

## Johanniskraut: Beispiel für Eigenheit und Vielfältigkeit,



Prof. Dr. Reinhard Saller,  
Institut für Naturheilkunde, Departement für Innere Medizin  
UniversitätsSpital, Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich  
[reinhard.saller@usz.ch](mailto:reinhard.saller@usz.ch) <http://www.naturheilkunde.unispital.ch>

## Pflanzenheilmittel - Phytotherapeutika

„Pflanzenheilmittel“ ist ein Sammelbegriff für Heilmittel aus Pflanzen von ausserordentlich unterschiedlicher Qualität.

**Phytotherapeutika:** Arzneimittel aus Pflanzen (Arzneimittelqualität)

**Supplemente:** Pflanzl. Mittel ohne Arzneimittelqualität („Lebensmittel“)

**Bezugsquellen:** Apotheken, Drogerien, Ärzte

Über selbstgesammelte Pflanzen und Produkte unklarer Herkunft lassen sich keine Qualitätsaussagen treffen.

**Verwendete Teile:** Selten Ganzpflanzen, meist Pflanzenteil („Arzneidroge“)

Arznei- und Heilpflanzen bzw. die entsprechenden Pflanzenteile sind Rohstoffe für Arzneimittel verschiedener komplementärmedizinischer Richtungen.

## Hypericum perforatum: Neophyt oder Paläophyt ?

Heimisch in ganz Europa, Westasien, auf den Kanarischen Inseln u. in Nordafrika

(Paläophyt).

Eingeschleppt und eingebürgert in Ostasien, Nord- und Südamerika, Australien und Neuseeland (Neophyt).

Nur in der Arktis und Antarktis fehlen Vertreter der Gattung.

Von den bisher bekannten Arten sind ca. 20 in Mitteleuropa heimisch und ca. 60 in ganz Europa

## Johanniskraut: Moderne Anwendungsbereiche

### Innerlich:

Psychovegetative Störungen, Depressive Verstimmungszustände

Depressive Zustände (ICD-10 Kategorie F32.0, F32.1)

Angst und/oder nervöse Unruhe

Ölige Zubereitungen bei dyspeptische Beschwerden.

### Äusserlich:

Ölige Hypericumzubereitungen zur Behandlung und Nachbehandlung von scharfen u. stumpfen Verletzungen, Myalgien, Verbrennungen 1. Grades.

## Hypericum perforatum: Definition der Drogen

### Hyperici flos recens (Frische Johanniskrautblüten)

Die frischen, im Juli oder August gesammelten und von den Blütenstandsachsen getrennten Blütenknospen und Blüten.

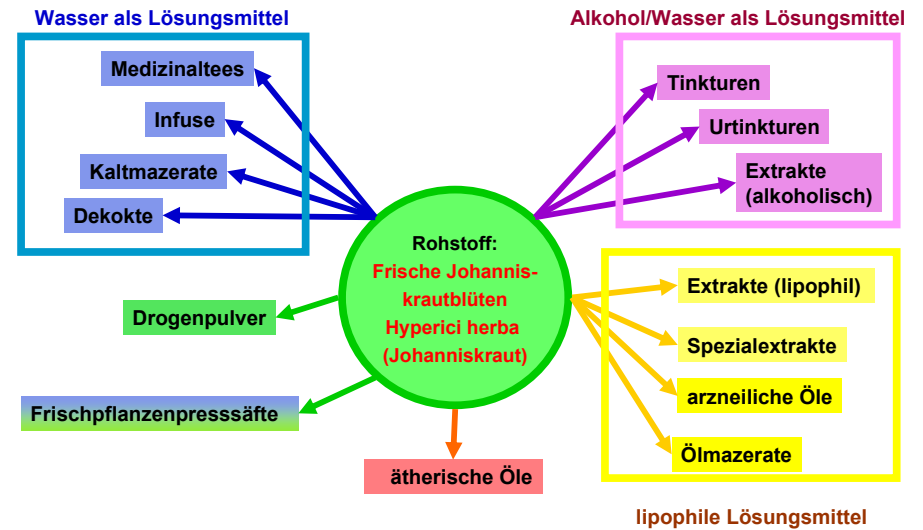
### Hyperici herba (Johanniskraut)

Die kurz vor oder während der Blütezeit gesammelten und getrockneten ganzen oder zerkleinerten oberirdischen Teile.

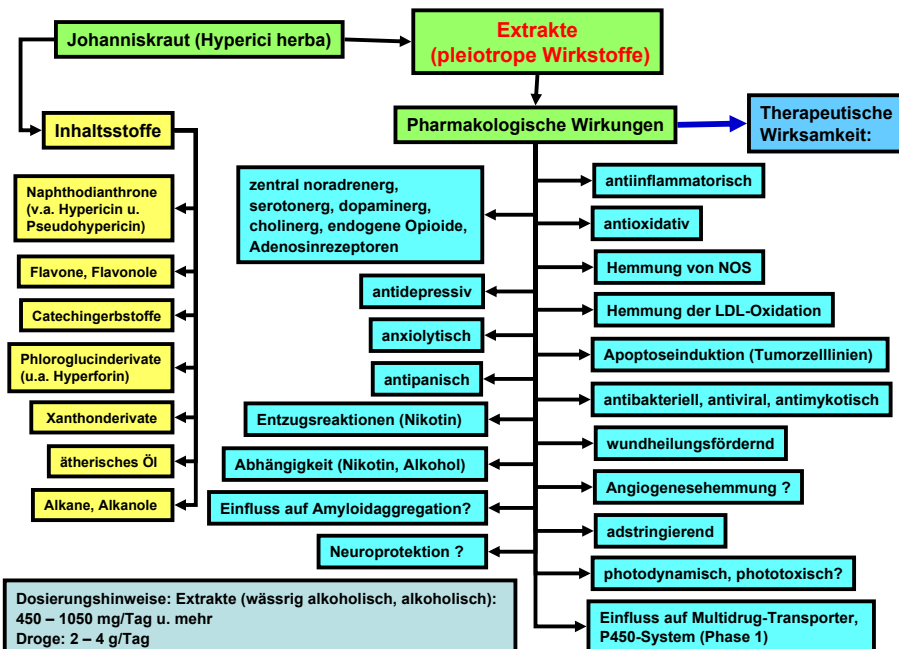
Nur die blühenden Zweigspitzen oder auch Stengel, Blüten, Knospen und ein Anteil unreifer Früchte, reife Früchte jedoch nicht.

