

Attention au pamplemousse

Asma Lachkar, Ralitza Gauthier, Olivier Bugnon, Jérôme Berger

Le pamplemousse, quelle que soit la forme consommée, interagit avec de nombreux médicaments. Selon les mécanismes pharmacologiques impliqués, l'interaction peut provoquer un surdosage ou au contraire une baisse d'efficacité thérapeutique.

Le pamplemousse, sous ses différentes formes de consommation – fruit frais, jus, extrait de pépins ou confiture – est impliqué dans des interactions avec de nombreux médicaments [1]. Les fruits dérivés du pamplemousse, tels que l'orange de Séville ou le citron vert, sont également susceptibles d'engendrer de telles interactions [2].

Augmentation... mais aussi baisse d'efficacité!

Deux principaux mécanismes pharmacologiques ont été identifiés à l'origine de ces interactions médicamenteuses.

Liaison des furanocoumarines avec les CYP3A4 intestinaux

Le mécanisme le plus connu est dû aux furanocoumarines contenues dans le pamplemousse et ses dérivés. Celles-ci ne traversent pas la barrière intestinale et forment une liaison avec les CYP3A4 intestinaux, inhibant ainsi leur activité de métabolisation des médicaments [2,3].

Ceci peut induire:

- dans la majorité des cas une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabo-

lisés par ces cytochromes [3]. Les conséquences cliniques qui en résultent sont un possible surdosage et un risque d'augmentation des effets indésirables.

- mais aussi une diminution de la transformation de certaines prodrogues en métabolites actifs par le cytochrome 3A4. C'est le cas du clopidogrel. Ce dernier subit une biotransformation en deux étapes. 40% de la prodrogue est transformée par le CYP 3A4 en métabolite actif [4]. L'inhibition du CYP3A4 par les furanocoumarines abaisse la concentration plasmatique du métabolite actif, ce qui peut résulter en une inefficacité thérapeutique.

Inhibition des transporteurs d'anions organiques intestinaux par certains flavonoïdes

Le deuxième mécanisme d'interaction, moins connu, consiste en l'inhibition des transporteurs d'anions organiques intestinaux (OAT et OATP) par certains



Au-delà de trois à cinq jours de consommation de pamplemousse, des effets indésirables rares mais graves sont possibles.

flavonoïdes (i.e. narangines, quercétine) contenus dans le pamplemousse et ses dérivés [4]. Les OAT/OATP permettent le passage de nombreux médicaments à travers l'épithélium intestinal. Leur inhibition empêche l'absorption de certains médicaments et peut causer une diminution de l'efficacité thérapeutique [5,6].

Surdosage: critères à prendre en compte

Plusieurs facteurs doivent être conjointement réunis pour entraîner une augmentation de l'effet médicamenteux lors d'une consommation de pamplemousse ou de ses dérivés [7].

Administration per os des médicaments

Vu la localisation intestinale de l'interaction, seuls les médicaments administrés par voie orale sont affectés.

Consommation régulière

Une consommation épisodique et ponctuelle ne serait pas un facteur de risque. De rares, mais graves effets indésirables médicamenteux ont été rapportés si la consommation (d'un fruit ou d'un verre

Les points clés à connaître

- Les interactions entre médicaments et pamplemousse peuvent conduire à un surdosage via l'inhibition du cytochrome P450 3A4 ou à une baisse d'efficacité thérapeutique via l'inhibition des transporteurs d'anions organiques (OAT et OATP).
- Il est difficile de prévoir l'ampleur et le sens des effets cliniques de ces interactions, car l'équipement enzymatique varie d'une personne à une autre et parce qu'il existe une variabilité de la composition des produits à base de pamplemousse.
- La consommation d'un fruit (ou équivalent, comme un verre de jus de fruit) par jour pendant plus de trois jours est à prendre en compte en termes d'interaction possible: de rares cas de graves effets indésirables médicamenteux sont décrits avec une telle consommation.
- Il est préférable d'éviter la consommation régulière de pamplemousse ou de dérivés au cours des traitements médicamenteux ponctuels. Lors de traitement aux longs cours, c'est le changement dans la consommation de pamplemousse ou de dérivés (pouvant entraîner un changement dans l'équilibre médicamenteux atteint) qu'il faut prendre en compte.

