

## 1.2

## LO STRANO CASO DEL POMPELMO: INTERAZIONE CON CYP3A4 (GRAPEFRUIT JUICE EFFECT)

Guerrini F.\*<sup>[1]</sup>, Guerrini M.<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>ASST RHODENSE. UOC DIPENDENZE. SERT CORSICO - CORSICO - Italy, <sup>[2]</sup>Università di Pavia - Pavia - Italy

**Sottotitolo:** Una revisione bibliografica evidenzia nella struttura chimica del pompelmo la peculiarità responsabile dell'interazione con il metabolismo di vari farmaci per mezzo di un legame con il citocromo CYP3A4. L'interazione riguarda farmaci molto diffusi (Statine, Calcioantagonisti), ma anche alcune Benzodiazepine, Metadone e altri farmaci psicoattivi.

### Testo Abstract:

Nello sviluppo premarketing di un farmaco sia la farmacocinetica che la farmacodinamica vengono ambedue studiate quando si tratta di analizzare nuovi farmaci oppure vecchie "molecole" per un loro riposizionamento in nuove applicazioni terapeutiche.

Altrettanto interessante è la produzione di farmaci già noti che vengono dotati di nuove caratteristiche che possano migliorare la maneggevolezza e la sicurezza oppure, come sta avvenendo nei Servizi per le Dipendenze, che siano meno "stigmatizzanti". L'ingresso nei nostri Servizi di nuove formulazioni di farmaci già noti, quali il Levometadone, il Metadone in compresse per via orale, la Buprenorfina/Naloxone a cessione transdermica o in film si riferisce proprio a miglior sicurezza, miglior maneggevolezza, minor "stigma". La pratica clinica quotidiana, poi, confermerà o meno se il livello di effectiveness di un farmaco sia "performante" rispetto al livello di efficacy rilevato nelle fasi premarketing, essendo la prima il vero "banco di prova" per caratterizzare, per esempio, il tema delle A.D.R., la tollerabilità e, non meno rilevante, l'effetto delle interazioni tra diversi medicinali assunti dai pazienti i quali, spesso, assumono poli terapie. Perseguire l'obiettivo di avere terapie farmacologiche economicamente sostenibili, tollerabili ed efficaci nella realtà clinica è, chiaramente, fondamentale. Tra le attenzioni che si possono adottare c'è anche quella della analisi della interazione tra farmaci e tra farmaci e prodotti

alimentari poiché, pur con frequenza variabile, quest'ultima può essere fonte di problemi tali da causare l'interruzione di una terapia altrimenti ben efficace, o, addirittura, provocare l'insorgenza di effetti avversi al farmaco non prevedibili.

Nel percorso metabolico di un farmaco, ben rappresentato dall'acronimo A.D.M.E. (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione), l'incontro tra farmaco e molti alimenti può condizionarne l'azione terapeutica. Se in passato si sapeva semplicemente che la presenza di cibo all'interno del lume gastrico poteva alterare l'assorbimento di un farmaco, successivamente si è giunti alla caratterizzazione puntuale di molti casi di interazione. Esempi di questo genere riguardano il colecalciferolo e il complesso levodopa/carbidopa, (correlati rispettivamente alla interazione con cibi ad alto contenuto lipidico e a cibi a contenuto proteico). Vi è, poi, un caso particolare nel quale un solo alimento (e non genericamente una classe alimentare) può complicare, alterare e rendere quasi pericolosa una o più terapie farmacologiche: il succo di pompelmo. Potremmo definirlo "lo strano caso del succo di pompelmo", noto negli Stati Uniti come grapefruit juice effect (effetto da succo di pompelmo) che, per alcuni aspetti, è uno dei più paradigmatici tra quelli relativi alle interazioni tra alimenti e medicinali. L'obiettivo di questa descrizione non è solo quello di esporre nei dettagli ciò che accade in termini metabolici quando il frutto e un farmaco vulnerabile alla sua azione vengono assunti in concomitanza poiché sarebbe una descrizione afinalistica. In realtà lo scopo è anche quello di sollecitare gli operatori a tenere in considerazione questo aspetto nella loro attività professionale e, per esempio, a fare una raccolta anamnestica dedicata quando si accingono all'uso di alcuni farmaci nei Servizi.

