



Arzneimittelinteraktionen mit Grapefruit

Wie groß sind die Risiken, und wo muss der Apotheker warnen?

Robert Hermann | Die Grapefruit und daraus hergestellte Getränke und Nahrungsmittel können die Bioverfügbarkeit zahlreicher oral verabreichter Arzneistoffe erhöhen und dadurch mehr oder weniger schwerwiegende Arzneimittelinteraktionen verursachen. Derzeit sind 85 solche Arzneistoffe bekannt, von denen etwa die Hälfte zu schwerwiegenden, teilweise lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen führen kann, wenn die Patienten während der Medikation eine Grapefruit oder Grapefruit-haltige Produkte konsumieren.

Aufgrund des bekannten Wirkmechanismus, nämlich der irreversiblen Inhibition der Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP3A4/5 im Gastrointestinaltrakt, sind Interaktionen von Arzneistoffen mit Grapefruit (GF) heutzutage sehr gut vorhersagbar. Betroffen sind Arzneistoffe die in wesentlichem Umfang durch CYP3A4/5 metabolisiert werden (sog. sensitive CYP3A-Substrate) und zugleich eine (sehr) geringe bis intermediäre orale Bioverfügbarkeit aufweisen. Substanzen mit diesen Eigenschaften sind in zahlreichen Wirkstoffklassen vertreten (z. B. Statine, Calciumantagonisten, ZNS-wirksame Arzneistoffe, Immunsuppressiva) und werden zur Behandlung häufiger Erkrankungen eingesetzt.

Aufgrund der irreversiblen Inhibition von CYP3A4/5 durch GF-Inhaltsstoffe ist der Effekt von langer Dauer, da für die Restitution der Funktion die Neusynthese des Enzyms erforderlich ist.

Ein Management von CYP3A-basierten GF-Interaktionen durch zeitversetzte Einnahme ist daher nicht möglich. Vor diesem Hintergrund sollten Patienten, die CYP3A-sensitive Arzneimittel mit geringer oraler Bioverfügbarkeit einnehmen, auf jeglichen Konsum GF-haltiger Produkte verzichten oder gegebenenfalls auf nicht-suszeptible alternative Medikationen umgestellt werden.

Die erste Beschreibung einer durch Grapefruitsaft (GFS) vermittelten Arzneimittelinteraktion stammt aus dem Jahre 1989 und ist Ergebnis einer Zufallsbeobachtung aus einer Felodipin Bioverfügbarkeitsstudie [1]. Details darüber wurden letztes Jahr in der DAZ beschrieben (AMTS-Spezial Grapefruitsaft, DAZ 2012, Nr. 28, S. 34).

Obwohl die auslösenden Inhaltsbestandteile und der zugrunde liegende Mechanismus der GFS-Interaktion zunächst nicht bekannt waren, wurden in der Folge eine Reihe weiterer GF-suszeptibler

Arzneistoffe identifiziert. In einem Workshop der amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) zu der Thematik im Jahre 2003 wurde von über zwölf GF-suszeptiblen Arzneistoffen berichtet [2], und im Jahre 2008 waren es 17 [3]. Bis 2012 ist die Zahl der bekannten GF-suszeptiblen Arzneistoffe schnell auf 85 gestiegen; davon können 43 zu schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen (z.B. ventrikuläre Arrhythmien vom Typ „Torsade des pointes“, Rhabdomyolysen, Myelotoxizitäten, Nephrotoxizitäten, gastrointestinale Blutungen und Atemwegsdepressionen) [3].

Welche Mechanismen sind relevant?

Grapefruits bilden eine komplexe biologische Matrix, die zahlreiche phytochemische Bestandteile enthält. Zahlreiche In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass verschiedene Inhaltsstoffe der GF die Aktivitäten einer Reihe von CYP-Enzymen und intestinalen Efflux- und Aufnahme-Transportproteinen äußerst potent und zum Teil irreversibel inhibieren können. Es hat sich gezeigt, dass die Metabolismus-basierten Effekte von GF im Gegensatz zu den Transporter-basierten Mechanismen die weitaus zahlreichsten und klinisch relevantesten Interaktionen vermitteln. Zudem sind Effekte auf Effluxtransporter (z.B. ABCB1; p-Glykoprotein) und Aufnahmetransporter (z.B. Organische Anionen Transporter wie OATP1A2 und OATP2B1) nicht GF-spezifisch, sondern werden auch durch eine Reihe anderer Zitrus- und Fruchtsäfte vermittelt (z.B. Orange, Apfel) [4], auf die hier nicht eingegangen wird.