**Geschmack:** Herb bitter, adstringierend. **Geruch:** Schwach.

## Zubereitungen aus Johanniskraut bzw. seiner Droge mit vielfältigen Wirkungsspektren

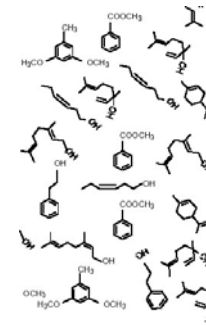


Aus ein und derselben Arzneipflanze bzw. Arzneidroge können unterschiedlich zusammengesetzte und unterschiedlich wirksame Arzneimittel hergestellt werden



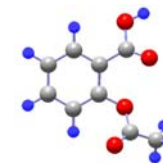
## Vielstoffgemische – einfache Arzneimittel

**Phytotherapeutika** = komplexe Arzneiformen Vielstoffgemische (multiple Zusammenhänge)



geringe Mengen der einzelnen Wirkstoffe  
multiple Bindungen  
schwache Bindungen (Affinität, Aktivität)  
multiple Wirkmechanismen  
(Netzwerkmodelle)  
ausgeprägte Plastizität

**Biomed. Rezepturen** = einfache Arzneiformen Monosubstanzen (rel. einfache Zusammenhänge)

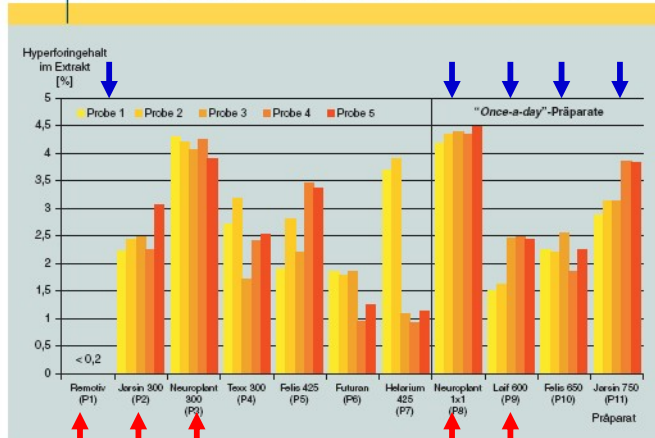


rel. hohe Dosen der einzelnen Wirkstoffe  
rel. wenige Bindungen  
rel. starke Bindungen (Affinität, Aktivität)  
wenige Wirkmechanismen

## Wirkstoff von Johanniskraut (Vergleich von Handelspräparaten)

### Hyperforin als Bestandteil des Wirkstoffes

ABB. 2 | HYPERFORINGEHALTE VERSCHIEDENER HANDELSPRÄPARATE



Chargenabhängige durchschnittliche Hyperforingehalte der untersuchten Präparate im Vergleich (Präparate P1 bis P8 von links nach rechts, Chargen in aufsteigender Reihenfolge). Dargestellt ist der durchschnittliche Gehalt in mg/Arzneiform ermittelt aus zehn Einzelbestimmungen, die zugehörigen Standardabweichungen sind Tab. 2 zu entnehmen.

grosse präparate-  
bezogene Unter-  
schiede

Chargenvariabilität

Umrechnung auf  
Tagesdosis

## Wirkstoff von Johanniskraut (Vergleich von Handelspräparaten)

### Hyperforin und Hypericin als Komponenten des Wirkstoffes

TAB. 2 | HYPERFORIN UND GESAMTHYPERICINGEHALTE DER UNTERSUCHTEN PRÄPARATE

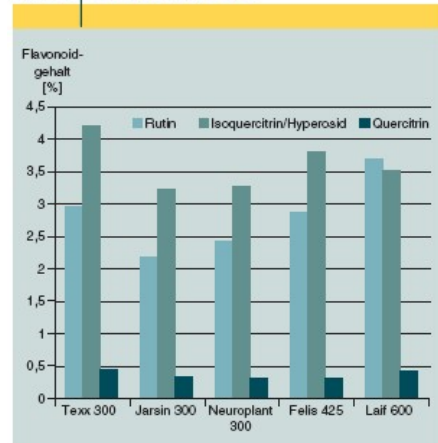
Produkt	Ø Hyperforingehalt/Arzneiform [mg]	Ø Hyperforingehalt/Tagesdosis [mg]	% Hyperforin im Extrakt	Ø Gesamthypericin-gehalt/Arzneiform [mg]	Ø Gesamthypericin-gehalt/Tagesdosis [mg]	% Gesamthypericin im Extrakt
P1	< 0,50	< 1,00	< 0,20	0,602	1,204	0,24
P2	7,48	22,44	2,49	0,643	1,929	0,21
P3	12,43	37,29	4,14	0,487	1,461	0,16
P4	7,51	22,53	2,50	0,788	2,364	0,26
P5	11,68	23,36	2,75	1,282	2,564	0,30
P6	6,53	13,06	1,54	1,100	2,200	0,26
P7	9,09	18,18	2,14	1,359	2,718	0,32
P8	26,07	26,07	4,34	1,015	1,015	0,17
P9	12,81	12,81	2,10	1,704	1,704	0,28
P10	14,44	14,44	2,22	1,151	1,151	0,18
P11	25,24	25,24	3,36	1,313	1,313	0,17



