SCIENTIFIC UPDATE
Unterstützt von Dr. Böhm®
WISSENSCHAFTLICHE ERKENNTNISSE
ZU PHYTOTHERAPIE UND MIKRONÄHRSTOFFEN

MAG. PHARM. DR. RER. NAT.
XUEHONG NÖST
WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITERIN
APOMEDICA

Johanniskraut
(*Hypericum perforatum* L.)
Wissenschaftliche Grundlage für den Einsatz des Phytotherapeutikums bei Depression

Johanniskraut ist eine der am besten untersuchten Arzneipflanzen überhaupt. Seine Anwendung bei depressiver Verstimmung wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Ein umfassender Cochrane Systematic Review bestätigt sowohl die Effektivität als auch die Sicherheit von Johanniskraut.[1] Auch in der S3-Leitlinie der *Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde* (DGPPN) ist Johanniskraut zur Behandlung von „leichten bis mittelschweren Depressionen" angeführt. Wissenschaftliche Daten zeigen klar, dass die Einnahme von Arzneipräparaten mit Johanniskraut in therapeutischen Dosen nicht zu einer Erhöhung der Photosensibilität der Haut führt.

TRADITIONELLE ANWENDUNG

Das Echte Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L., Hypericaceae) ist eine in weiten Teilen von Europa und Asien heimische Pflanze, die seit der Antike medizinisch verwendet wird. Bereits Dioskurides (1. Jh. n. Chr.) setzte die Früchte bei Brandwunden und Ischias ein. Im Mittelalter erlebte das Johanniskraut einen erneuten Aufschwung. Erste Erwähnungen als Mittel gegen *„tolle phantaseien, die den menschen in verzweiflung bringen"* finden sich in den Aufzeichnungen von Paracelsus.[2]

INHALTSSTOFFE DER ARZNEIDROGE

Im Johanniskraut finden sich mehrere Gruppen an pharmakologisch interessanten Inhaltsstoffen, darunter vor allem mehrere Arten von phenolischen Substanzen. Die Droge enthält 0,1-0,3 % Naphthodianthrone (Hypericin, Pseudohypericin), 0,2-0,4 % Phloroglycinderivate (Hyperforin, Adhyperforin), 2-4 % Flavonoide (v. a. Hyperosid, Rutosid, Quercitrin, Isoquercitrin), Biflavone (v. a. Amentoflavon), Xanthonderivate und Phenolcarbonsäuren wie Protocatechusäure, Cryptochlorogensäure, Neochlorogensäure. Daneben sind Gerbstoffe und geringe Mengen ätherisches Öl enthalten.[3]

Als Droge dienen die zur Blütezeit geernteten, getrockneten Zweigspitzen der Pflanze. Das Europäische Arzneibuch verlangt einen Mindestgehalt von 0,08 % an Gesamthypericinen, berechnet als Hypericin.[4] Der Erntezeitpunkt der Droge hat einen direkten Einfluss auf dessen phytochemische Zusammensetzung, da der Gehalt aller Inhaltsstoffe stark abhängig vom Entwicklungszustand der Pflanze ist. Der höchste Hypericingehalt wurde zur Zeit der vollen Blüte nachgewiesen, während in den reifen Früchten am meisten Hyperforin enthalten ist.[3]

VERWENDUNG ALS ANTIDEPRESSIVUM

Indiziert ist Johanniskraut zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Symptome der Major-Depression. Die Wirkung ist mit jener synthetischer Antidepressiva vergleichbar und wurde durch eine Vielfalt an klinischen Studien belegt.

Der 2008 veröffentlichte Cochrane Systemic Review inkludierte 29 randomisierte, doppelblinde Studien mit nahezu 5500 PatientInnen. 18 der Studien verglichen die Wirkung von Johanniskraut mit Placebo und 17 mit chemisch-synthetischen Arzneimitteln wie SSRIs, tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva. Die Daten zeigten, dass Extrakte aus Johanniskraut bei der Behandlung der Major-Depression signifikant wirksamer waren als Placebo. Die Vergleichsstudien verdeutlichten zudem, dass die Johanniskrautextrakte ähnlich effektiv wirkten wie Standard-Antidepressiva – bei deutlich weniger unerwünschten Nebenwirkungen. [1]