La letteratura medica è ricca di pubblicazioni che mettono in evidenza gli aspetti salutari di questo singolare frutto ma è anche ricca di articoli che riportano gli effetti negativi del pompelmo su numerosi farmaci assunti per via orale: Diazepam, Triazolam, Metadone, Clomipramina, Carbamazepina, ma anche su farmaci meno usati nei nostri Servizi e comunemente presenti nelle terapie della popolazione "generale" (statine, alcuni antiistaminici, calcio antagonisti, Amiodarone, senza dimenticare il Saquinavir nella terapia della infezione da HIV).

Dal punto di vista "epidemiologico" la questione non è di poco conto se si considera che negli Stati Uniti, per esempio, il 14% della popolazione assume succo di pompelmo almeno una volta per settimana per cui la frequenza di possibili eventi clinicamente significativi legati alla interazione con i farmaci è molto realistica.

Il frutto, infatti, in particolare il succo, è in grado di inibire nell'enterocita un sottotipo del più noto Citocromo P450, il CYP3A4, disattivandolo tramite un legame chimico altamente energetico, il cui esito è l'incremento della biodisponibilità dei farmaci, in particolare quelli che fanno da substrato nelle reazioni metaboliche di fase 1. Un aumento di biodisponibilità, espresso da una concentrazione ematica superiore di "n" volte a quella in assenza di pompelmo e rappresentata dalla area sotto la curva della concentrazione plasmatica nella unità di tempo (Immagine 1: *Curva AUC., Concentrazione plasmatica rappresentativa nel tempo dopo somministrazione per via orale di una singola dose di un farmaco ipotetico*), peraltro nota in farmacologia come area "AUC"<sup>1</sup>, può provocare quadri clinici di tossicità da farmaco. Molte ricerche evidenziano che il 60% dei farmaci soggetti a reazioni di ossidazione è metabolizzato, almeno in parte, dal CYP3A4 ed è prevedibile che la lista di questi farmaci debba essere continuamente aggiornata e, per alcuni, precisata (per esempio la Claritromicina in alcune reviews è considerata sensibile alla interazione con il pompelmo, in altre non si evidenziano rischi di tossicità correlati al frutto).

Ragionando anche in termini "speculativi", nel descrivere i meccanismi chimici che stanno alla base del rapporto tra pompelmo e farmaci, si potrebbero ipotizzare (e forse, anche pianificare) alcune futuribili opportunità terapeutiche per rendere questa interazione addirittura utile in alcuni casi, in particolare in tutte quelle situazioni nelle quali si voglia cercare un effetto terapeutico anche a bassi dosaggi di farmaco. È, ad oggi, solo una mera ipotesi, ma un decremento del dosaggio di Metadone o di una benzodiazepina potrebbe giovare, per evitare quadri astinenziali, dell'introduzione controllata e ragionata di un quantitativo definito di succo di pompelmo nel regime alimentare dei pazienti per aumentare la biodisponibilità del farmaco, mantenere l'effetto terapeutico e contenere il quadro astenziale durante la riduzione del dosaggio del farmaco. Sicuramente nell'attualità essa rimane una ipotesi poiché alcuni importanti limiti ne ostacolano la realizzazione (in primis la variabilità individuale di origine genetica che non permette di prevedere una risposta uniforme tra tutti i soggetti). Tuttavia, un ragionamento legato alla cinetica del Citocromo P450 e del suo isoenzima CYP3A4 non è completamente da sottovalutare: in caso di ulteriori nuove scoperte relative all'interazione farmaco-citocromo e al ruolo degli inibitori ed induttori, si potrebbe davvero aprire qualche nuova applicazione per ampliare la efficacia di un farmaco in caso di sopraggiunta tolleranza (es. benzodiazepine) mantenendo il dosaggio invariato oppure,