## Wirkstoff von Johanniskraut (Vergleich von Handelspräparaten)

### Flavonoide als Komponenten des Wirkstoffes

ABB. 4 | FLAVONOIDGEHALT

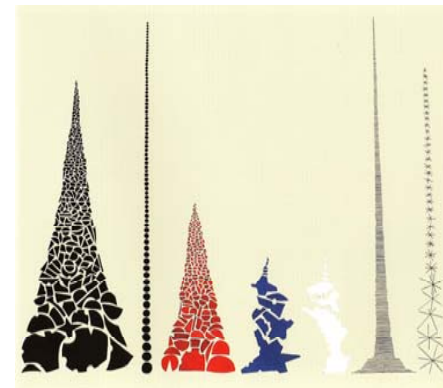


Flavonoidgehalt [%] von Johanniskrautextrakt-Präparaten.

## Phytotherapeutischer Wirkstoff: angemessen realistische Betrachtung

einfache Stoffanalyse  
eingeschränkte Sichtweise

geordnete Vielfalt  
ganzheitliche Sicht (mehrdimensional)



Miró: „Chant du rossignol“ (aus U. Wehrli: Kunst aufräumen)

**Unterschiedliche Wirkungsspektren unterschiedlicher Zubereitungen aus der Droge Hyperici herba**

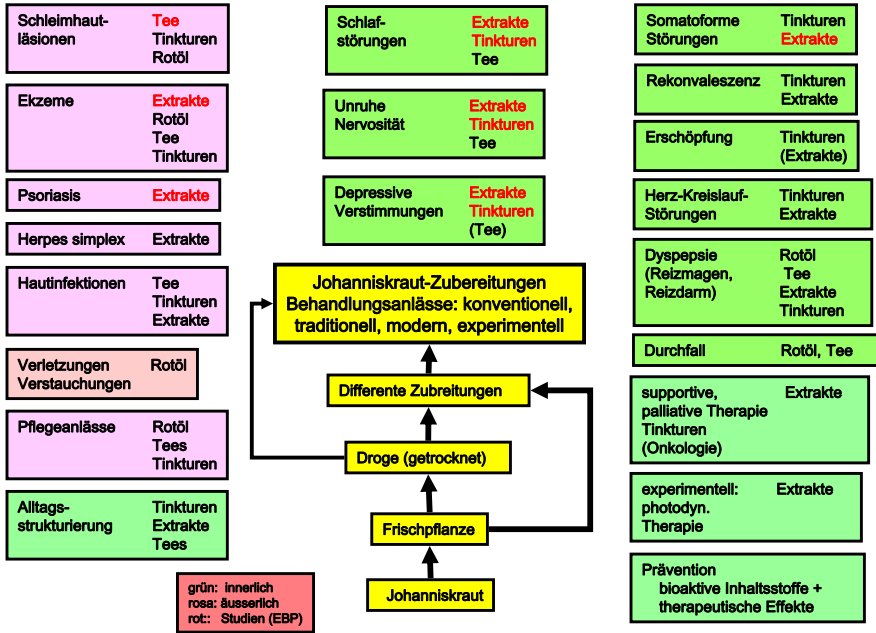


Table 1. Dropouts and Number of Patients Reporting Adverse Effects in Randomized Trials of Hypericum Extract vs. Placebo or Standard Antidepressants