Eine Metaanalyse aus 2017 untermauerte dieses Ergebnis. Die AutorInnen fassten insgesamt 27 klinische Studien mit 3808 PatientInnen zusammen, welche die Wirkung von Johanniskraut mit klassischen SSRIs verglichen. Als Response (Ansprechen) wurde eine Reduktion in der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) von > 50 % definiert, als Remission eine Reduktion von > 75 %. Unter den PatientInnen mit Depression waren sowohl die Ansprechrate als auch die Remissionsrate bei Johanniskraut ähnlich wie bei den klassischen SSRIs, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmethoden. Gleichzeitig war die Drop-out-Rate bei Johanniskraut signifikant niedrigerer als bei herkömmlichen SSRIs. [5]

WIRKMECHANISMUS

Während die Wirksamkeit der Pflanze längst anerkannt ist, blieb die Frage nach dem genauen Wirkmechanismus bisher offen. Studiendaten suggerieren, dass Johanniskraut auf verschiedenen Ebenen die Konzentration und Effekte der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und Noradrenalin beeinflusst.

Erhöhung der Neurotransmitterkonzentration im Gehirn. In vivo erhöhten sowohl Johanniskrautextrakte als auch reines Hypericin den Serotoninspiegel im Gehirn der Versuchstiere. [6,7]

Hemmung der Neurotransmitter-Wiederaufnahme. Sowohl Johanniskrautextrakte als auch Hyperforin zeigten eine potente inhibierende Wirkung auf die Wiederaufnahme von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin aus dem synaptischen Spalt, die mit der von klassischen SNRIs vergleichbar ist. Zudem werden GABA- und glutamaterge Rezeptoren gehemmt. [8]

Modulierende Effekte auf adrenerge und serotonerge Rezeptoren. Im Tiermodell führten methanolische Johanniskrautextrakte zu einer zahlenmäßigen Down-Regulierung der β-Adrenozeptoren und Up-Regulierung von 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren in Ratten. [9,10]

Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HHN)-Achse. Eine weitere Hypothese vermutet eine Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HHN)-Achse und der Glukokortikoidrezeptoren. PatientInnen mit Depression weisen häufig erhöhte Spiegel an ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) und Kortisol sowie fehlende Suppression der CRH (Corticotropin Releasing Hormone)-Ausschüttung auf. Johanniskrautextrakte und Hypericin führten in Tierversuchen zu gesenkten Spiegeln von CRH mRNA, ACTH und Corticosteron. [11]

DIE SUCHE NACH DEM AKTIVEN WIRKSTOFF

Ähnlich wie beim Wirkmechanismus ist die wirksamkeitsbestimmende Substanz im Johanniskraut nicht abschließend geklärt. Die ursprüngliche Hypothese, Hypericin sei für die Wirkung entscheidend, konnte nicht durch wissenschaftliche Studien mit der Einzelsubstanz belegt werden. Derzeit werden mehrere Theorien diskutiert:

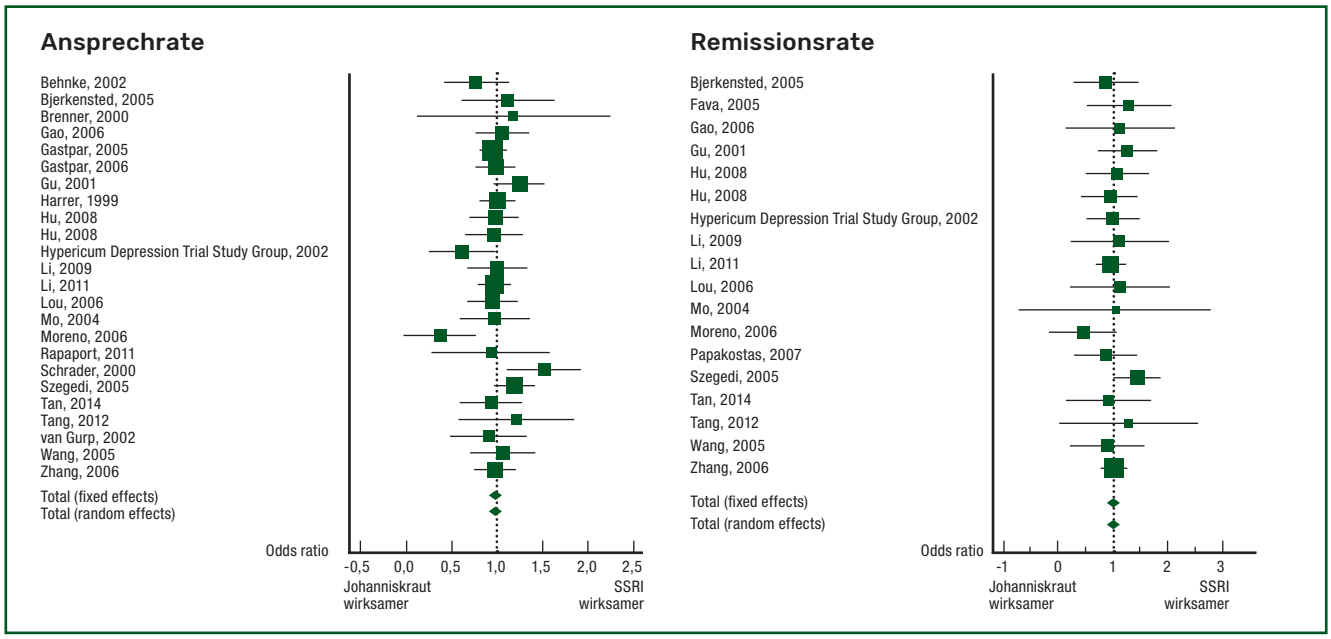

Abb. 1: Allgemeine Ansprechrate und Remissionsrate auf die Behandlung mit Johanniskraut oder SSRI, dargestellt im Forest-Plot ($p < 0{,}001$). Ein Odds ratio (OR) von 1 bedeutet eine gleich gute Wirksamkeit zwischen Johanniskraut und SSRI.[5]

- Als Hauptwirkstoff in Johanniskraut wird Hyperforin, nicht Hypericin, diskutiert. Allerdings haben sich Hyperforin-freie Extrakte in Studien ebenfalls als wirksam erwiesen, was gegen diese These spricht.

- Hypericin wirkt nur in Gegenwart Extrakt-eigener Begleitstoffe. Resorptionsstudien in Ratten zeigten, dass Procyanidin B_2 und C_1 die Wasserlöslichkeit und Bioverfügbarkeit von Hypericin signifikant verbessern.

- Die Flavonoide, darunter Rutin, Hyperosid, Biapigenin und Amentoflavon, entfalten ebenfalls einen antidepressiven Effekt, der zur Gesamtwirkung von Johanniskraut beiträgt.

Vor diesem Hintergrund ist es nicht sinnvoll, einzelne isolierte Inhaltsstoffe für die Therapie einzusetzen. Daher ist bei Johanniskraut der Gesamtextrakt als Wirkstoff definiert.[12]

EMA-MONOGRAPHIEN ZU JOHANNISKRAUT

Die Pharmacopoea Europea (Pharm. Eur.) enthält seit der Ausgabe 6.2 eine Monografie für den quantifizierten Johanniskrauttrockenextrakt. Demnach handelt es sich hierbei um einen Auszug unter Verwendung von Ethanol oder Methanol (50-80 % V/V) als Extraktionsmittel. Erwähnenswert ist vor allem, dass das Pharm. Eur. neben dem Mindestgehalt für Gesamthypericine und Flavonoide einen Höchstgehalt für Hyperforin (6 %) definiert.[4]

Das HMPC der EMA kennt Johanniskrautzubereitungen sowohl in Zusammenhang mit einer Well-Established Use-Anwendung als auch als traditionelles pflanzliches Arzneimittel. Für die Behandlung von leichten bis moderaten depressiven Episoden werden drei Trockenextrakte, die mittels Methanol oder Ethanol hergestellt werden, gelistet. Als Dosierung wird je nach Zubereitung eine mittlere Tagesdosis von 850-1200 mg angegeben.[13]

Im Rahmen des Traditional Use werden weitere Zubereitungsformen (Getrocknetes Pulver, Flüssigextrakte, Tinkturen, Frischpflanze-Presssaft) angeführt. Allerdings beschränken sich deren Indikationen auf die Linderung kurzzeitiger mentaler Erschöpfung, die symptomatische Behandlung von leichten Entzündungen und Wunden auf der Haut oder die symptomatische Behandlung milder gastrointestinaler Beschwerden.[14]

JOHANNISKRAUT UND SONNE

Die allgemeinverbreitete Meinung, Johanniskraut löse starke phototoxische Effekte aus, sorgt nach wie vor für große Unsicherheit sowohl bei PatientInnen als auch in Fachkreisen. Nach heutigem Kenntnisstand scheint eine Photosensibilisierung unter Johanniskraut bei fachgerechter Einnahme nicht wahrscheinlich.