si ribadisce, in caso di scaling (e, forse, anche nel contenimento degli effetti rebound di alcuni farmaci). Su quest'ultimo aspetto ci si limita ad ipotizzare le possibilità future di questo agrume quale elemento di supporto al buon esito di alcune terapie. Per ora è corretto arrestarsi alla evidenza della interazione, studiarla, poterne prevenire l'insorgenza (con una accurata anamnesi e con una valutazione ex ante del farmaco proposto in termini di biodisponibilità ed indice terapeutico), inoltre saper gestire gli effetti tossici da iperdosaggio plasmatico che dovessero eventualmente presentarsi; infine, scegliere farmaci diversi e per i quali la interazione sia potenzialmente innocua. Alcuni dati condivisi nella bibliografia consultata indicano che la assunzione di soli 250 ml di succo di pompelmo può portare ad inibizione del Citocromo CYP3A4 per 24-72 ore e che soprattutto i farmaci a bassa biodisponibilità sono quelli più coinvolti. Infine serve valutare l'indice terapeutico dei farmaci (espresso dal rapporto DL/DE) poiché un suo basso valore è indice di ulteriore pericolosità già amplificata dall'incremento di biodisponibilità.

#### CHIMICA E BIOCHIMICA DEL POMPELMO: I POTENZIALI BENEFICI

Agrume originario delle isole Barbados, il pompelmo è un ibrido per incrocio accidentale tra arancia e pomelo, diffuso in Europa dal XVIII° secolo e si differenzia dagli altri agrumi per l'alto contenuto di un glicoside flavonico, la Naringina (poi idrolizzata nell'uomo al triidrossi-flavonone Naringenina<sup>2</sup> nel lume intestinale, a carico di un processo catalitico a due step nei quali sono coinvolti gli enzimi -L ramnossidasi e -D-glucosidasi) (Immagine 2: *Processo idrolitico da naringina a naringenina, con sede nel lume intestinale*), che ne conferisce un gusto particolarmente amaro percepito con immediatezza, poiché contenuta sia nella polpa che nella buccia del frutto. Ambedue i glicosidi, dopo numerosi studi condotti nell'ultimo decennio<sup>2</sup>, sono considerati fitocostituenti dotati di azioni antiinfiammatorie ed epatoprotettive. In letteratura, sono stati condotti degli studi che metterebbero in evidenza possibili effetti antiossidanti e di potenziale inibizione del virus HCV<sup>3</sup>, effetti cardioprotettivi, e di qualche supporto negli stili di vita di prevenzione al diabete NID<sup>4</sup>.

Al contrario recentemente, non sono stati messi in evidenza studi che ricolleghino la naringina a possibili effetti collaterali associati a farmacoterapie; fino a qualche anno fa infatti si pensava che fosse proprio la naringina a provocare quello che oggi conosciuto come grapefruit juice effect, ma non si esclude che questo effetto possa essere attribuibile ad altri fitoco-

stituenti presenti nel pompelmo in maggior quantità rispetto che ad altri alimenti.

Ad esempio, il pompelmo è la principale fonte alimentare di furanocumarine nella dieta occidentale).