Die Inhaltsstoffe von größter Relevanz für Metabolismus-basierte GF-Wechselwirkungen sind die Furanocumarine (FC) Bergamottin und 6',7'-Dihydroxybergamottin (DHB) sowie das Flavonoid Naringin und sein Metabolit Naringenin [5].

Die Konzentrationen von FC und Flavonoiden in GF-Produkten kann in Abhängigkeit von Typ, Herkunft und Qualität der Früchte sowie des Produktionsprozesses und der Lagerungsbedingungen der Produkte erheblich variieren [5]. So wurden z.B. Bergamottin- und DHB-Konzentrationen in GFS von 1 bis 37 µM bzw. 0,2 bis 52,5 µM berichtet [6, 7, 8]. Darüber hinaus enthält GFS Bergamottin- und DHB-Homo- und -Hetero-Dimere (Spiroester), die (in vitro) ebenfalls potente Inhibitoren von CYP3A sind [5].

In-vitro-Studien haben die FC und ihre Derivate als sogenannte Mechanismus-basierte, irreversible Inhibitoren von intestinalelem CYP3A identifiziert [5, 8]. Der Terminus „Mechanismus-basierte Inhibition“ impliziert, dass FC und ihre Derivate selbst Substrate von CYP3A sind, wobei die formierten Metaboliten kovalent am aktiven Zentrum des Enzyms binden und es so irreversibel hemmen. Entsprechend wird die Aktivität des intestinalen CYP3A-Systems durch FC selbst nach einer Einmalgabe langfristig in seiner Funktionalität beeinträchtigt, da eine De-novo-Synthese von CYP3A für die Restitution der normalen Aktivität erforderlich ist. Als Halbwertszeiten von CYP3A werden 44 bis 144 Stunden angegeben [9], was die lange

Dauer einer hinreichenden Neusynthese erlassen lässt.

Die GF-vermittelte Inhibition von CYP3A beschränkt sich auf gastrointestinales CYP3A und lässt hepatisches CYP3A unbeeinflusst, sofern GF-Produkte in üblichen Mengen konsumiert werden [5]. Aufgrund der funktionalen Einschränkung der metabolischen Barriere-Funktion des Gastrointestinaltrakts (präsystemischer First-pass-Effekt) nimmt die Resorption und systemische Exposition (C_{max} und AUC) von ansonsten in der Darmwand exzessiv metabolisierten CYP3A-Substraten zu, während die hepatische Clearance und systemische Halbwertszeiten unbeeinflusst bleiben. Aus dem gleichen Grunde sind GF-Interaktionen auch nur für oral verabreichte Arzneistoffe, nicht aber für andere Applikationsarten relevant [10, 11].

Welche Arzneistoffe sind in welchem Ausmaß betroffen?

Infolge der beschriebenen präsystemischen Inhibition von CYP3A kommt es durch GF zu unterschiedlichen Anstiegen der systemischen Exposition von CYP3A-Substraten. Aufgrund der zentralen Rolle von CYP3A im Metabolismus von Xenobiotika – über 50% aller derzeit im Markt befindlichen Arzneistoffe werden in unterschiedlichem Ausmaß durch CYP3A metabolisiert [12] – erklärt sich die



Tab. 1: Relativer Beitrag von CYP3A4 („contribution ratio“, CR_{CYP3A4}) zur Clearance von oral verabreichten Arzneimitteln (Auswahl; modifiziert nach [13]). Eine CR_{CYP3A} von 1,00 bedeutet, dass die Clearance 100%ig durch CYP3A4 erfolgt. Aus der CR_{CYP3A} ergibt sich die CYP3A4-Selektivität; dabei werden sechs Kategorien unterschieden: SS = sehr selektiv; S = selektiv; LS = leicht selektiv; MS = moderat selektiv; GS = gering selektiv; NS = nicht selektiv (hier kein Beispiel).