In erheblichen Dosen können Hypericin und Pseudohypericin bei peroraler Aufnahme und nachfolgender Einwirkung von UV-Strahlen auf der Haut Photodermatosen auslösen. Solche Effekte wurden bisher vorwiegend an Tieren (hellhäutige Weidetiere oder in Tierversuchen) beobachtet, nachdem diese exzessive Mengen Johanniskraut zu sich nahmen.[15]

Der Einfluss von oral eingenommenem Johanniskraut auf die dermale Lichtsensitivität wurde in einer Studie von Schempp et al. an insgesamt 76 gesunden Menschen mit heller bis mittelheller Haut (Typ II und III nach Fitzpatrick) untersucht. Weder hochdosierte Einzelgabe (1800 mg Johanniskraut-Trockenextrakt LI 160, entsprechend 10800 µg Hypericin) noch Mehrfachgabe therapeutischer Dosen (900 mg Johanniskraut-Trockenextrakt LI 160,

entsprechend 5400 µg Hypericin) verursachten Hautreaktionen nach Bestrahlung mit UVA, UVB, VIS und simulierter Sonnenstrahlung. Studiendaten zufolge wären Serumspiegel von 100-1000 ng/ml Hypericin nötig, um beim Menschen phototoxische Effekte auszulösen. Eine solche Plasmakonzentration wird durch die Einnahme therapeutischer Dosen in der Regel nicht erreicht. Aus Vorsicht wird geraten, unter der Einnahme von Johanniskraut auf intensive Sonnenbäder und Solarien zu verzichten. PatientInnen, die sich einer operativen Lasertherapie oder Phototherapie zur Psoriasisbehandlung unterziehen, sollten kein Johanniskraut einnehmen. [16]

WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN

Johanniskraut bewirkt eine Induktion des Cytochrom-P450-Isoenzymsystems, welches für die Metabolisierung der meisten Arzneimittel verantwortlich ist. Am bedeutendsten tritt dieser Effekt bei CYP3A4 auf, vermutlich werden auch weitere Enzyme wie CYP2C19 oder CYP2E1 beeinflusst. Zudem kommt es zu einer Induktion des Transportproteins P-Glykoprotein, wodurch Fremdstoffe vermehrt aus der Zelle befördert werden und die Resorption von Arzneimitteln vermindert wird. Als verantwortlicher Inhaltsstoff gilt Hyperforin. In-vitro-Daten zeigen, dass Hyperforin die Expression des Pregnan-X-Rezeptors - und damit die Expression von CYP3A4 und P-Glykoprotein - erhöht. Als Folge kommt es zu einem Absinken der Plasmaspiegel mit Wirkungsabschwächung verschiedener Arzneistoffe, die über die genannten Mechanismen verteilt und metabolisiert werden. [2,17]

Während der langjährigen Anwendungsgeschichte von Hypericum-Extrakten wurden eine Vielzahl von Interaktionen gemeldet. Diese stammen insbesondere aus einer Zeit, als es keinen oberen Grenzwert für Hyperforin im Arzneibuch gab und die Variabilität des Wirkstoffgehaltes in den eingesetzten Extrakten besonders hoch war. Heute weiß man, das Interaktionspotential von Johanniskraut ist abhängig vom Hyperforingehalt. Während ein Hyperforin-armer Extrakt in vivo keine pharmakokinetischen Veränderungen auslöste [18,19], waren Wechselwirkungen bei einer Dosis von > 3 mg Hyperforin pro Tag erkennbar [20]. Diese bewegen sich üblicherweise in einem klinisch nicht relevanten Bereich, wo leicht veränderte Plasmaspiegel die Wirksamkeit der Arzneistoffe nicht beeinträchtigen. Schwierigkeiten können jedoch bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite entstehen. Daher ist unter der Therapie folgender Arzneimittel von einer gleichzeitigen Johanniskraut-Einnahme abzuraten:

- Antikoagulantien vom Cumarintyp, z. B. Phenprocoumon, Warfarin
- Immunsuppressiva, z. B. Ciclosporin, Tacrolimus
- Digoxin
- Proteaseinhibitoren in der Hepatitis- und HIV-Behandlung
- Irinotecan
- Antidepressiva z. B. Amitriptylin, SSRIs, Venlafaxin

Bei gleichzeitiger Anwendung oraler hormoneller Kontrazeptiva kann der Verhütungsschutz herabgesetzt sein und Durchbruchblutungen können auftreten. [2,17]