First Author (by drug class)	N		Dropout Due to Adverse Effects, N		All Dropouts, N		Patients Reporting Adverse Effects, N	
	Hypericum	Control	Hypericum	Control	Hypericum	Control	Hypericum	Control
<b>Hypericum extracts vs placebo</b>								
Halama <sup>14</sup>	25	25	0	0	0	0	1	0
Hängens <sup>16</sup>	53	55	0	0	2	4	1	2
Harer 1991 <sup>13</sup>	60	60	1	0	NA	NA	1	0
HDTSG <sup>2</sup>	113	116	3	2	3	31	32	100
Hoffmann <sup>17</sup>	30	30	0	0	0	0	NA	NA
Hübner <sup>18</sup>	20	20	0	0	0	0	0	0
Kalb <sup>20</sup>	37	35	0	0	0	0	3	2
König <sup>21</sup>	55	57	2	5	6	7	12	16
Laakmann <sup>21</sup>	49	49	0	1	2	3	14	15
Leclubier <sup>22</sup>	186	189	2	2	18	25	57	70
Lehr <sup>23</sup>	25	25	0	0	1	0	1	0
Otzecheider <sup>24</sup>	23	24	0	0	7	6	23	9
Philipp <sup>25</sup>	106	47	0	0	13	9	NA	NA
Quandt <sup>26</sup>	44	44	0	0	3	2	1	0
Reh <sup>27</sup>	25	25	0	0	0	0	0	0
Schlich <sup>28</sup>	22	24	0	0	3	16	25	42
Schmidt 1989 <sup>29</sup>	20	20	0	0	4	8	0	0
Schmidt 1993 <sup>29</sup>	32	33	0	1	2	3	2	3
Schradler 1998 <sup>32</sup>	81	81	1	1	1	2	6	5
Shelton <sup>33</sup>	98	102	1	1	15	13	NA	NA
Sommer <sup>32</sup>	52	53	0	1	8	8	2	3
Volz <sup>34</sup>	70	70	0	0	1	4	12	19
Winkel <sup>34</sup>	60	59	0	0	10	14	NA	NA
Witte <sup>35</sup>	48	49	0	0	9	13	0	1
Pooled	1334	1292	8	15	136	154	236	254
OR fixed effects (95% CI)			0.61 (0.28 to 1.31)		0.82 (0.64 to 1.06)		0.79 (0.61 to 1.03)	
<b>Hypericum extracts vs older antidepressants</b>								
Bergmann <sup>36</sup>	40	2	2	2	2	2	11	24
Harer 1993 <sup>37</sup>	51	51	0	2	7	9	13	18
Philipp <sup>38</sup>	106	110	0	1	13	11	23	51
Vorbach 1993 <sup>39</sup>	67	68	0	0	1	4	8	11
Wobach 1997 <sup>38</sup>	107	102	1	8	9	14	25	42
Wheatley <sup>40</sup>	87	78	7	13	21	24	32	30
Wölk <sup>41</sup>	157	167	4	36	15	32	62	105
Pooled	615	616	14	52	68	96	174	301
OR fixed effects (95% CI)			0.25 (0.14 to 0.45)		0.65 (0.46 to 0.92)		0.39 (0.31 to 0.50)	
<b>Hypericum extracts vs SSRIs</b>								
Behnke <sup>42</sup>	35	35	2	2	6	3	22	20
Biemer <sup>43</sup>	15	15	2	2	7	3	NA	NA
Harer 1999 <sup>44</sup>	77	84	6	6	8	16	16	17
HDTSG <sup>2</sup>	113	111	2	5	31	32	100	103
Schradler 2006 <sup>45</sup>	126	114	0	1	1	1	18	28
van Girop <sup>46</sup>	45	45	3	7	16	17	34	32
Pooled	411	404	15	25	69	72	186	200
OR fixed effects (95% CI)			0.60 (0.31 to 1.15)		0.95 (0.65 to 1.40)		0.75 (0.52 to 1.08)	

Abbreviations: HDTSG = Hypericum Depression Trial Study Group, NA = not available, OR = odds ratio, SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors.

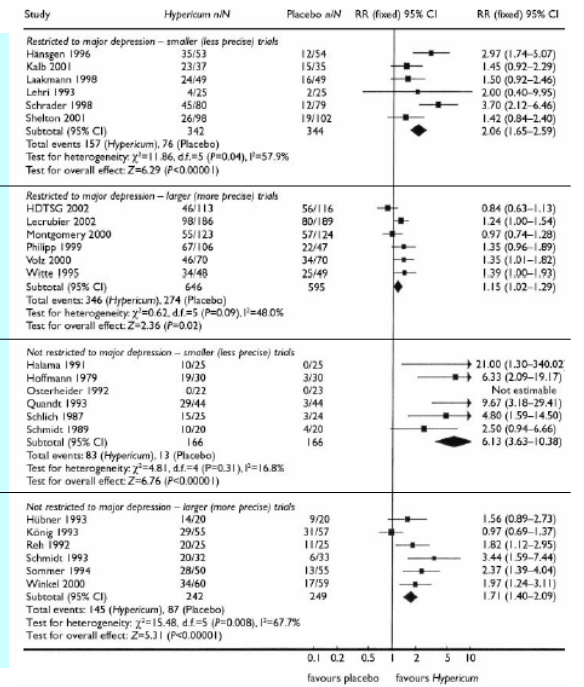
**Hypericum perforatum: Unerwünschte Wirkungen und drop outs (kontrollierte Studien)**

**Hypericum perforatum: Spektrum unerwünschter Wirkungen moderner Antidepressiva**

0: sehr selten/nicht beobachtet +: selten ++: mässig häufig ++: häufig ++++: sehr häufig

Symptome	Fluoxetin	Paroxetin	Citalopram	Sertralin	Fluvoxamin	Hypericum
Übelkeit	+++	+++	+++	+++	+++	(+)
Schlaflosigkeit	++ (+)	++	+++	++ (+)	++	(+)
Nervosität	++ (+)	(+)	(+)	+	++	(+)
Kopfschmerzen	++	+	+++	+	++	+
Schwitzen	++	+++	+++	++	+	(+)
Tremor	++	+++	+++	++ (+)	++	0
Sexualstörungen	+++	+++	++	++	+	0
Interaktionen	+	+	+	+	++	+ - (+?)