6 Tableau 1. Interactions entre médicaments substrats des CYP 3A4 à faible biodisponibilité et le pamplemousse [7].

Classe de médicaments	Molécule(s)	Exemple de spécialité(s)	Biodisponibilité (%)	Augmentation de la concentration (%)	Conséquence(s) possible(s)
Analgésiques	oxycodone quétiapine fentanyl	Oxynorm® Seroquel® Durogesic®	< 20	> 300	somnolence, torsades de pointe, dépression respiratoire
Antiagrégants plaquettaires	clopidogrel ticagrélor	Plavix® Brillique®	30–70 30–70	90 150–300	hémorragie inefficacité
Antiarythmiques	amiodarone dronédarone ivabradine	Cordarone® Multaq® Procoralan®	20	150–300	torsades de pointe, arythmie, hyperkaliémie
Anticoagulants	rivaroxaban	Xarelto®	30–70	150–300	hémorragie
Antiémetiques	dompéridone	Motilium®	< 20	> 300	torsades de pointe
Antiinfectieux	érythromycine rilpivirine quinine	Erythrocin® Eviplera®	< 30	> 250	torsades de pointe, myélotoxicité
Antitussifs	dextrométhorphan	Bexine®	30–60	> 500	dépression respiratoire, hallucinations, vertiges, somnolence
Benzodiazépines	triazolam midazolam	Halcion® Dormicum®	30–60	150	somnolence, dépression respiratoire
Immun-suppresseurs	ciclosporine évérolimus tacrolimus sirolimus	Sandimmun® Afinitor® Prograf® Rapamune®	30–40	150–1000	néphrotoxicité
Inhibiteurs calciques	tous	–	5–40	150–300	œdème, malaise, hypotension
Inhibiteurs des tyrosine kinases	erlotinib nilotinib	Tarceva® Tasigna®	< 30	150–250	torsades de pointe, myélotoxicité
Neuroleptiques	lurasidone	Latuda®	30–60	> 500	hallucinations, vertiges, somnolence
Statines	simvastatine atorvastatine	Zocor® Sortis®	< 30	900–1600 300–600	rhabdomyolyse

de jus) perdurait au-delà de trois à cinq jours. Une surveillance serait aussi préconisée chez les patients sous traitement médicamenteux qui modifient subitement, à la hausse ou à la baisse, une prise régulière de produits à base de pamplemousse.

Uniquement les médicaments métabolisés par le CYP 3A4

Même si le CYP3A4 est responsable de la métabolisation d'environ 50% des médicaments, ce sont surtout les principes actifs qui ont une faible biodisponibilité (<30%) qui sont concernés par l'interaction avec le pamplemousse et ses dérivés.

Les cas les plus fréquents de surdosage

Les cas les plus fréquemment décrits d'un surdosage en lien avec la consommation de pamplemousse sont:

- rhabdomyolyse (p.ex. avec les statines);
- myélotoxicité (p.ex. avec la colchicine);
- néphrotoxicité (p.ex. avec le tacrolimus);
- troubles du rythme (p.ex. avec les antiarythmiques);
- thromboses veineuses avec les traitements oestrogéniques comme les pilules contraceptives.

Le tableau 1 présente de façon non-exhaustive les médicaments à risque en cas de consommation de pamplemousse ou de ses dérivés, ainsi que les conséquences cliniques possibles. La majoration des effets indésirables est dose-dépendante et la vigilance est de mise particulièrement chez les personnes âgées et celles présentant des co-morbidités pouvant favoriser les effets indésirables potentiels (diabète, cardiopathies, etc.).

Et avec les autres jus de fruits?

Peu de littérature est actuellement disponible au sujet des interactions médicamenteuses avec d'autres jus de fruits. Des études ont montré que le jus d'orange douce, de pomme et de citron vert influencent l'absorption de certains médicaments (aliskirène, fexofénadine, méthotrexate et divers B-bloquants) via les OAT/OATPs et que le jus de raisin et de canneberge ont un potentiel d'interaction en tant qu'inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP3A4/2C9 respectivement.

