

Een delier tijdens gebruik van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

Y. GÜZELCAN, H.E. BECKER, J. ASSIES

SAMENVATTING Sint-janskruid is een populair plantaardig antidepressivum in Duitsland en de Verenigde Staten. In Nederland is de ervaring met sint-janskruid beperkt, hoewel er een groeiende aandacht is voor het gebruik ervan. Uit dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek blijkt dat sint-janskruid bij een lichte tot matige depressie in een dosering van 900 mg hypericumextract effectiever is dan een placebo en waarschijnlijk even effectief als tricyclische antidepressiva en serotonineheropnameremmers (SSRI's). Sint-janskruid heeft bovendien minder bijwerkingen, maar met het toenemend gebruik zijn er de laatste jaren wel veel interacties met andere geneesmiddelen waargenomen. In de literatuur worden een serotonerg syndroom en acute intoxicatie door sint-janskruid gerapporteerd. Er zijn ook verschillende patiëntbeschrijvingen waarin sint-janskruid een (hypo)manie induceerde. Wij beschrijven een 67-jarige patiënte met een delier tijdens gebruik van sint-janskruid.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 11, 793-797]

TREFWOORDEN antidepressivum, delirium, *Hypericum perforatum*, sint-janskruid

Verscheidende onderzoeken hebben aangetoond dat het antidepressieve effect van *Hypericum perforatum* – in de volksmond ook wel sint-janskruid genoemd – bij lichte tot matige depressies, in een dosering van 900 mg hypericumextract, waarschijnlijk gelijk is aan dat van tricyclische antidepressiva en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) (Schrader e.a. 1998; Schrader 2000; Woek 2000; Schulte 2000). Ook zou sint-janskruid minder bijwerkingen hebben dan tricyclische antidepressiva en SSRI's. De resultaten zijn echter gebaseerd op kortdurende onderzoeken van 6 of 8 weken (Schrader e.a. 1998; Schrader 2000; Woek 2000; Schulte 2000).

Hypericum producten worden in Nederland onder verschillende namen op de markt gebracht en kunnen in verschillende vormen en sterkten zonder recept worden verkregen (Baede-van Dijk

e.a. 2000). Het gebruik ervan is de laatste jaren explosief toegenomen, vooral in Duitsland en de Verenigde Staten. Zo steeg de verkoop in de VS alleen in 1998 al met 2800% (Brevoort 1998). In Europa gaan er jaarlijks enkele miljoenen verpakkingen over de toonbank, met een gezamenlijke verkoopwaarde van 6 miljard dollar (Harrison 1998). In Nederland is de ervaring met het middel tot nog toe beperkt, maar groeit de aandacht (Schulte 2000).

De laatste jaren zijn er veel interacties tussen sint-janskruid en verschillende geneesmiddelen vermeld zoals digoxine, warfarine, theofylline, cyclosporine, derde generatie-anticonceptiva en indinavir. Sint-janskruid induceert het cytochroom P450-CYP-3A-leverenzymstelsel. Hierdoor worden middelen die door het cytochroom P450-CYP-3A gemetaboliseerd worden, versneld

afgebroken en wordt hun bloedconcentratie verlaagd. Zo kunnen verschillende medische complicaties ontstaan zoals rejectie van een harttransplantaat en ongewenste zwangerschap (Piscitelli e.a. 2000; Ruschitzka e.a. 2000; Ernst 1999). Sint-janskruid remt onder meer de serotonineheropname, kan receptorhypersensitiviteit doen ontstaan en in combinatie met SSRI's een serotonerg syndroom veroorzaken (Parker e.a. 2001). Ook kan het een subacute toxische neuropathie veroorzaken. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat hypericine bij neuronen fotosensitiviteit induceert. Bij blootstelling aan licht ontwikkelt zich dan een neurotoxiciteit (Bove 1998; Firenzuoli & Gori 1999). In de literatuur zijn verscheidene gevallen beschreven van inductie van een (hypo)manie door sint-janskruid (Nierenberg e.a. 1999; O'Breasail e.a. 1998; Barbenel e.a. 2000; Moses & Mallinger 2000).