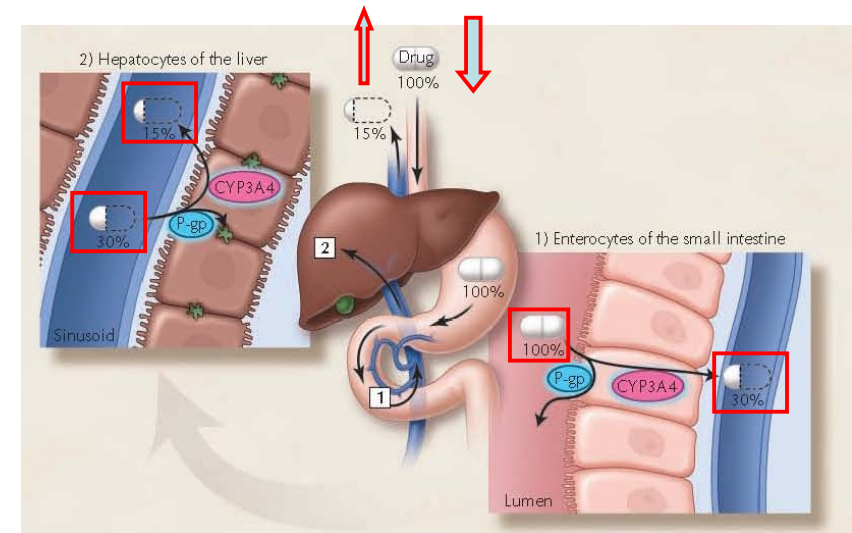
- Major Depression Smaller Trials
  - Major Depression Larger Trials
  - Milde to Moderate Depression Smaller Trials
  - Milde to Moderate Depression Larger Trials
- (Linde et al. Brit. J. Psych. 2005)



## Wechselwirkungen: Biotransformation von Sekundär- und Fremdstoffen

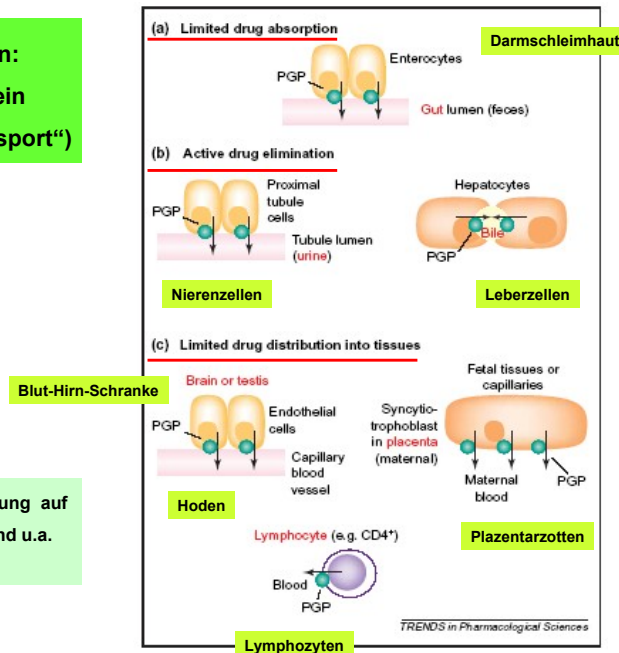
- **P-Glykoprotein (P-Gp)** begrenzt die Fremdstoffaufnahme u.a. vom Darm in den Blutkreislauf.
- **Cytochrom-P450-System (CYP 450)** entgiftet Fremdstoffe u.a. durch deren oxidativen Abbau in der Leber.
- Etwa **20 CYP-Unterformen** sind heute bekannt, von denen CYP 3A4 etwa 50 %, CYP 2D6 etwa 30 % und CYP 2C9 etwa 10% aller Arzneistoffe abbauen.
- Die **biologische Aktivität des P-Gp und des CYP-450-Systems ist dynamisch** ausgelegt und kann durch Zufuhr von Sekundär- oder Fremdstoffen um ein Mehrfaches verändert werden.

## First-pass Metabolismus (Resorption - Bioverfügbarkeit)

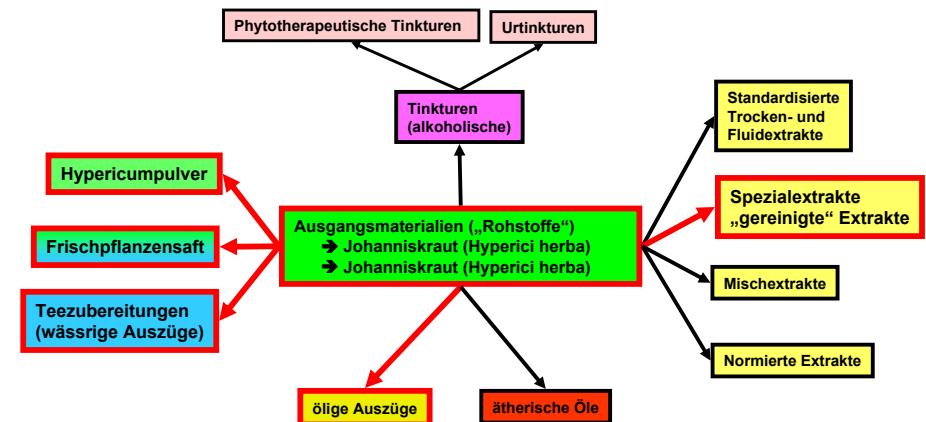


## Interaktionen: P-Glykoprotein („Auswärts-Transport“)

Einflüsse aus Ernährung auf Transportsysteme sind u.a. auch lebenswichtig



## Wirkstoffe der Phytotherapie (Vielstoffgemische): Johanniskrautzubereitungen



Nachvollziehbare Herstellung von unterschiedlichen Wirkstoffen mit unterschiedlichen Wirkungen aus einer Droge bzw. Pflanze