#### IL CONTESTO BIOCHIMICO NEL QUALE AGISCE IL POMPELMO. RICHIAMI SUL SISTEMA DEI CITOCROMI

Il Citocromo P450 è ampiamente riconosciuto quale "superfamiglia" di enzimi microsomiali correlata ai primi step metabolici della degradazione di un farmaco. Esso è ampiamente coinvolto nelle reazioni di "fase 1", ovvero processi di ossidazione, riduzione e idrolisi per modifiche dei gruppi funzionali delle molecole dei principi attivi farmaceutici, meno coinvolto nelle reazioni di "fase 2" nelle quali l'obiettivo metabolico è quello di produrre metaboliti polari per facilitare l'escrezione (per cui prevalgono reazioni di coniugazione con acido glucuronico, gruppi solfati, glicina, ecc.). Nelle reazioni di fase 1 l'enzima centrale è la NADPH-CYP450 reduttasi, flavoproteina che trasferisce elettroni al Citocromo P450. Nella "superfamiglia" di enzimi microsomiali si distingue il sottotipo CYP3A4 coinvolto complessivamente nel metabolismo di almeno il 60% dei farmaci assunti per via orale e che subiscono un "primo passaggio" nella fase di assorbimento e distribuzione<sup>5</sup>. Sede di tale passaggio è notoriamente il fegato, preceduto, però, dalla parete intestinale che fa confluire verso l'organo epatico (tramite la circolazione portale) la maggior parte dei farmaci assunti, influenzandone la biodisponibilità prima del passaggio alla circolazione sistemica. Le variazioni di biodisponibilità non sono facilmente prevedibili poichè dipendono da una multifattorialità chimica nella struttura del farmaco medesimo, (per esempio il grado di ionizzazione o meno, oppure la polarizzazione o non polarizzazione). Anche i fattori individuali (età, sesso, tabagismo, stress, malattie legate a malassorbimento, anacloridria, o interventi chirurgici sul tratto gastrointestinale) possono far variare la biodisponibilità di un farmaco. A fronte dei numerosi fattori che possono alterare la biodisponibilità dei farmaci, una sua valutazione, pur non sempre univoca, si può determinare misurando l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica del farmaco nel tempo, poichè direttamente proporzionale alla quantità di farmaco immodificato che raggiunge la circolazione sistemica. La concentrazione plasmatica di un farmaco aumenta con la entità dell'assorbimento raggiungendo un picco massimo di concentrazione quando la velocità di eliminazione è pari alla velocità di assorbimento. Il tempo di picco plasmatico è l'indice generico più utilizzato per la velocità di assorbimento: più questo è lento, più il tempo di picco sarà tardivo. Nella parete intestinale,

quindi dove si localizza una maggior concentrazione di isoenzima CYP3A4 si può verificare l'alterazione della biodisponibilità di molti medicinali ancor prima di quanto non accada nell'analogo citocromo posto a livello epatico.

#### IL POMPELMO E IL CITOCROMO CYP3A4

Nel metabolismo del frutto o del suo succo pare siano di fondamentale importanza nella "disattivazione" del Citocromo CYP3A4 le furanocumarine (Immagine 3: *struttura delle principali furanocumarine coinvolte nella disattivazione del citocromo*), metaboliti secondari prodotti da numerosi vegetali come meccanismo di difesa contro insetti e microorganismi patogeni, ma è nel pompelmo che sono ampiamente rappresentate, tanto che nella dieta occidentale il 73% dell'intake di furanocumarine dal cibo proviene proprio dal pompelmo<sup>6</sup>.

Il sito attivo del citocromo CYP3A4 coinvolto nell'interazione tramite legami deboli con le molecole API (Active Pharmaceutical ingredients) ha una forte affinità di legame con la furanocumarina. Sembrerebbe che questa interazione possa essere di tipo covalente (legame irreversibile), o per interazione  $\pi$ -stacking (legame chimico che impiega gli orbitali molecolari  $\pi$  di una struttura aromatica che si "ammassa" su un sito attivo) dell'unità aromatica con i residui amminoacidici di CYP3A4, tale da "ingombrare" stericamente il sito che diventa indisponibile per l'interazione con la molecola API<sup>7</sup> (Immagine 4: *Possibili meccanismi di disattivazione provocati dalle furanocumarine (c. Diisdrossibergamottina, d. Epossibergamottina, e. Bergamottina)*).

In entrambi i casi, il legame che viene a formarsi è energeticamente significativo tanto da portare ad un'inevitabile disattivazione del citocromo<sup>8</sup>. È proprio questa disattivazione che incrementa la biodisponibilità dei farmaci che non trovano più il sito di legame con il citocromo.

