

Grapefruit-Medikamenten-Wechselwirkungen

Substanzen aus der Grapefruit können die Metabolisierung einiger Medikamente beeinflussen und das Risiko für Toxizität und unerwünschte Nebenwirkungen erhöhen. Dies wird vor allem bei Medikamenten beobachtet, die über das intestinale Enzymsystem Zytochrom P 450 3A4 (CYP 3A4) metabolisiert werden und die eine niedrige Bioverfügbarkeit sowie einen engen therapeutischen Index aufweisen.

AMERICAN FAMILY PHYSICIAN

Die Wechselwirkungen von Inhaltsstoffen der Grapefruit mit Medikamenten wurden zufällig entdeckt. Autoren einer Studie benutzten Grapefruit, um den Geschmack von Alkohol zu maskieren und stellten dabei fest, dass Patienten, die Felodipin (Plendil® und Generika) mit Grapefruitsaft eingenommen hatten, gegenüber den Normalwerten zwei- bis dreifach erhöhte Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs aufwiesen.

Interaktionsmechanismen

Inhaltsstoffe der Grapefruit blockieren das Enzymsystem Zytochrom P 450 3A4 (CYP 3A4) im Intestinaltrakt. Dadurch wird die Bioverfügbarkeit von Medikamenten, die unter Beteiligung dieses Systems metabolisiert werden, erhöht. Zudem kann auch der intestinale Transport von Medikamenten in den Blutkreislauf verlangsamt werden. Aufgrund der erhöhten Plasmakonzentrationen und der veränderten Wirkzeiten kann es vor allem bei Medikamenten mit normalerweise niedriger oraler Bioverfügbarkeit und einem engen therapeutischen Index zu einer drastischen Verstärkung sowohl der Wirkungen als auch der Nebenwirkungen kommen. Welche Inhaltsstoffe der Grapefruit für die Hemmung des intestinalen CYP 3A4 verantwortlich sind, konnte noch nicht festgestellt werden.

Merksätze

- Inhaltsstoffe der Grapefruit blockieren das intestinale Enzymsystem P 450 (CYP 3A4) und erhöhen damit die Bioverfügbarkeit einiger Medikamente.
- Dadurch können vor allem bei Medikamenten mit niedriger oraler Bioverfügbarkeit und einem engen therapeutischen Index Wirkungen und Nebenwirkungen verstärkt werden.
- Klinisch signifikante Wechselwirkungen mit Grapefruit wurden bei einzelnen Medikamenten aus den Substanzklassen der Statine, Antiarrhythmika, Immunsuppressiva und Kalziumkanalblocker nachgewiesen.
- Da lediglich die intestinale Metabolisierung durch Grapefruit beeinflusst wird, treten Wechselwirkungen nur bei oraler Medikation auf.

Da lediglich die Metabolisierung über das intestinale CYP 3A4 verändert ist, tritt die Interaktion nur bei oraler Medikation auf. Entsprechend wurden in Studien zu intravenösen Darreichungsformen von Medikamenten, die das Potenzial für Wechselwirkungen mit Grapefruit-Substanzen aufweisen und Substrate für hepatisches CYP 3A4 darstellen, keine auffälligen Veränderungen der Plasmakonzentrationen gefunden.

Therapiemanagement

Die Konzentration des intestinalen CYP 3A4 kann nach dem Verzehr von Grapefruit innerhalb von vier Stunden um bis zu 47 Prozent herabgesetzt sein. Eine Studie zeigte, dass diese Wirkung bis zu 72 Stunden andauern kann. Eine andere Studie kam zu dem ähnlichen Ergebnis, dass der Konsum von zirka 240 ml (8 oz.) Grapefruitsaft intestinales CYP 3A4 für 24 bis 72 Stunden inhibieren kann. Aufgrund dieser sehr variablen Zeitspanne ist eine zeitliche Trennung zwischen der Einnahme eines Medikaments und dem Verzehr von Grapefruit zur Vermeidung von Wechselwirkungen keine Lösung. Zudem muss berücksichtigt werden, dass aufgrund des genetischen Polymorphismus