We beschrijven hier een patiënt met een delier tijdens het gebruik van sint-janskruid. Voorzover ons bekend is een delier als complicatie van sint-janskruid niet eerder gerapporteerd.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënte, een 67-jarige alleenstaande vrouw met een blanco psychiatrische voorgeschiedenis, werd door de plaatselijke crisisdienst op verzoek van de politie midden in de nacht gezien. Zij was door burens van straat gehaald, waar zij verward rondliep.

Zij vertelt dat zij sinds drie weken last heeft van drie geesten, die seksueel contact met haar willen. Deze geesten zeggen dat ze haar naar het hiernamaals willen meenemen; ze zullen haar vermoorden of misschien moet ze dat zelf wel doen. Patiënte heeft zich hiertegen verweerd door knoflook in al haar lichaamsopeningen te stoppen en zich niet meer te wassen. Verdere anamnese is op dat moment niet mogelijk en patiënte wordt met een inbewaringstelling (ibs) opgenomen op de afdeling psychiatrie van een academisch ziekenhuis.

Bij opname wordt een matig verzorgde

vrouw gezien die een penetrante knoflookgeur verspreidt. Zij is erg onrustig en plukkerig. Het bewustzijn is wisselend gedaald en de oriëntatie in tijd, plaats en persoon is gestoord. De aandacht is nauwelijks te trekken en niet te behouden. Er zijn visuele en akoestische hallucinaties. Het denken is traag van tempo en incoherent. Inhoudelijk zijn er paranoïde en bizarre wanen. De stemming is angstig en het affect is bijpassend.

De voorlopige diagnose wordt gesteld op een delier. Lichamelijk onderzoek laat geen afwijkingen zien. Er wordt begonnen met tweemaal daags 2,5 mg haloperidol. Van opname op een somatische afdeling wordt op dat moment afgezien omdat patiënte zeer onrustig is en goede somatische evaluatie en opvang op de afdeling psychiatrie mogelijk zijn (Van Waarde & Van der Mast 2000).

De volgende ochtend wordt de aan de afdeling verbonden internist geconsulteerd. Ook zij vindt bij uitgebreid lichamelijk onderzoek geen afwijkingen. Het screenend laboratoriumonderzoek (bezinking, leverfuncties, nierfuncties, elektrolyten, hemogram, urinesediment, glucose en eiwit in de urine, luesreactie, vitamine B₁, vitamine B₆, vitamine B₁₂) levert eveneens geen bijzonderheden op.

Patiënte is inmiddels wel wat rustiger en kan vertellen dat zij geen alcohol of drugs gebruikt. Wel krijgt zij levothyroxine voorgeschreven in een eenmaal daagse dosering van 125 µg. De waarden van TSH (2,40 mE/l) en FT-4 (11,2 pm/l) blijken normaal. Een CT-scan van de hersenen laat een klein infarct in het putamen zien.

Twee dagen later is een uitgebreidere anamnese mogelijk. Patiënte heeft dan geen hallucinaties meer en ook de bewustzijnsstoornissen zijn verdwenen. Wel is zij bang dat de geesten terug zullen komen.

Zij vertelt dat zij zich een paar weken moe had gevoeld en niet goed meer sliep. Op aanraden van vriendinnen is zij drie weken voor opname begonnen met het gebruik van sint-janskruid

(Perika® 300 mg), waarvan zij dagelijks drie tabletten had genomen. Patiënte zelf spreekt over een homeopathisch middel. Kort daarop zag zij in de spiegel een gezicht waarvan zij dacht dat het van haar overleden zoon was en kwamen de geesten.

De behandeling met haloperidol werd gedurende de opname gecontinueerd. Vijf dagen na het verdwijnen van haar klachten ging patiënte in sterk verbeterde conditie met ontslag naar huis, waarna de behandeling met haloperidol gestaakt kon worden. Bij een follow-up zes maanden later was patiënte volledig hersteld en bleek ze geen psychotische verschijnselen meer te hebben gehad.