#### ALCUNI ESEMPI, SCELTE ALTERNATIVE E SUGGERIMENTI OPERATIVI

L'incremento della biodisponibilità, come già accennato, è più evidente in farmaci assunti per via orale, a bassa biodisponibilità e con ridotto indice terapeutico (Tabella 5 - *tabella con alcuni esempi di farmaci che, uniti al pompelmo, possono dare effetti indesiderati*). Per esempio, tra i Calcioantagonisti la Felodipina, a bassa biodisponibilità, triplica il proprio valore in presenza di pompelmo, la Nifedipina e la Amlodipina, più biodisponibili, vengono meno influenzate dal legame tra il frutto ed il Citocromo (incremento < 30%). Tra le Statine la Simvastatina, molto utilizzata in Italia, ha

una biodisponibilità molto bassa (5%) ma in presenza di pompelmo ha un aumento di 15 volte della sua AUC (area sottesa alla curva). L'Atorvastatina è più sicura poiché incrementa la propria biodisponibilità ma non oltre il triplo o il quadruplo. Altri esempi riguardano l'Amiodarone e la Ciclosporina il cui indice terapeutico è ridotto per cui un incremento di biodisponibilità diventa pericoloso e merita la valutazione di farmaci alternativi (per l'Amiodarone) oltre, naturalmente, alla sospensione dell'apporto alimentare di pompelmo. Per quanto riguarda i "nostri" farmaci, per esempio le benzodiazepine, è utile sapere che Diazepam, Triazolam e Midazolam sono i più sensibili alla interazione metabolica indotta dal pompelmo quindi una educazione sanitaria in corso di raccolta anamnestica presso il paziente indirizza verso una scelta razionale di una diversa benzodiazepina. Gli effetti del legame chimico tra pompelmo e citocromo si protraggono anche fino a 72 ore per cui la sospensione dell'apporto dell'agrume deve tenere conto di questo "arco temporale" nel caso in cui si preferisca utilizzare comunque uno dei tre farmaci citati. Per quanto riguarda il Metadone, benché "di base" ben biodisponibile, è consigliabile comunque disincentivare l'apporto del pompelmo da parte dei pazienti poiché alcune pubblicazioni citano la possibilità che la biodisponibilità aumenti in ogni caso e non è da dimenticare che la scheda tecnica del farmaco ne fa riferimento. Diversamente la scheda tecnica del Levometadone non fa, per ora, analogo riferimento (da

tenere presente per eventuali aspetti medico legali).

## CONCLUSIONI

L'effetto di un apparente frutto innocuo quale il pompelmo sul metabolismo di molti farmaci, può avere esiti clinicamente rilevanti e può attivare quadri di tossicità da farmaco per incremento di biodisponibilità correlata ad un particolare legame tra le furanocumarine del frutto e il CYP3A4 (Grapefruit Juice effect). Se poi il farmaco ha anche basso indice terapeutico, la probabilità di dover mettere in atto azioni di contrasto al quadro di intossicazione iatrogena diventa significativa. Conoscere in anticipo quali farmaci sono più suscettibili e vulnerabili a questo fenomeno permette, insieme ad una anamnesi dedicata, di evitare o di prevenire l'insorgenza di un quadro di intossicazione da farmaco. L'indicazione di sospendere l'apporto alimentare del frutto è sempre valida e deve tenere conto del tempo necessario per il wash out di 250 ml di succo di pompelmo (24-72 ore). Tutto questo fa parte di un auspicabile approccio alla educazione sanitaria dei pazienti e di una sempre più aggiornata preparazione degli operatori sanitari dei SerD, in attesa che, in futuro, il significato di questa interazione metabolica possa essere completamente capovolta ed utilizzata, invece, quale "strumento" a favore delle strategie terapeutiche (scaling dei farmaci e contenimento della tolleranza).