Toutefois, l'impact clinique de ces interactions n'est pas encore établi. A part le fait de s'assurer que le contrôle de l'INR soit fait régulièrement chez les personnes sous antagonistes de la vitamine K (p. ex. Marcoumar® ou Sintrom®) consommant régulièrement du jus de canneberge, il semble qu'il n'y ait pas de précaution particulière à recommander lors de la consommation de tels jus.

Références: Clin Pharmacol Ther 2012 Nov; 92(5): 622-30 et J Pharm Pharm Sci 2013; 16(2): 289–303.

Baisse d'efficacité: certains médicaments substrats des OAT/OATP

En ce qui concerne l'interaction avec les OAT et OATP, il semble que le nombre de médicaments concernés par cette interaction soit faible. Parmi les médicaments administrés par voie orale et substrats des OAT ou OATP, seuls certains semblent sujets aux interactions avec le pamplemousse [3].

Le tableau 2 présente les médicaments pour lesquels le risque d'une efficacité moindre lors d'une consommation régulière de pamplemousse ou de ses dérivés a été décrite.

Tableau 2. Interactions avec le pamplemousse par la voie des OAT et OATP [3].

Classe de médicaments	Molécule(s)	Exemples de spécialités	Diminution de la concentration (%)
Antihistaminiques	féxofénadine	Telfast®	30–60%
Bêtabloquants	aténolol	Tenormin®	80%
Cytostatiques	étoposide	Vepesid®	80%
Inhibiteurs de la rénine	aliskirène	Rasilez®	80%
Quinolones	ciprofloxacine lévofloxacine	Ciproxine® Tavanic®	80%

Références

- [1] La Revue Prescrire 2012; 347; 674–679
- [2] Expert Opin Drug Metab Toxicol 2007; 3(1); 67–80
- [3] Rev Med Interne 2015; 36; 530–539
- [4] www.swissmedicinfo.ch (consulté en juillet 2016)
- [5] Eur J Clin Invest 2003; 33; 10–6
- [6] <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates> (consulté en juillet 2016)
- [7] CMAJ 2013; 185(4); 309–316

Adresse de correspondance

Dr Jérôme Berger, Pharmacien chef adjoint
Centre de pharmacie communautaire
Policlinique médicale universitaire
Rue du Bugnon 44
1011 Lausanne
E-Mail: jerome.berger@hospvd.ch

Arzneimittelinteraktionen

Achtung bei Grapefruit

Asma Lachkar, Ralitza Gauthier, Olivier Bugnon, Jérôme Berger

Die Grapefruit interagiert mit zahlreichen Medikamenten, und zwar unabhängig von der Form, in der sie verzehrt wird. Abhängig von den jeweiligen pharmakologischen Mechanismen kann die Interaktion entweder eine Überdosierung oder im Gegenteil eine Senkung der therapeutischen Wirkung hervorrufen.

Die Grapefruit – als frische Frucht, Saft, Kernextrakt oder Konfitüre – ist verantwortlich für Interaktionen mit zahlreichen Arzneimitteln [1]. Weitere Pampelmusen-Derivate, wie beispielsweise Bitterorangen und Limetten, sind wahrscheinlich ebenfalls für solche Wechselwirkungen verantwortlich [2].

Stärkere, aber auch schwächere Wirkung!

Zwei grundlegende pharmakologische Mechanismen wurden als Ursache für diese Arzneimittelinteraktionen erkannt.

Verbindung der Furanocumarine mit den CYP3A4 im Darm

Der bekannteste Mechanismus wird von den in der Pampelmuse sowie deren Hybriden enthaltenen Furanocumarinen verursacht. Diese durchbrechen die Darmbarriere nicht und verbinden sich

mit den CYP3A4 im Darm; dadurch hemmen sie deren Verstoffwechslung der Arzneimittel [2,3].