Arzneimittel	CR_{CYP3A4}	Kategorie
Statine		
Lovastatin	1,00	SS
Simvastatin	1,00	SS
Atorvastatin	0,68	MS
Calciumantagonisten		
Nisoldipin	0,96	SS
Felodipin	0,89	S
Nifedipin	0,78	LS
Hypnotika		
Triazolam	0,93	SS
Midazolam	0,92	SS
Alprazolam	0,75	LS
Zolpidem	0,40	GS
Sonstige		
Buspiron	0,99	SS
Ciclosporin	0,80	S
Telithromycin	0,49	GS

hohe Anzahl der mit GF interagierenden Arzneistoffe.

GF-suszeptible Arzneistoffe weisen im Wesentlichen zwei metabolisch-pharmakokinetische Charakteristika auf. Zum einen muss es sich um Substanzen handeln, deren Clearance nahezu ausschließlich oder überwiegend durch CYP3A vermittelt wird (sog. CYP3A „contribution fraction“); sie werden als selektive oder sensitive CYP3A-Substrate bezeichnet (Auswahl in Tab. 1).

Zum anderen zeigen vor allem CYP3A-Substrate mit einer niedrigen oralen Bioverfügbarkeit (z. B. Simvastatin oder Nisoldipin: < 5%) quantitativ die ausgeprägtesten Erhöhungen der systemischen Exposition; denn eine orale Bioverfügbarkeit von nur wenigen Prozent lässt grundsätzlich eine vielfache Erhöhung der Plasmakonzentrationen zu (eine Bioverfügbarkeit von 5% theoretisch bis zu 20-fach!), wenn der präsystemische First-pass-Effekt relevant inhibiert wird. Dagegen kann sich die Exposition von Arzneistoffen mittlerer Bioverfügbarkeit (z. B. 30–50%) allenfalls verdoppeln oder verdreifachen, und für Arzneistoffe mit hoher Bioverfügbarkeit (>70%) sind die Expositionserhöhungen moderat.

Welche Faktoren bestimmen die klinische Relevanz der Interaktion?

Die klinische Relevanz jedweder Interaktion wird durch das spezifische Nebenwirkungsprofil und die therapeutische Breite des betreffenden Arzneistoffs sowie durch das Ausmaß der Expositionserhöhung bestimmt. Tabelle 2 zeigt für ausgewählte Substanzklassen die jeweils typischen schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die als Folge von GF-vermittelten Interaktionen beschrieben wurden, und kategorisiert die entsprechenden Interaktionsrisiken [3].

Welche Patienten stehen besonders im Risiko?

Individuelle Patientenfaktoren spielen bezüglich der klinischen Relevanz von GF-vermittelten Interaktionen naturgemäß eine Rolle. So sind ältere Menschen gleichzeitig die größten Konsumenten von GF-Produkten, verschreibungspflichtigen Arzneimitteln und Selbstmedikationen [14, 15]. Zudem ist grundsätzlich davon auszugehen, dass mit zunehmendem Alter die Fähigkeit, größere Expositionsschwankungen physiologisch zu kompensieren, abnimmt. Zum Beispiel wird der hypotensive Effekt von Calciumantagonisten bei älteren Patienten nicht mehr in dem Maße durch eine kompensatorische Herzfrequenzerhöhung beantwortet, wie dies bei Personen jüngeren oder mittleren Alters der Fall ist [16]. Überdies können Begleitmedikationen Einfluss auf die klinische Relevanz von GF-vermittelten Interaktionen haben. Ältere und multimorbide Patienten, die zahlreiche Medikamente einnehmen, sind daher für GF-vermittelte Interaktionen grundsätzlich besonders vulnerabel.

Weiterhin gilt es zu bedenken, dass es sich bei der CYP3A-Subfamilie um ein induzierbares Enzymsystem mit sehr hoher interindividueller Variabilität handelt. Die CYP3A-Expression in Darm und Le-

ber kann bis zu 40-fach zwischen verschiedenen Individuen variieren [17]. Faktoren, welche die CYP3A-Expression modulieren, sind vielfältig und umfassen extrinsische Einflüsse wie Umweltfaktoren, Lebensstil und Ernährung (z. B. Rauchen, Diät und Arzneimittelgebrauch), aber auch intrinsische Faktoren wie genetische Variabilität, homöostatische Kontrollmechanismen und Krankheitseinflüsse [17].