Tabelle: **Grapefruit-Medikamenten-Wechselwirkungen und Alternativen**

Substanzklasse	Wirkstoffe, die möglicherweise von Grapefruit beeinflusst werden	Auswirkungen der Interaktion	Alternative Medikamente
Antiarrhythmika	Amiodaron (Cordarone® und Generika) Chinidin (nicht im AK der Schweiz) Disopyramid (nicht im AK der Schweiz)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Amiodaron können thyreoidale oder pulmonale Toxizität, Leberschäden, QTc-Verlängerung, proarrhythmische Störungen und Bradykardie verursachen. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Chinidin und Disopyramid können kardiotoxisch sein, da sie Torsade de pointes verursachen.	Digoxin (Digoxin Sandoz®) Diltiazem (Dilzem® und Generika) Verapamil (Isoptin® und Generika) Betablocker
Kalziumkanalblocker	Felodipin (Plendil® und Generika) Nicardipin (nicht im AK der Schweiz) Nifedipin (Adalat® und Generika) Nimodipin (Nimotop®) Nisoldipin (nicht im AK der Schweiz)	Erhöhte Plasmakonzentrationen können zu Blutandrang, peripheren Ödemen, Kopfschmerzen, Tachykardie, symptomatischer Hypotonie und in seltenen Fällen zu Myokardinfarkt führen.	Amlodipin (Norvasc® und Generika) Diltiazem Verapamil
Statine	Atorvastatin (Sortis®) Lovastatin (nicht im AK der Schweiz) Simvastatin (Zocor® und Generika)	Erhöhte Plasmakonzentrationen können Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Hepatitis und Myopathien verursachen.	Fluvastatin (Lescol®) Pravastatin (Selipran®, Mevalotin® und Generika) Rosuvastatin (Crestor®)
Immunsuppressiva	Ciclosporin (Sandimmun® und Generikum) Tacrolimus (Prograf®)	Eine verlängerte Wirkung ohne Auswirkung auf die Peakkonzentration kann Nebenwirkungen oder die Toxizität verstärken, was durch renale oder hepatische Toxizität und erhöhte Immunsuppression sichtbar wird.	Keine Alternativen verfügbar
Proteaseinhibitoren	Saquinavir (Invirase®)	Erhöhte Plasmakonzentrationen können Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Fatigue, Insomnie oder Angstzustände verstärken.	Amprenavir (Agenerase®) Atazanavir (Reyataz®) Fosamprenavir (Telzir®) Indinavir (Crixivan®) Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) Nelfinavir (Viracept®) Ritonavir (Norvir®)

die Mengen an intestinalem CYP 3A4 von Person zu Person variieren, sodass das Ausmass der Wechselwirkungen individuell nicht vorhersagbar ist.

Aus diesen Gründen sollte der Verzehr von Grapefruit bereits drei Tage vor der Einnahme eines Medikaments eingestellt werden, bei dem entsprechende Wechselwirkungen erwartet werden können. Patienten, die nicht auf Grapefruit verzichten wollen, sollten alternative Medikamente bekommen, bei denen keine Interaktionen auftreten.

In der *Tabelle* sind Medikamentenklassen mit dokumentierten klinisch signifikanten Wechselwirkungen und mögliche therapeutische Alternativen aufgeführt.

Bei einigen Medikamenten sind die Erkenntnisse zu Wechselwirkungen mit Grapefruit ungesichert. Dazu gehören Angiotensinrezeptorblocker (A-II-Antagonisten), Buspiron (Buspar®), Östrogene, Fexofenadin (Telfast®), Itraconazol (Sporanox® und Generika), Sildenafil (Viagra®), Triazolam (Halcion®) und Warfarin (nicht im AK der Schweiz).

Quelle: Stump Amy L., Mayo Terry, Blum Alan: Management of Grapefruit-Drug Interactions, American Family Physician 2006; 74: 605-608.

Interessenkonflikte: keine

Petra Stölting