## Wechselwirkungen Hypericum – Digoxin: Präparatevergleich (p-Glykoprotein)

Präparat(e)	Extrakt	Extraktionsmittel	Tagesdosis (mg/d)	DEV	Drogenäquivalent (mg/d)	Hyperforin (mg/d)	Hypericine (mg/d)	Flavonoide
Hypericum Pulver A			498		498	2.6	0.6	14.7
Hypericum Pulver A			999		999	5.3	1.2	29.5
Hypericum Pulver A			1 992		1 992	10.6	2.4	58.9
Hypericum Pulver A			3 996		3 996	21.1	4.8	117.8
Hypericum Pulver B			1 998		1 998	0.3	2.4	58.92
Frischpflanzensaft			20 ml		10 000	3.56	0.58	93.6
Hypericum Tee		Wasser	3 500		3 500	0.04	0.6	71
Hypericum-Öl			1 200	0.075 : 1	90	0.13	0.016	0.007
Jarsin 300	LI 160	Methanol 80 %	900 (E)	4 – 7 : 1	4 959	28.9	2.5	95.4
Remotiv (Rebalance)	ZE 117	Ethanol 50 %	500 (E)	5 : 1	2 500	0.38	0.34	55.8



## Johanniskrautzubereitungen: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

⇒ Johanniskraut macht Wechselwirkungen !

⇒ Johanniskraut macht keine Wechselwirkungen !

⇒ Keine dieser Pauschalaussagen ist zutreffend !

**Johanniskrautpulver:** Je nach Herkunft und Dosis sind Wechselwirkungen möglich

**Johanniskrauttee:** Bei üblichen Mengen sind Wechselwirkungen unwahrscheinlich

**Johanniskrautöl:** Bei üblichen Mengen sind Wechselwirkungen unwahrscheinlich

**Johanniskrautsaft:** Bei üblichen Mengen sind Wechselwirkungen unwahrscheinlich

**Fertigarzneimittel:** Bei bestimmten Präparaten sind dosisabhängig Wechselwirkungen möglich, bei anderen Präparaten scheinen sie eher unwahrscheinlich zu sein

## Hypericum-Digoxin-Wechselwirkungen: Ergebnisse (1)

Table II. Digoxin  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ , and  $C_{trough}$  before and after 14 days of comedication with St John's wort

Study part	Preparation	$AUC_{0-24}$ (ng/mL · h)	Before comedication	Day 14 of comedication	$\Delta$ (%) and 95% CI
1	Placebo	$C_{max}$ (ng/mL)	3.14 ± 0.2	3.13 ± 0.34	0.1 (-17 to 17)
		$AUC_{0-24}$ (ng/mL · h)	32.6 ± 1.9	31.8 ± 2.5	-2.4 (-7.8 to 3.1)
		$C_{trough}$ (ng/mL)	0.95 ± 0.1	0.95 ± 0.13	-0.5 (-9 to 8)
LI 160		$C_{max}$ (ng/mL)	3.17 ± 0.4	2.0 ± 0.2	-37 (-42 to -32)**†
		$AUC_{0-24}$ (ng/mL · h)	31.0 ± 1.7	23.3 ± 1.8	-24.8 (-28.3 to -21.3)**†
		$C_{trough}$ (ng/mL)	0.91 ± 0.1	0.74 ± 0.06	-19 (-27 to -11)**†
Hypericum powder type A, 4 g/d		$C_{max}$ (ng/mL)	3.22 ± 0.4	2.03 ± 0.5	-38 (-48 to -18)**†
		$AUC_{0-24}$ (ng/mL · h)	31.4 ± 5.6	22.9 ± 4.0	-26.6 (-37.3 to -15.9)**†
		$C_{trough}$ (ng/mL)	0.85 ± 0.16	0.68 ± 0.1	-19 (-27 to -10)**†
Hypericum powder type A, 2 g/d		$C_{max}$ (ng/mL)	3.47 ± 0.2	2.75 ± 0.6	-21.0 (-40 to -2)**
		$AUC_{0-24}$ (ng/mL · h)	32.9 ± 3.1	27.1 ± 2.7	-17.7 (-21.6 to -13.7)**†
		$C_{trough}$ (ng/mL)	0.94 ± 0.13	0.81 ± 0.07	-13 (-21 to -5)**

## Hypericum-Digoxin-Wechselwirkungen: Ergebnisse (2)

Placebo	$C_{max}$ (ng/mL)	3.43 ± 0.4	3.23 ± 0.6	-6 (-18 to 6)
	$AUC_{0-24}$ (ng/mL · h)	31.4 ± 3.8	30.4 ± 5.3	-3.3 (-14.6 to 8.0)
Hypericum powder type A, 1 g/d	$C_{trough}$ (ng/mL)	0.84 ± 0.16	0.92 ± 0.16	11 (-3 to 25)
	$C_{max}$ (ng/mL)	3.53 ± 0.7	3.25 ± 0.7	-5 (-32 to 22)
Hyperforin: 5.3 mg/d	$AUC_{0-24}$ (ng/mL · h)	30.2 ± 4.2	29.7 ± 5.7	-1.8 (-12.2 to 8.7)
	$C_{trough}$ (ng/mL)	0.77 ± 0.16	0.87 ± 0.19	15 (1 to 30)
Hypericum powder type A, 0.5 g/d	$C_{max}$ (ng/mL)	2.79 ± 0.5	3.21 ± 0.6	15 (4 to 26)
	$AUC_{0-24}$ (ng/mL · h)	29.1 ± 3.1	29.3 ± 3.2	1.5 (-12.2 to 15.2)
Hypericum oil extract	$C_{trough}$ (ng/mL)	0.84 ± 0.08	0.91 ± 0.1	8 (-5 to 23)
	$C_{max}$ (ng/mL)	3.31 ± 0.5	3.13 ± 0.5	-4 (-20 to 12)
Hyperforin: 0.13 mg/d	$AUC_{0-24}$ (ng/mL · h)	28.8 ± 3.0	27.2 ± 2.1	-5.2 (-12.2 to 1.9)
	$C_{trough}$ (ng/mL)	0.78 ± 0.11	0.78 ± 0.11	0 (-1 to 27)
Tea	$C_{max}$ (ng/mL)	2.95 ± 0.6	3.02 ± 0.6	4 (-15 to 23)
	$AUC_{0-24}$ (ng/mL · h)	30.2 ± 4.3	30.1 ± 5.0	-0.3 (-9.5 to 9.0)
Hyperforin: 0.04 mg/d	$C_{trough}$ (ng/mL)	0.77 ± 0.13	0.86 ± 0.17	13 (-13 to 15)