Dünndarmbiopsie-Studien haben gezeigt, dass insbesondere Individuen mit hoher CYP3A-Expression, einen stärkeren Abfall der CYP3A-Enzymaktivität und eine größere Zunahme in der Bioverfügbarkeit von sensitiven CYP3A-Substraten nach Konsum von GFS zeigen [3]. Obwohl es derzeit keinen praktikablen, nicht-invasiven diagnostischen Marker zur Quantifizierung der individuellen CYP3A-Expression gibt, kann der individuelle Dosisbedarf von sensitiven CYP3A-Substraten zumindest einen indirekten Hinweis auf die Enzymausstattung von einzelnen Patienten geben (d. h. hoher Dosisbedarf = hohe CYP3A-Aktivität) und damit auf eine möglicherweise erhöhte Sensitivität für GF-vermittelte Interaktionen hinweisen.

In welchen Mengen vermitteln Grapefruit-Produkte eine relevante Interaktion?

Da die relevanten phytochemischen Komponenten, d. h. FC, deren Spiroester sowie Naringin und Naringenin, zurzeit inhärente Bestandteile aller GF-Sorten und Produkte sind (wenn auch in stark variierenden Quantitäten), sind alle Formen von GF-haltigen Produkten (ganze Früchte, frisch gepresste Säfte, Säfte aus gefrorenen Konzentraten, Marmeladen etc.) grundsätzlich imstande, CYP3A irreversibel zu inhibieren. Darüber hinaus ist daran zu denken, dass u. U. nicht deklarierte GF-Komponenten auch in Multivitaminensäften und Nahrungsmitteln enthalten sein können. Der Fall eines Patienten, der nach dem Konsum größerer Mengen Orangenmarmelade mit maskierten GF-Bestandteilen eine fünffach erhöhte Tacrolimus-Plasmakonzentration und eine begleitende akute Nierenfunktionseinschränkung aufwies, ist ein eindrucksvolles Beispiel der möglichen klinischen Relevanz dieser Problematik [18].

Obwohl eine Reihe von GFS-Interaktionsstudien mit relativ hohen Volumina durchgeführt wurden, um maximale Effekte zu ermitteln, erfordern relevante Interaktionen nicht den Konsum großer Mengen von GF-Produkten [3]. Schon der einmalige Konsum üblicher Mengen (d. h. 200–250 ml GFS oder eine einzelne Frucht) kann ausreichen, um klinisch relevante Interaktionen zu vermitteln [19, 20]. Zum Beispiel zeigt Felodipin (orale Bioverfügbarkeit ca. 15%), wenn es mit einem derartigen GFS-Volumen eingenommen wird, im Mittel eine dreifach erhöhte Exposition im Vergleich zur Einnahme mit Wasser [19]. Die einmalige Einnahme mit der doppelten Menge GFS führte nur zu einer moderaten weiteren Erhöhung der systemischen Felodipin-Konzentrationen, was darauf hinweist, dass der Genuss eines einzigen Glases GFS mit einem nahezu maximalen Effekt einhergeht [19]. Hingegen führt der wiederholte, regelmäßige

Tab. 2: Arzneistoffe, die mit Grapefruit interagieren: orale Bioverfügbarkeit, unerwünschte Wirkungen und Interaktionsrisiko (Auswahl; modifiziert nach [3])