Die möglichen Folgen:

→ In den meisten Fällen kommt es dadurch zu einer erhöhten Plasmakon-

zentration der durch diese Cytochrome verstoffwechselten Wirkstoffe [3]. Die klinischen Folgen sind eine mögliche Überdosierung und möglicherweise verstärkte unerwünschte Wirkungen,

→ aber auch eine reduzierte Umwandlung gewisser Prodrugs durch das Cytochrom 3A4 in aktive Metaboliten. Das ist z.B. bei Clopidogrel der Fall. Dieses erfährt eine Biotransformation in zwei Schritten. 40 % der

Die wichtigsten Punkte als Gedächtnisstütze

→ Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Grapefruit können einerseits zu einer Überdosierung aufgrund der Hemmung des Cytochroms P450 3A4 führen und andererseits zu einer Senkung der therapeutischen Wirksamkeit durch die Hemmung der Organo-Anion-Transporter (OAT und OATP).

→ Es ist schwierig, die Tragweite und die Bedeutung der klinischen Folgen dieser Interaktionen vorherzusehen, da die enzymatischen Voraussetzungen von Mensch zu Mensch verschieden sind und weil auch die Zusammensetzung der Produkte auf Grapefruit-Basis variiert.

→ Der Verzehr von einer Frucht (oder einem Glas Fruchtsaft) pro Tag während mehr als drei Tagen muss in Bezug auf mögliche Arzneimittel-Wechselwirkungen berücksichtigt werden: seltene Fälle von schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden mit dem Verzehr dieser Menge beobachtet.

→ Es ist daher empfehlenswert, auf den regelmässigen Verzehr von Pampelmuse oder deren Hybriden während punktuellen Pharmakotherapien zu verzichten. Während langfristigen Therapien muss die Veränderung im Verzehr von Pampelmuse oder ihren Hybriden berücksichtigt werden (da diese eine Veränderung im erreichten Arzneimittel-Gleichgewicht nach sich zieht).

Prodrug werden durch CYP3A4 in einen aktiven Metaboliten umgewandelt [4]. Die Hemmung des CYP3A4 durch die Furanocumarine senkt die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten, womit die Therapiewirkung möglicherweise auf Null gesenkt wird.

Hemmung der intestinalen Organo-Anion-Transporter durch bestimmte Flavonoide

Der zweite, weniger bekannte Interaktionsmechanismus betrifft die Hemmung der intestinalen Organo-Anion-Transporter (OAT und OATP) durch bestimmte Flavonoide (z.B. Naringin, Quercetin), die in der Pampelmuse und deren Hybriden enthalten sind [4]. Die OAT/OATP gewährleisten den Transport zahlreicher Wirkstoffe

durch das Darmepithel. Deren Hemmung verhindert die Aufnahme gewisser Wirkstoffe und kann ein Herabsetzen der therapeutischen Wirkung hervorrufen [5,6].

Überdosierung: Kriterien, die beachtet werden müssen

Mehrere Faktoren müssen gleichzeitig zutreffen, damit es zu einer verstärkten Arzneimittelwirkung bei Konsum von Pampelmuse oder deren Hybriden kommt [7].

Verabreichung der Medikamente per os

Aufgrund der Tatsache, dass die Wechselwirkung im Darm lokalisiert ist, sind nur Medikamente betroffen, die oral eingenommen werden.