### Hypericum-Digoxin-Wechselwirkungen: Ergebnisse (3)

Placebo	$C_{max}$ (ng/mL)	3.39 ± 0.5	4.0 ± 0.6	13 (-0.2 to 25)
	$AUC_{0-24}$ (ng/mL · h)	34.8 ± 5.9	→ 35.9 ± 5.2	4.2 (-5.9 to 14.3)
Hypericum powder type B, 2 g/d	$C_{trough}$ (ng/mL)	1.02 ± 0.17	1.10 ± 0.11	10 (-2 to 22)
	$C_{max}$ (ng/mL)	3.43 ± 0.58	2.95 ± 0.71	-14 (-24 to -4)*
Hyperforin: 0.3 mg/d	$AUC_{0-24}$ (ng/mL · h)	33.1 ± 4.2	→ 30.2 ± 6.6	-9.0 (-18.0 to 0.1)
	$C_{trough}$ (ng/mL)	1.00 ± 0.17	0.99 ± 0.18	0.4 (-7 to 8)
Fresh plant juice	$C_{max}$ (ng/mL)	3.47 ± 0.46	3.29 ± 0.59	-5 (-15 to 5)
	$AUC_{0-24}$ (ng/mL · h)	34.3 ± 4.6	→ 31.7 ± 4.2	-7.3 (-13.4 to -1.3)*
Hyperforin: 3.6 mg/d	$C_{trough}$ (ng/mL)	1.01 ± 0.11	1.00 ± 0.11	-1 (-5 to 4)
	$C_{max}$ (ng/mL)	3.43 ± 0.59	3.31 ± 0.69	-4 (-15 to 7)
Ze 117	$AUC_{0-24}$ (ng/mL · h)	34.5 ± 4.4	→ 32.6 ± 4.8	-5.6 (-13.0 to 1.7)
	$C_{trough}$ (ng/mL)	1.04 ± 0.15	1.06 ± 0.16	-1 (-11 to 9)

### Hypericum-Präparate: Hinweise zur Zusammensetzung

TAB. 1 CHARAKTERISTIK DER UNTERSUCHTEN PRÄPARATE

Produkt Nr.	Darreichungsform	DEV	Auszugsmittel	Handelsname
<b>Extraktgehalt 250 mg</b>				
P1	Filmtabletten	?	?	Remotiv®
<b>Extraktgehalt 300 mg</b>				
P2	Dragees	4 – 7 : 1	Methanol 80 %	Jarsin 300®
P3	Filmtabletten	2,5 – 5 : 1	Ethanol 60 %	Neuroplant 300®
P4	Filmtabletten	4 – 7 : 1	Methanol 80 %	Texx 300®
<b>Extraktgehalt 425 mg</b>				
P5	Kapseln	3,5 – 6 : 1	Ethanol 60 %	Felis 425®
P6	Kapseln	3,5 – 6 : 1	Ethanol 60 %	Futuran®
P7	Kapseln	3,5 – 6 : 1	Ethanol 60 %	Helarium 425®
<b>Extraktgehalt 600 bis 750 mg</b>				
P8	Filmtabletten	2,5 – 5 : 1	Ethanol 60 %	Neuroplant 1 x 1® (600 mg)
P9	Filmtabletten	5 – 8 : 1	Ethanol 50 %	Laif 600® (612 mg)
P10	Filmtabletten	3,5 – 6 : 1	Ethanol 60 %	Felis 650®
P11	Filmtabletten	4 – 7 : 1	Methanol 80 %	Jarsin 750®

Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M: Chargenkonformität und biopharmazeutische Charakterisierung – Johanniskrautextrakt-Präparate im Vergleich. Pharm. Unserer Zeit 2004; 32: 236 - 241

### Müller et al. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 29 – 36

Table 1 St. John's wort preparation, dosage scheme and daily dose of total hyperforin, total hypericins and flavonoids administered

Preparation	Formulation	Daily dose*	Hyperforin (mg/day)	Hypericins (mg/day)	Flavonoids (mg/day)
LI 160	Coated tablet with 300 mg of 80% (vol/vol) methanolic Hypericum extract (drug extract ratio 4-7:1)	3x1 tablet	41.25	1.29	74.4
Hypericum powder type B 2.7 g/day	Coated tablet with 300 mg Hypericum powder	3x3 tablets	0.13	1.76	56.07
Hypericum powder type A 2.7 g/day	Coated tablet with 300 mg Hypericum powder	3x3 tablets	12.06	4.86	80.64
Hypericum powder type A 1.8 g/day	Coated tablet with 300 mg Hypericum powder	3x2 tablets	8.04	3.24	53.76
Hypericum powder type A 1.2 g/day	Coated tablet with 300 mg Hypericum powder	2x2 tablets	5.36	2.16	35.84
Hypericum powder type A 0.6 g/day	Coated tablet with 300 mg Hypericum powder	2x1 tablet	2.68	1.08	17.92