Arzneistoff	Orale Bioverfügbarkeit*	Unerwünschte Wirkungen (dosisabhängig)	Interaktionsrisiko
Zytostatika/Onkologika			
Crizotinib, Nilotinib	mittel	TdP-Arrhythmie, Knochenmarktoxizität	hoch
Erlotinib	mittel	Knochenmarktoxizität	hoch
Everolimus	gering	Knochenmark-, Nierentoxizität	hoch
Lapatinib, Pazopanib	„unvollständig“	TdP-Arrhythmie, Knochenmarktoxizität	hoch
Dasatinib, Sunitinib, Vandetanib, Venurafenib	unbekannt	TdP-Arrhythmie, Knochenmarktoxizität	hoch
Antiinfektiva			
Chinin, Erythromycin	mittel	TdP-Arrhythmie	hoch
Halofantrin	gering	TdP-Arrhythmie	sehr hoch
Maraviroc	gering	orthostatische Hypotension, Synkope	sehr hoch
Primaquin	mittel	Knochenmarktoxizität	hoch
Rilpivirin	unbekannt	TdP-Arrhythmie	hoch
Statine			
Atorvastatin	gering	Rhabdomyolyse	hoch
Lovastatin, Simvastatin	sehr gering	Rhabdomyolyse	sehr hoch
Kardiovaskuläre Arzneistoffe			
Amiodaron	mittel	TdP-Arrhythmie	hoch
Apixaban	mittel	gastrointestinale Blutung	hoch
Chinidin	hoch	TdP-Arrhythmie	mittel
Clopidogrel	sehr gering	Wirksamkeitsverlust	hoch
Dronedaron	gering	TdP-Arrhythmie	sehr hoch
Eplerenon	mittel	Hyperkaliämie, schwere Arrhythmien	hoch
Felodipin	gering	Hypotonie, periphere Ödeme	mittel
Nifedipin	mittel	Hypotonie, periphere Ödeme	mittel
Rivaroxaban	hoch	gastrointestinale Blutung	mittel
Ticagrelor	mittel	gastrointestinale oder Nierenblutung	hoch
ZNS-wirksame Arzneistoffe			
Buspiron	sehr gering	Schwindel, Sedierung	hoch
Dextromethorphan	sehr gering	Halluzinationen, Müdigkeit	hoch
Lurasidon	gering	TdP-Arrhythmie, orthostat. Hypotension, Synkope	sehr hoch
Oxycodon	mittel	Atemdepression	hoch
Pimozid, Ziprasidon	mittel	TdP-Arrhythmie	hoch
Quetiapin	sehr gering	Schwindel, Müdigkeit	hoch
Triazolam	mittel	Sedierung	mittel
Immunsuppressiva			
Ciclosporin, Tacrolimus	gering	Nierentoxizität	hoch
Everolimus, Sirolimus	gering	Knochenmark-, Nierentoxizität	hoch
Harnwegsdesinfizienzien			
Darifenacin	gering	Harnverhalt, Obstipation	mittel
Fesoterodin	mittel	Harnverhalt, Obstipation	mittel
Solifenacin	hoch	TdP-Arrhythmie	mittel
Silodosin, Tamsulosin	mittel	orthostatische Hypotension, Schwindel	mittel

* Ausmaß der Bioverfügbarkeit: sehr gering < 10%, gering 10% bis 30%, mittel 30% bis 70%, hoch > 70%. – Abkürzung: TdP = Torsade des pointes

Konsum von GFS (250 ml GFS, 3 × täglich über 6 Tage) zu einer weiteren Effekt-Akkumulation und geht schließlich mit einer etwa fünffach erhöhten Exposition von Felodipin einher (im Vergleich zur Einnahme mit Wasser) [21].

Das zeitliche Intervall zwischen dem Konsum von GF-Produkten und der Einnahme des interagierenden Medikamentes hat ebenfalls einen gewissen Einfluss auf das Ausmaß der pharmakokinetischen Interaktion. So führt z. B. die Einnahme von 200 ml GFS innerhalb von vier Stunden vor der Einnahme von Felodipin zu maximalen Expositionen [22]. Mit zunehmendem Zeitabstand zwischen der Einnahme von GFS und dem interagierenden Arzneistoff nimmt das quantitative Ausmaß der Interaktion allmählich ab. Ein Zeitintervall von zehn Stunden zwischen der Einnahme führt allerdings noch immer zu halbmaximalen Effekten, und ein Einnahme-Intervall von 24 Stunden bewirkt immerhin noch 25% des Maximaleffektes [22].

Die einmalige Einnahme einer üblichen Quantität eines GF-Produktes reicht also aus, um mit CYP3A-sensitiven Arzneistoffen zu interagieren, selbst wenn diese nur einmal täglich eingenommen werden. Zudem wurde für Nisoldipin gezeigt, dass der wiederholte, regelmäßige Konsum von GFS (200 ml GFS, 3 × täglich über 7 Tage) mit einer Verdoppelung des 24-Stunden-Effektes einhergeht [23]. Die Verhinderung von CYP3A-basierten GF-Interaktionen ist daher durch zeitversetzte Einnahme leider nicht möglich.