Regelmässiger Konsum

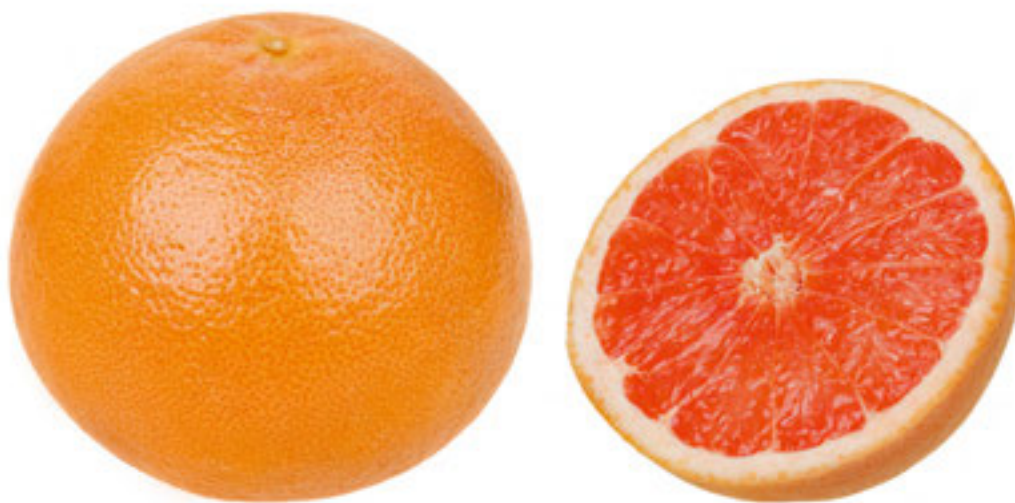
Gelegentlicher und punktueller Verzehr von Grapefruit scheint kein Risikofaktor zu sein. Seltene aber schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden berichtet, wenn während mehr als drei bis fünf Tagen regelmässig eine Frucht oder ein Glas Fruchtsaft konsumiert wurde. Ausserdem scheint eine Beobachtung von Patienten unter Pharmakotherapie angezeigt, die ihren regelmässigen Konsum von Produkten auf Grapefruit-Basis plötzlich steigern oder senken.

Nur Medikamente, die durch CYP3A4 metabolisiert werden

Auch wenn CYP3A4 für die Verstoffwechslung von rund der Hälfte der Arzneimittel verantwortlich ist, sind haupt-

Tabelle 1: Interaktionen zwischen CYP3A4-Substraten mit geringer Bioverfügbarkeit und Grapefruit [7].

Arzneimittelklasse	Molekül(e)	Beispiel(e) für Spezialitäten	Bioverfügbarkeit (%)	Erhöhte Konzentration (%)	Mögliche Folge(n)
Analgetika	Oxycodon	Oxynorm®	<20	>300	Somnolenz, Torsades de Pointes, Atemdepression
	Quetiapin	Seroquel®			
	Fentanyl	Durogesic®			
Thrombozyten-Aggregationshemmer	Clopidogrel	Plavix®	30–70	90	Blutung
	Ticagrelor	Brilique®	30–70	150–300	Keine Wirkung
Antiarrhythmika	Amiodaron	Cordarone®	20	150–300	Torsades de Pointes, Arrhythmie, Hyperkaliämie
	Dronedaron	Multaq®			
	Ivabradin	Procoralan®			
Antikoagulantien	Rivaroxaban	Xarelto®	30–70	150–300	Blutung
Antiemetika	Domperidon	Motilium®	<20	>300	Torsades de Pointes
Antinfektiva	Erythromycin	Erythrocin®	<30	>250	Torsades de Pointes, Myelotoxizität
	Rilpivirin	Eviplera®			
	Chinin				
Antitussiva	Dextromethorphan	Bexin®	30–60	>500	Atemdepression, Halluzinationen, Schwindel, Somnolenz
Benzodiazepine	Triazolam	Halcion®	30–60	150	Somnolenz, Atemdepression
	Midazolam	Dormicum®			
Immunsuppressiva	Ciclosporin	Sandimmun®	30–40	150–1000	Nephrotoxizität
	Everolimus	Afinitor®			
	Tacrolimus	Prograf®			
	Sirolimus	Rapamune®			
Kalziumkanalblocker	alle	–	5–40	150–300	Ödem, Unwohlsein, Hypotonie
Tyrosinkinase-Hemmer	Erlotinib	Tarceva®	<30	150–250	Torsades de Pointes, Myelotoxizität
	Nilotinib	Tasigna®			
Neuroleptika	Lurasidon	Latuda®	30–60	>500	Halluzination, Schwindel, Somnolenz
Statine	Simvastatin	Zocor®	<30	900–1600	Rhabdomyolyse
	Atorvastatin	Sortis®		300–600	



Der Verzehr von einer Frucht (oder einem Glas Fruchtsaft) pro Tag während mehr als drei Tagen muss in Bezug auf mögliche Arzneimittel-Wechselwirkungen berücksichtigt werden. © Evan-Amos/Wikipedia

sächlich Wirkstoffe mit einer geringen Bioverfügbarkeit (<30 %) von der Interaktion mit Pampelmuse und deren Hybriden betroffen.