BESCHOUWING

Zowel hypothyreoïdie (Davis 1989) als een cerebrovasculair accident (CVA) (Blass e.a. 1991) kunnen een delier veroorzaken. Bij onze patiënte waren de waarden van T_4 en TSH normaal. Op de computertomografie van de hersenen was een klein infarct in het gebied van het putamen te zien, maar het was niet bekend wanneer dit had plaatsgevonden. Hoewel onze patiënte mede door haar leeftijd misschien al kwetsbaar was voor een delier ten gevolge van hypothyreoïdie in het verleden en het kleine cerebrale accident, leek er vooral een duidelijke relatie tussen het gebruik van sint-janskruid en het optreden van het delier. Haar klachten waren ontstaan nadat zij sint-janskruid was gaan gebruiken, en bleven aanwezig gedurende het gebruik ervan, terwijl na het staken het delirante beeld geheel opklaarde. Een andere oorzaak voor het delier werd niet gevonden.

Sint-janskruid induceert het cytochroom P450-CYP-3A-leverenzymstelsel. Levothyroxine wordt ook door dit zelfde enzymstelsel gemetaboliseerd (Kato e.a. 2000), waardoor het sneller afgebroken wordt en er een hypothyroïdie kan ontstaan. Bij de patiënte bleken de T_4 - en TSH-waarden echter normaal.

Verschillende stoffen uit sint-janskruid

zoals hypericine en hyperforine remmen waarschijnlijk synergistisch de heropname van nor-adrenaline, serotonine en dopamine, zodat de farmacodynamische werking op die van de SSRI's en de tricyclische antidepressiva lijkt (Schulte 2000). Ouderen zijn gevoeliger voor bijwerkingen van medicatie, maar het werkingsmechanisme en met name de farmacodynamische werking (Müller e.a. 1997) van sint-janskruid zijn nog onvoldoende opgehelderd om een verklaring te kunnen bieden voor het ontstaan van een delier bij gebruik van sint-janskruid.

CONCLUSIE

Er is geen duidelijke verklaring voor het ontstaan van het delirium tijdens het gebruik van sint-janskruid bij patiënte. De voorgeschiedenis van hypothyreoïdie en het CVA in het gebied van het putamen maakten deze oudere patiënte er wel extra kwetsbaar voor. Interactie tussen levothyroxine en sint-janskruid of een intoxicatie door sint-janskruid zelf zou bij onze patiënte het delier hebben kunnen veroorzaken. Bij gebruik van sint-janskruid is voorzichtigheid geboden, vooral bij patiënten die mogelijk extra kwetsbaar zijn, zoals onze patiënte. Bij verdenking op een delier moet nagegaan worden of een patiënt zelfgekochte middelen gebruikte, inclusief de zogenaamde plantaardige middelen zoals sint-janskruid.

 Met dank aan mevrouw dr. R.C. van der Mast voor haar kritische adviezen.

LITERATUUR

- Baede-van Dijk, P.A., van Galen, E., & Lekkerkerker, J.F. (2000). Combinaties van *Hypericum perforatum* (sint-janskruid) met andere geneesmiddelen risicovol. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 144, 811-812.
- Barbenel, D.M., Yusufi, B., O'Shea, D., e.a. (2000). Mania in a patient receiving testosterone replacement postorchidectomy taking St. John's wort and sertraline. *Journal of Psychopharmacology*, 14, 84-86.

