlakemedel/mono/johanort1.html>

5. <http://www.mpa.se/naturlakemedel/mono/johanort2.html>

6. <http://www.mpa.se/biverkningar/biv98/pkwaran.html>

7. <http://www.mpa.se/biverkningar/biv99/johannesort.html>

8. <http://www.mpa.se/observanda/obs99/johannesort.html>

9. Hansten PD, Horn JR. Drug Interactions Analysis and Management 1997: 499-517.

10. Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991; 148: 705-713.

11. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. Johns wort and antidepressant drug interactions in the elderly. J Geriatr Psychiatry Neurol 1999;12:7-10.

12. WHO's biverkningsdatabase 2.2.2000.

13. RELIS database 1999; sp.nr. 1160, RELIS Vest.

14. Gillman PK. Serotonin syndrome: history and risk. Fundam Clin Pharmacol 1998; 12: 482-91.

15. Kerb R, Brockmoller J, Staffeldt B, Ploch M, Roots I. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of hypericin and pseudohypericin. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40 (9): 2087-93.

16. Cornish P. Guidelines for switching antidepressants. Can Pharm J 1997; 130 (4): 45-7.