Häufigste Fälle von Überdosierung

Die am häufigsten beschriebenen Fälle von Überdosierung in Zusammenhang mit dem Konsum von Grapefruit sind:

- Rhabdomyolyse (z.B. durch Statine);
- Myelotoxizität (z.B. durch Colchicin);
- Nephrotoxizität (z.B. durch Tacrolimus);
- Herzrhythmusstörungen (z.B. durch Antiarrhythmika);
- Venenthrombosen bei Estrogen-Therapien wie z.B. der Pille.

Tabelle 1 fasst auszugsweise die Arzneimittel, die beim Verzehr von Pampelmuse sowie deren Hybriden ein Risiko bergen sowie die möglichen klinischen Folgen zusammen. Eine Verstärkung der unerwünschten Wirkungen ist dosisabhängig und besondere Wachsamkeit ist angezeigt bei Betagten und Personen mit Komorbiditäten, die die möglichen unerwünsch-

Tabelle 2: Interaktionen mit Grapefruit über OAT und OATP [3].

Arzneimittelklasse	Molekül(e)	Beispiel(e) für Spezialitäten	Verringerte Konzentration (%)
Antihistaminika	Fexofenadin	Telfast®	30–60 %
Betablocker	Atenolol	Tenormin®	80 %
Zytostatika	Etoposid	Vepesid®	80 %
Reninhemmer	Aliskiren	Rasilez®	80 %
Chinolone	Ciprofloxacin Levofloxacin	Ciproxine® Tavanic®	80 %

ten Arzneimittelwirkungen noch begünstigen können (Diabetes, Kardiopathien etc.).

Wirkungsminderung: Bestimmte OAT/OATP-Substrate

Die Zahl der von der Interaktion mit den OAT und OATP betroffenen Medikamenten scheint gering zu sein. Unter den per os verabreichten Arzneimitteln, die zu den OAT- und OATP-Substraten zählen, scheinen nur bestimmte Interaktionen mit Grapefruit hervorzurufen [3].

Tabelle 2 bietet einen Überblick über die Arzneimittel, für die bei regelmässigem Konsum von Pampelmuse oder ihren Hybriden eine verringerte Wirksamkeit beschrieben wurde. ■

Referenzen

- [1] La Revue Prescrire 2012; 347; 674–679
- [2] Expert Opin Drug Metab Toxicol 2007; 3(1); 67–80
- [3] Rev Med Interne 2015; 36; 530–539
- [4] www.swissmedicinfo.ch (konsultiert im Juli 2016)
- [5] Eur J Clin Invest 2003; 33; 10–6
- [6] <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates> (konsultiert im Juli 2016)
- [7] CMAJ 2013; 185(4); 309–316

Was ist mit anderen Fruchtsäften?

Derzeit gibt es wenig Publikationen in Bezug auf Arzneimittel-Wechselwirkungen mit anderen Fruchtsäften. Studien zeigten, dass Orangen-, Apfel- und Limettensaft die Absorption gewisser Arzneimittel (Aliskiren, Fexofenadin, Methotrexat und diverse Betablocker) über die OAT/OATP beeinflussen, und dass Trauben- und Moosbeerensaft potenziell für Wechselwirkungen als Hemmer von CYP3A4 bzw. CYP3A4/2C9 verantwortlich sind.

Die klinischen Auswirkungen dieser Interaktionen wurden jedoch noch nicht nachgewiesen. Abgesehen davon, dass der INR-Wert bei Personen unter Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcoumar® oder Sintrom®), die regelmässig Moosbeeren-Saft trinken, regelmässig kontrolliert werden soll, scheinen in Bezug auf diese Säfte keine besonderen Vorsichtsmassnahmen angebracht zu sein.

Referenzen: Clin Pharmacol Ther 2012 Nov; 92(5): 622–30 und J Pharm Pharm Sci 2013; 16(2): 289–303.

Korrespondenzadresse

Dr. Jérôme Berger, Pharmacien chef adjoint
Centre de pharmacie communautaire
Polyclinique médicale universitaire
Rue du Bugnon 44
1011 Lausanne
E-Mail: jerome.berger@hospvd.ch