- Blass, J.P., Nolan, K.A., Black, R.S., e.a. (1991). Delirium: phenomenology and diagnosis, a neurobiologic view. *International Psychogeriatrics*, 3, 121-134.
- Brevoort, P. (1998). The booming US botanical market. *HerbalGram*, 44, 33-48.
- Bove, G.M. (1998). Acute neuropathy after exposure to sun in a patient treated with St John's Wort. *The Lancet*, 352, 1121-1122.
- Davis, A.T. (1989). Psychotic states associated with disorders of thyroid function. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 19, 47-56.
- Ernst, E. (1999). Second thoughts safety of St John's wort. *The Lancet*, 354, 2014-2016.
- Firenzuoli, F., & Gori, L. (1999). Toxicity of *Hypericum perforatum*. *Forschende Komplementärmedizin*, 6, 271.
- Harrison, P. (1998). Herbal medicine takes root in Germany. *Canadian Medical Association Journal*, 158, 637-639.
- Kato, Y., Haraguchi, K., Shibahara, T., e.a. (2000). Reduction of serum thyroxine concentrations by methylsulfonyl metabolites of tetra-, penta- and hexachlorinated biphenyls in male Sprague-Dawley rats. *Chemosphere*, 40, 1233-1240.
- Moses, E.L., & Mallinger, A.G. (2000). St. John's Wort: three cases of possible mania induction. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 115-117.
- Müller, W.E., Rolli, M., Schafer, C., e.a. (1997). Effects of hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry*, 30, 102-107.
- Nierenberg, A.A., Burt, T., Matthews, J., e.a. (1999). Mania associated with St. John's wort. *Biological Psychiatry*, 46, 1707-1708.
- O'Breasail, A.M., & Argouarch, S. (1998). Hypomania and St. John's wort. *Canadian Journal of Psychiatry*, 43, 746-747.
- Parker, V., Wong, A.H., Boon, H.S., e.a. (2001). Adverse Reactions to St. John's Wort. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46, 77-79.
- Piscitelli, S.C., Burstein, A.H., Chaitt, D., e.a. (2000). Indinavir concentrations and St John's wort. *The Lancet*, 355, 547-548.
- Ruschitzka, F., Meier, P.J., Turina, M., e.a. (2000). Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *The Lancet*, 355, 548-549.
- Schrader, E. (2000). Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine. A randomized, controlled study in mild-moderate depression. *International Clinical Psychopharmacology*, 15, 61-68.
- Schrader, E., Meier, B., & Brattstrom, A. (1998). Hypericum treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study. *Human Psychopharmacology*, 13, 163-169.
- Schulte, P.F.J. (2000). Sint-janskruid als antidepressivum. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 144, 1820-1825.
- Waarde, J.A. van, & van der Mast, R.C. (2000). Een delirium? Opname in het algemene ziekenhuis, niet in het psychiatrische. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 144, 913-915.
- Woelk, H. (2000). Comparison of St. John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 321, 536-539.

AUTEURS

Y. GÜZELCAN is als assistent-geneeskundige in opleiding verbonden aan de afdeling psychiatrie AMC/de Meren te Amsterdam.

H.E. BECKER is als psychiater verbonden aan de afdeling psychiatrie AMC/de Meren te Amsterdam.

J. ASSIES is als internist verbonden aan de afdeling psychiatrie AMC/de Meren te Amsterdam.

Correspondentieadres: Y. Güzelcan, Universiteit van Amsterdam, afdeling psychiatrie, Postbus 22700, 1100 DE Amsterdam. Telefoon: (020) 5662240; fax: (020) 5667072.

E-mail: y.guzelcan@amc.uva.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-4-2001.

SUMMARY

A delirium during St. John's wort use – Y. Güzelcan, H.E. Becker, J. Assies –
St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) is a popular herbal antidepressant in Germany and the USA. In the Netherlands the attention for its use is growing. St. John's wort in a dosage of 900 mg/day is more effective than placebo and probably as effective as tricyclic antidepressants and SSRI's, for the treatment of mild to moderate depression. St. John's wort is associated with substantially fewer side effects. However, several reports have raised the possibility of interactions between St. John's wort and various prescribed drugs. Recently precipitation of (hypo)mania, acute intoxication and serotonergic syndrome induced by St. John's wort were reported. We present a case of delirium temporally associated with the use of St. John's wort.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 11, 793-797]

KEYWORDS antidepressant, delirium, *hypericum perforatum*, St. John's wort