FAZIT

Bei Johanniskraut dient der Gesamtextrakt als Wirkstoff, wobei eine Wirkung für unterschiedliche Extrakte nachgewiesen wurde. Da eine Photosensibilisierung unter der Einnahme therapeutischer Dosen nicht zu erwarten ist, ist die vorherrschende Sorge unbegründet. Bezüglich Interaktionen mit anderen Arzneimitteln ist zu beachten, dass Johanniskraut die Aktivität der Cytochrom P450-Isoenzyme (v. a. CYP3A4) induziert und so die Plasmaspiegel bestimmter Arzneistoffe senkt. Vor diesem Hintergrund ist allerdings zu bedenken, dass dieses Phänomen ebenfalls durch synthetische Antidepressiva hervorgerufen wird. Basierend auf der guten Datenlage ist Johanniskraut als wirksames und sicheres Arzneimittel zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Depressionen anerkannt.

REFERENCES: [1] Linde K et al. St John's wort for major depression. Cochrane Database Syst Rev 2008; (4): CD000448.; [2] Bäumler S. Heilpflanzenpraxis heute: Arzneipflanzenporträts. 3rd edn. München, Deutschland: Elsevier, 2021.; [3] Blaschek W, Wichtl M, Bauer R, et al., eds. Wichtl - Teedrogen und Phytopharmaka: Ein Handbuch für die Praxis. 6th edn. Stuttgart: WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2016.; [4] N.N. Europäisches Arzneibuch: 10. Ausgabe, Grundwerk. Wien: Verlag Österreich, 2020. [5] Ng QX et al. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. J Affect Disord 2017; 210: 211–21.; [6] Butterweck V et al. Long-term effects of St. John's wort and hypericin on monoamine levels in rat hypothalamus and hippocampus. Brain Research 2002; 930 (1-2): 21–9.; [7] Rommelspacher H et al. Acute and chronic actions of a dry methanolic extract of Hypericum perforatum and a hyperforin-rich extract on dopaminergic and serotonergic neurones in rat nucleus accumbens. Pharmacopsychiatry 2001; 34 Suppl 1 (Suppl1): S119-26.; [8] Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression: What is known? CNS Drugs 2003; 17 (8): 539–62.; [9] Müller WE et al. Effects of hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. Pharmacopsychiatry 1997; 30 Suppl 2 (S 2): 102–7.; [10] Teufel-Mayer R, Gleitz J. Effects of long-term administration of hypericum extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT1 A and 5-HT2 A receptors. Pharmacopsychiatry 1997; 30 Suppl 2 (S 2): 113–6.; [11] Butterweck V et al. St John's wort, hypericin, and imipramine: a comparative analysis of mRNA levels in brain areas involved in HPA axis control following short-term and long-term administration in normal and stressed rats. Mol Psychiatry 2001; 6 (5): 547–64.; [12] Butterweck V, Nahrstedt A. Was ist bekannt über Johanniskraut? Phytochemie und Pharmakologie. Pharm Unserer Zeit 2003; 32 (3): 212–9.; [13] European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products. Community Herbal Monograph on Hypericum Perforatum L., Herba (Well-Established Use) - Final, 2009.; [14] European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products. Community Herbal Monograph on Hypericum Perforatum L., Herba (Traditional Use) - Final, 2009.; [15] Brockmöller J et al. Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. Pharmacopsychiatry 1997; 30 Suppl 2: 94–101.; [16] Schempp CM et al. Effect of oral administration ofHypericum perforatum extract (St. John's Wort) on skin erythema and pigmentation induced by UVB, UVA, visible light and solar simulated radiation. Phytother Res 2003; 17 (2): 141–6.; [17] Williamson E, Driver S, Baxter K, eds. Stockley's Phytopharmaka Interaktionen: Wechselwirkungen pflanzlicher Arzneimittel. Stuttgart: WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2018.; [18] Zahner C et al. No Clinically Relevant Interactions of St. John's Wort Extract Ze 117 Low in Hyperforin With Cytochrome P450 Enzymes and P-glycoprotein. Clin Pharmacol Ther 2019; 106 (2): 432–40.; [19] Will-Shahab L et al. St John's wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65 (3): 287–94.; [20] Chrubasik-Hausmann S et al. Understanding drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum L.): Impact of hyperforin content. J. Pharm. Pharmacol. 2019; 71 (1): 129–38.

Weitere Informationen erhalten Sie per E-Mail: **science@apomedica.com**

SECHS MARKENZEICHEN FÜR QUALITÄT: Dr. Böhm® ApozemA® LUUF® Lasepton® PASTA COOL Insecticum®