

Frukt og bær – interaksjoner med legemidler

Frukt og bær kan forårsake interaksjoner med legemidler. Det mest kjente eksemplet er grapefrukt, som inneholder substanser som hemmer aktiviteten til cytokrom P450-enzymet CYP3A4, det viktigste enzymet i metabolismen av legemidler. Flere andre frukt- og bærtypene kan potensielt ha en betydelig innvirkning på legemiddelmetabolismen, men her er dokumentasjonsgrunnlaget generelt sett svært begrenset.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Kostholdet er en av mange faktorer som kan påvirke farmakokinetikken til legemidler. Tradisjonelt er påvirkningen av kostholdet blitt knyttet til endret absorpsjon fra mage-tarm-kanalen, men nyere forskning viser at fødevarer også kan endre legemiddelmetabolismen.

Interessen for ulike frukters og bærs evne til å påvirke legemiddelmetabolismen skyldes et overraskende funn fra slutten av 1980-årene i forbindelse med inntak av grapefruktjuice (1). I en interaksjonsstudie med alkohol og kalsiumantagonisten felodipin ble grapefruktjuice benyttet for å maskere alkoholsmaken (1). Alkoholinntak førte ikke til endret serumkonsentrasjon av felodipin, men man observerte langt høyere konsentrasjoner av felodipin både med og uten alkohol enn i tidligere studier. Forskerne mistenkte at det var grapefruktjuicen som ga de økte serumkonsentrasjonene, noe som senere ble bekreftet. Bakgrunnen for interaksjonen viste seg å være at komponenter i grapefrukt hemmer enzymet CYP3A4.

I kjølvannet av det oppsiktsvekkende grapefruktjuicet funnet er andre frukters og bærs potensielle påvirkning på metaboliserende enzymer blitt studert. Regelmessig inntak av frukt og bær blir stadig mer aktuelt som helsebringende tiltak, og i denne artikkelen gis en oppsummering av frukt- og bærtypene der det i foreligger informasjon om påvirkning på legemiddelmetaboliserende enzymer.

Grapefrukt

Grapefrukt inneholder substanser (furanokoumariner) som hemmer aktiviteten til enzymet CYP3A4. En sammenliknende studie viste at inntak av 250 ml grapefruktjuice om dagen hemmer CYP3A4 i omtrent samme grad som 1 g erytromycin daglig. Studien ble gjort med felodipin som testlegemiddel, og man fikk rundt regnet en fordobling av serumkonsentrasjonen av felodipin både med grapefruktjuice og med erytromycin (2).

Mange legemidler blir metabolisert av CYP3A4. Ramme 1 gir en oversikt over midler der serumkonsentrasjonen forventes å bli minst fordoblet ved inntak av 1–2 glass grapefruktjuice per dag. En fordobling av serumkonsentrasjonen vil for de fleste legemidler representere en klinisk relevant endring – i beste fall med forbedret terapeutisk effekt, i verste fall med økt bivirkningsforekomst. En studie med felodipin 5 mg daglig viste at blodtrykket sank ytterligere 10 % når pasienten inntok 200 ml grapefruktjuice om dagen (3). Graden av påvirkning vil imidlertid være individuell, og det er rapportert kritisk blodtrykksfall etter inntak av grapefruktjuice hos pasienter under behandling med nifedipin (4), en annen kalsiumantagonist som metaboliseres av CYP3A4.

I de fleste studier har man undersøkt i hvilken grad grapefrukt i form av juice påvirker legemidlene. I industriell juiceproduksjon er det vanlig å presse frukten uskrelt. Siden skallet inneholder høyere konsentrasjoner av CYP3A4-hemmende stoffer enn fruktkjøttet, vil man vente sterkere interaksjon med juice enn med skrelt frukt. Det er imidlertid rapportert alvorlige muskelbivirkninger i form av rabdomyolyse hos en pasient som ble behandlet med CYP3A4-substratet simvastatin kort tid etter at vedkommende begynte å spise en skrelt grapefrukt daglig (5). Betydningen av skrelt frukt må derfor ikke undervurderes.

Det finnes ingen holdepunkter for å anta at grapefrukt eller grapefruktjuice hemmer andre enzymer enn CYP3A4.