Was soll dem Patienten kommuniziert werden?

Die gezielte Ansprache von Patienten mit entsprechender Medikation kann helfen, die Kenntnisse über GF-Interaktionen zu erhöhen. Patienten, die CYP3A-sensitive Substrate mit geringer Bioverfügbarkeit und/oder geringer therapeutischer Breite einnehmen, sollten gänzlich auf den Genuss von GFS und GF-haltigen Produkten verzichten. Patienten sollten überdies darauf aufmerksam gemacht werden, dass GF-Komponenten ggf. auch in Multivitaminensäften und Nahrungsmitteln (z. B. Marmeladen) enthalten sein können, auch wenn diese nicht deklariert sind. Zudem kann mit dem Patienten und seinem behandelnden Arzt erörtert werden, ob ggf. im Einzelfall eine Umstellung von einem CYP3A-sensitiven Arzneimittel mit geringer Bioverfügbarkeit und/oder geringer therapeutischer Breite auf eine andere Medikation erfolgen kann. ◀

Literatur

[1] Bailey DG, et al. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med* 1989;12:357–362.
 [2] Huang SM, et al. Drug interactions with herbal products and grapefruit juice: A conference report. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:1–12.
 [3] Bailey DG, et al. Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences. *Can Med Assoc J* 2012; doi:10.1503/cmaj.120951.
 [4] Dolton MJ, et al. Fruit Juices as Perpetrators of Drug Interactions: The Role of Organic Anion-Transporting Polypeptides. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:622–30.
 [5] Hanley MJ, et al. The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:267–86.
 [6] De Castro WV, et al. Variation of flavonoids and furanocoumarins in grapefruit juices: a potential source of varia-

bility in grapefruit juice–drug interaction studies. *J Agric Food Chem* 2006;54(1):249–55.

[7] Schmedlin-Ren P, et al. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. *Drug Metab Dispos* 1997;25:1228–33.
 [8] Guo LQ, et al. Role of furanocoumarin derivatives on grapefruit juice-mediated inhibition of human CYP3A activity. *Drug Metab Dispos* 2000;28:766–71.
 [9] Khojasteh SC, et al. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics Quick Guide*. Springer-Verlag, 2011.
 [10] Lundahl J, et al. Effects of grapefruit juice ingestion – pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:139–45.
 [11] Ducharme MP, et al. Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:485–91
 [12] Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487–91.
 [13] Hisaka A, et al. A Proposal for a Pharmacokinetic Interaction Significance Classification System (PISCS) Based on Predicted Drug Exposure Changes and Its Potential Application to Alert Classifications in Product Labelling. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:653–66.
 [14] Johannot L, Somerset SM. Age-related variations in Flavonoid intake and sources in the Australian population. *Public Health Nutr* 2006;9:1045–54.
 [15] Qato DM, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *J Am Med Assoc* 2008;300:2867–2878.
 [16] Dresser GK, et al. Grapefruit juice–felodipine interaction in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:28–34.
 [17] Lamba JK, et al. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1271–94.
 [18] Peynaud D, et al. Tacrolimus severe overdose after intake of masked grapefruit in orange marmalade. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:721–22.
 [19] Edgar B, 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.
 [20] Bailey DG, et al. Grapefruit–felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:468–77.
 [21] Lown KS, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest* 1997;99:2545–53.
 [22] Lundahl J, et al. Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;49:61–7.
 [23] Takanaga H, et al. Relationship between time after intake of grapefruit juice and the effect on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:201–14.

Autor

Dr. med. Robert Hermann studierte Humanmedizin an der Goethe-Universität Frankfurt und ist Facharzt für Anästhesie & Intensivmedizin sowie Facharzt für Klinische Pharmakologie. Er arbeitet als selbstständiger Berater für die klinische Entwicklung innovativer Arzneimittel.



Dr. med. Robert Hermann, Managing Director
 Clinical Research Appliance, Rossittenstraße 15, 78315 Radolfzell
 robert.hermann@cr-appliance.com