\*Tablets that are administered 3 times a day were to be taken with breakfast, with lunch and with evening meal; tablets that are administered 2 times a day were to be taken with breakfast and with evening meal

### Müller et al. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 29 – 36

Table 3 Geometric mean ratio point estimate of St. John's wort treatment phase over control phase for the pharmacokinetic parameters midazolam  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-12h}$  and  $t_{1/2}$  with 90% confidence interval

SJW group (HYF content mg/d)	Geometric mean ratio SJW phase/control phase [90% CI]		
	$C_{max}$	$AUC_{0-12h}$	$t_{1/2}$
LI 160 (41.25)	0.35 [0.13; 0.57]	0.20 [0.09; 0.32]	0.91 [0.77; 1.05]
Hypericum powder type B 2.7 g/day (0.13)	1.01 [0.56; 1.46]	0.79 [0.70; 0.87]	1.29 [0.93; 1.65]
Hypericum powder type A 2.7 g/day (12.06)	0.61 [0.30; 0.92]	0.52 [0.42; 0.62]	1.01 [0.73; 1.28]
Hypericum powder type A 1.8 g/day (8.04)	0.70 [0.58; 0.82]	0.62 [0.47; 0.77]	0.89 [0.81; 0.96]
Hypericum powder type A 1.2 g/day (5.36)	0.66 [0.39; 0.92]	0.68 [0.58; 0.78]	0.82 [0.74; 0.89]
Hypericum powder type A 0.6 g/day (2.68)	1.09 [0.63; 1.55]	0.78 [0.63; 0.95]	0.97 [0.79; 1.14]

SJW, St. John's wort; HYF, hyperforin; CI, confidence interval;  $C_{max}$ , maximal plasma concentration;  $AUC_{0-12h}$ , area under concentration time curve from time 0 to 12 h;  $t_{1/2}$ , elimination half-life

Müller et al. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 29 – 36

There was a significant correlation of the extent in relative midazolam AUC<sub>0–12h</sub> decrease with the amount of hyperforin administered ( $r = -0.765$ ,  $p < 0.001$ ) and less with the amount of flavonoids taken ( $r = -0.565$ ,  $p < 0.01$ ). No correlation was found with the dose of hypericins ( $r = -0.067$ ,  $p = 0.673$ ).

Within the amounts of constituents in the different types of St. John's wort products administered in the study there was a correlation between the daily doses of flavonoids and hyperforin ( $r = 0.580$ ,  $p < 0.01$ ) and between flavonoids and hypericins ( $r = 0.557$ ,  $p < 0.01$ ), but no correlation between hypericins and hyperforin ( $r = -0.131$ ,  $p = 0.408$ ).

Considering the positive correlation of flavonoid dose and hyperforin or hypericin dose, partial correlation analysis was performed. Decrease of midazolam AUC was still significantly correlated with hyperforin dose when hypericin and flavonoid dose were control variables ( $r = -0.606$ ,  $p < 0.001$ ).

On the other hand, midazolam AUC decrease was no longer correlated with flavonoid dose when hyperforin and hypericin dose were used as control variables ( $r = -0.010$ ,  $p = 0.949$ ).

Whitten et al. The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systematic review of prospective clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 512–526

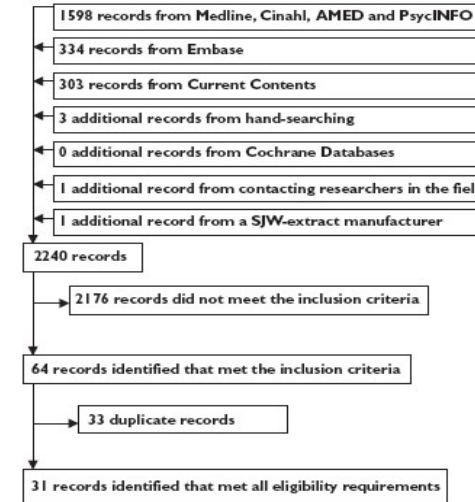


Figure 1  
The flow of records through the systematic review process

Whitten et al. The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systematic review of prospective clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 512–526

### Results

31 studies met the eligibility criteria. More than two-thirds of the studies employed a before-and-after design, less than one-third of the studies used a crossover design, and only three studies were double-blind and placebo controlled.

In 12 studies the SJW extract had been assayed, and 14 studies stated the specific SJW extract used.

Results from 26 studies, including all of the 19 studies that used high-dose hyperforin extracts (> 10 mg/day), had outcomes consistent with CYP3A induction.

The 3 studies using low-dose hyperforin extracts (< 4 mg/day) demonstrated no significant effect on CYP3A.

Madabushi R, Frank B, Drewelow B, Derendorf H, Butterweck V. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62: 225 - 233

Table 2 Influence of different preparations of St. John's wort on cyclosporine dose corrected pharmacokinetic parameters in 10 renal transplant patients [15]

Parameter	Baseline	Low-hyperforin	Washout	High-hyperforin
Dose (mg/day)	216±58	223±54	225±54*	362±63**
AUC (ng×h/mL)	3,663±678	3,109±527	3,442±741	1,671±313**
C <sub>max</sub> (ng/mL)	995±284	894±187	986±201	532±117**

\* $p < 0.05$  vs baseline, \*\* $p < 0.01$  vs baseline