Andre sitrusfrukter

Etter oppdagelsen av grapefrukts hemmende egenskaper på CYP3A4 er det blitt undersøkt om dette gjelder også for andre sitrusfrukter, deriblant appelsin. Studier viste at vanlig appelsinjuice ikke inneholder stoffer som hemmer CYP3A4, men at enzymet kan hemmes av juice laget av bitterappelsin (*Citrus aurantium*), også kalt pome-

rans eller Sevilla-appelsin. Graden av CYP3A4-hemmende aktivitet i grapefrukt- og bitterappelsinjuice er omtrent den samme, for eksempel så man at inntak av bitterappelsinjuice førte til omtrent en fordobling av serumkonsentrasjon av felodipin i en klinisk studie (6). Det er trolig også de samme stoffene som forårsaker hemmingen.

Det grønne kjøttet i bitterappelsinene er for surt og bittert til å kunne spises, men av det gulaktige skallet utvinnes det en olje som blir brukt som smaksingrediens i kaker, konditorvarer og te. Bitterappelsiner blir ofte hermetisert eller kokt til marmelade, syltetøy, gelé, sirup og sauser, og appelsin-smaken fra likører som Cointreau og curaçao kommer fra bitterappelsinens skall. Det er ukjent om bitterappelsiner brukt i slike nærings- og nytelsesmidler kan forårsake interaksjon med legemidler.

Pomelo (*Citrus maxima*) er en stor sitrusfrukt med grønt skall. Fruktkjøttet smaker friskt og søtt, men det er noe tørrere enn grapefruktkjøtt. I likhet med grapefrukt og bitterappelsiner inneholder pomelo stoffer som hemmer CYP3A4. Hvilke substanser i pomelo som hemmer enzymet er usikkert, men hemmingen ser ut til å være omtrent like sterk som for grapefrukt (7).

Sitron og lime er i liten grad blitt undersøkt som potensielle hemmere av metaboliserende enzymer. I en studie ble det imidlertid observert en betydelig økning i serumkonsentrasjonen av felodipin etter inntak av 250 ml fortynnet limejuice hos to av åtte friske forsøkspersoner, mens den ikke ble påvirket hos de seks andre (8). Det er ukjent hvor-

Hovedbudskap

- Grapefrukt og grapefruktjuice er potente hemmere av enzymet CYP3A4, som metaboliserer en rekke legemidler
- Også bitterappelsin (pomerans), pomelo og stjernefrukt hemmer CYP3A4
- Granateple, røde druer og tranebær kan muligens hemme CYP-enzymet, men det er motstridende data
- Siden regelmessig inntak av frukt og bær blir stadig mer aktuelt som helsebringende tiltak, er det viktig å være observant på mulige interaksjoner med legemidler



www.frukt.no

for det var så store interindividuelle forskjeller i effekten av limejuice i denne studien.

Stjernefrukt

In vitro-studier indikerer at stjernefrukt (*Averrhoa carambola*) inneholder stoffer med CYP3A4-hemmende aktivitet (9). I rotter er det vist at samtidig administrering av stjernefruktjuice øker serumkonsentrasjon av CYP3A4-substratet karbamazepin med gjennomsnittlig 30 % (10). Det finnes foreløpig ingen studier der man har undersøkt i hvilken grad inntak av stjernefrukt påvirker serumkonsentrasjonen av CYP3A4-substrater hos mennesker.

Granateple

Granateple (*Punica granatum*) finnes i ulike varianter med forskjellig innhold av såkalte antocyaniner, som gir fruktkjøttet den intense røde fargen (basis for drikken Campari). Frukten inneholder også meget høye konsentrasjoner antioksidanter (tanniner), og det er publisert studier som antyder at denne frukten kan ha gunstige medisinske effekter, blant annet mot prostatakreft. I det siste er det også kommet rapporter som viser at granateple inneholder stoffer med hemmende aktivitet overfor enzymene CYP3A4 og CYP2C9 (11, 12). Når det gjelder effekten

på CYP3A4, er det imidlertid publisert motstridende data (11, 13). Spørsmålet er om dette kan ha med ulike fruktsorter å gjøre.

Nylig ble det rapportert et tilfelle av rabdomyolyse etter inntak av granateplejuice hos en pasient som ble behandlet med rosuvastatin (14), et statin som ikke er registrert i Norge. Rosuvastatin blir ikke metabolisert i særlig grad, og det er derfor blitt spekulert i om granateple inneholder stoffer med hemmende effekt overfor organisk aniontransporterende polypeptid (OATP), som transporterer rosuvastatin fra blodet over til leveren.

Druer

Druer finnes i mange ulike sorter og er i medisinsk sammenheng omfattet med størst interesse som råstoff for vin. Skallet på røde druer inneholder substanser med hemmende aktivitet overfor CYP3A4, og dette forklarer hvorfor rødvin, men ikke hvitvin, har vist seg å gi redusert aktivitet av CYP3A4 in vitro (15). Effekten av rødvinsinntak på farmakokinetikken til CYP3A4-substratene cisaprid, ciklosporin og felodipin er undersøkt i kliniske studier. Resultatene fra disse studiene er motstridende, noe som blant annet kan skyldes at innholdet av stoffer med påvirkning på CYP3A4 varierer avhengig av

druetype, voksested eller tidspunkt for innhøsting. Samtidig kan alkohol i seg selv påvirke farmakokinetikken, noe som vanskeliggjør tolkingen av denne typen studier.

Tranebær

Tranebær (*Vaccinium macrocarpon*) har lenge vært brukt i folkemedisinen til forebygging og behandling av urinveisinfeksjoner. I litteraturen er det beskrevet flere tilfeller av økt INR-nivå og blødning etter inntak av tranebær hos pasienter som behandles med warfarin (16). Dette har gitt grunnlag for spekulasjoner om at tranebær hemmer CYP2C9, som er det viktigste enzymet i metabolismen av warfarin. I kontrollerte kliniske studier har man imidlertid ikke klart å vise noen effekt av tranebær – verken på warfarinkonsentrasjon eller på INR-nivå (17, 18). Dette utelukker ikke at enkeltpasienter som bruker warfarin kan være følsomme for inntak av tranebærjuice, men det er tvilsomt om tranebær inneholder stoffer med hemmende aktivitet overfor CYP2C9.

Andre bærtypen

Vi har ikke funnet studier som indikerer at andre typer bær påvirker enzymer som metaboliserer legemidler, men på den annen side er dette svært mangelfullt studert.

Ramme 1

Legemidler der man kan forvente minst en fordobling av serumkonsentrasjonen ved inntak av 1–2 glass grapefruktjuice¹

Kalsiumantagonister

- Felodipin
- Isradipin
- Lerkandipin
- Nifedipin

Statiner

- Atorvastatin
- Lovastatin
- Simvastatin

Legemidler mot impotens

- Sildenafil
- Tadalafil
- Vardenafil

Psykofarmaka

- Alprazolam
- Buspiron
- Midazolam
- Quetiapin

Nevrologiske legemidler

- Eletriptan
- Ergotamin
- Kabergolin
- Karbamazepin

Immunosuppressiver

- Ciklosporin
- Everolimus
- Sirolimus
- Takrolimus

Andre

- Aprepitant
- Bosentan
- Ivabradin
- Darifenacin
- Eplerenon
- Loratadin
- Loperamid
- Sakinavir
- Solifenacin

¹ Alle CYP3A4-substrater vil kunne få økt serumkonsentrasjon ved samtidig inntak av grapefrukt/grapefruktjuice, men de som er nevnt i rammen er de som vurderes som mest følsomme (flere legemiddeleksempler finnes på www.cyp450.no)

Konklusjon

Denne gjennomgangen illustrerer at frukt og bær kan ha betydelig innvirkning på legemiddelmetabolismen. Dokumentasjonsgrunnlaget er for en del frukttyper, og for alle andre typer bær enn tranebær, sterkt begrenset. Dette må ses i sammenheng med at det ikke stilles krav om at studier om interaksjon med legemidler må utføres for næringsmidler. Det er også en del motstridende data, som kan skyldes at nivåene av substanser med potensiell innvirkning på legemiddelmetabolismen kan variere avhengig av sort, dyrkningssted og tidspunkt for innhøsting.

Regelmessig inntak av frukt og bær blir stadig mer aktuelt som helsebringende tiltak, og det er derfor viktig å være oppmerksom på mulige interaksjoner med legemidler. Grapefrukt og grapefruktjuice inneholder stoffer som er kraftige hemmere av aktiviteten til CYP3A4, det viktigste enzymet i metabolismen av legemidler. Inntak av grapefrukt eller grapefruktjuice sammen med legemidler som metaboliseres via CYP3A4 (ramme 1) kan i beste fall medføre økt legemiddeleffekt og i verste fall alvorlige bivirkninger. Andre frukter med tilsvarende potensial til å hemme CYP3A4 inkluderer bitterappelsin (pomegran), pomelo og stjernefrukt. Granateple og vin laget av røde druer har også vært assosiert med CYP3A4-hemming, men her er det motstridende informasjon. Når det gjelder tranebær, gir flere rapporter om alvorlig blødning hos enkeltpasienter grunn til å være på vakt overfor inntak i kombinasjon med warfarin.

Espen Molden

espen.molden@farmasi.uio.no
 Farmasøytisk institutt
 Universitetet i Oslo
 Postboks 1068 Blindern
 0316 Oslo

Olav Spigset

Avdeling for klinisk farmakologi
 St. Olavs Hospital

Litteratur

1. Bailey DG, Spence JD, Edgar B et al. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med* 1989; 12: 357–62.
2. Bailey DG, Bend JR, Arnold JM et al. Erythromycin-felodipine interaction: magnitude, mechanism, and comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 25–33.

3. Edgar B, Bailey D, Bergstrand R et al. Acute effects of drinking grapefruit juice on the pharmacokinetics and dynamics of felodipine – and its potential clinical relevance. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 313–7.
4. Adigun AQ, Mudasiru Z. Clinical effects of grapefruit juice-nifedipine interaction in a 54-year-old Nigerian: a case report. *J Natl Med Assoc* 2002; 94: 276–8.
5. Dreier JP, Endres M. Statin-associated rhabdomyolysis triggered by grapefruit consumption. *Neurology* 2004; 62: 670.
6. Malhotra S, Bailey DG, Paine MF et al. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furcoumarins. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 14–23.
7. Egashira K, Ohtani H, Itoh S et al. Inhibitory effects of pomelo on the metabolism of tacrolimus and the activities of CYP3A4 and P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 828–33.
8. Bailey DG, Dresser GK, Bend JR, Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 529–37.
9. Hidaka M, Fujita K, Ogikubo T et al. Potent inhibition by star fruit of human cytochrome P450 3A (CYP3A) activity. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 581–3.
10. Hidaka M, Okumura M, Ogikubo T et al. Transient inhibition of cyp3a in rats by star fruit juice. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 343–5.
11. Farkas D, Oleson LE, Zhao Y et al. Pomegranate juice does not impair clearance of oral or intravenous midazolam, a probe for cytochrome P450-3A activity: comparison with grapefruit juice. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 286–94.
12. Nagata M, Hidaka M, Sekiya H et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 2C9 and tolbutamide pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 302–5.
13. Hidaka M, Okumura M, Fujita K et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 644–8.
14. Sorokin AV, Duncan B, Panetta R et al. Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption. *Am J Cardiol* 2006; 98: 705–6.
15. Chan WK, Nguyen LT, Miller VP et al. Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 3A4 by grapefruit juice and red wine. *Life Sci* 1998; 62: PL135–42.
16. Rindone JP, Murphy TW. Warfarin-cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding. *Am J Ther* 2006; 13: 283–4.
17. Li Z, Seeram NP, Carpenter CL et al. Cranberry does not affect prothrombin time in male subjects on warfarin. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 2057–61.
18. Lilja JJ, Backman JT, Neuvonen PJ. Effects of daily ingestion of cranberry juice on the pharmacokinetics of warfarin, tizanidine, and midazolam – Probes of CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 833–9.

Manuskriptet ble mottatt 25.6. 2007 og godkjent 31.10. 2007. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.