Immagine 1

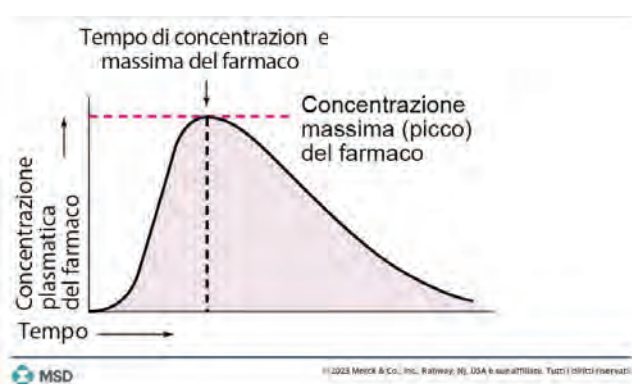


Immagine 2

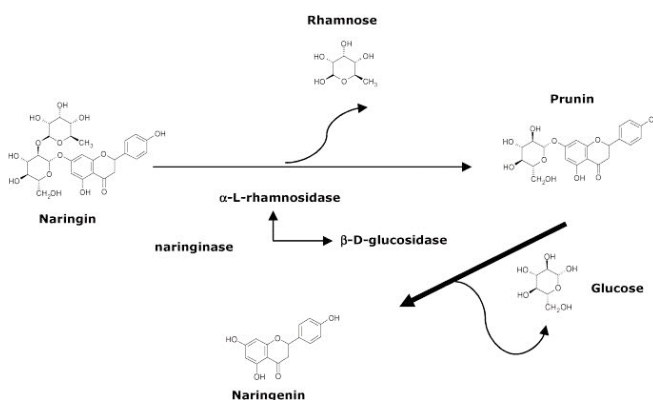


Immagine 3

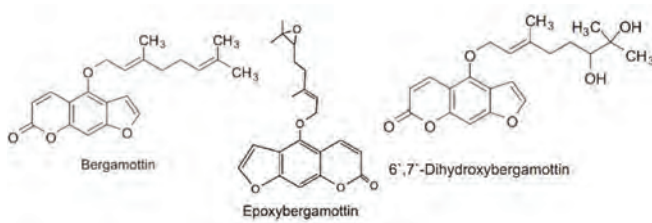


Immagine 4

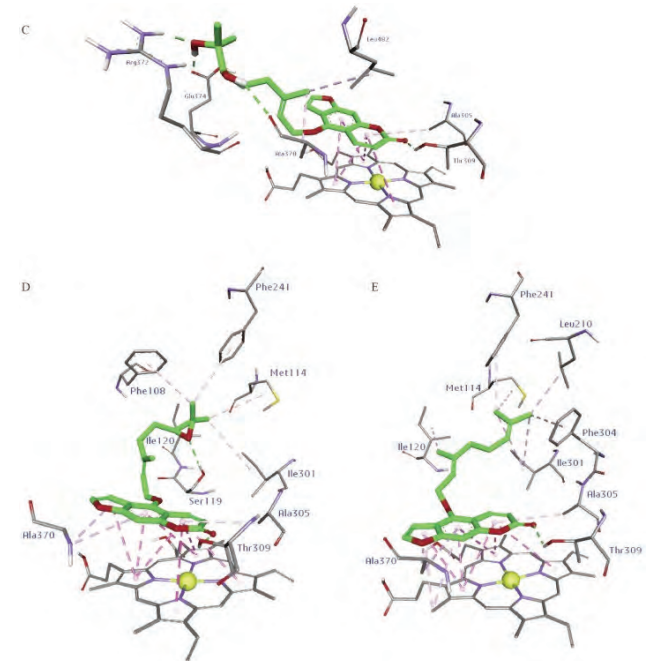


Tabella 5

Classe farmacologica	Farmaco	Eventi avversi riscontrati	Aumento biodisponibilità orale	Azione da intraprendere
Antiaritmici	Amiodarone	Aritmie	Sì	Evitare il succo
Antistaminici	Terfenadina	Nessuno	Sì	Evitare il succo
Ansiolitici	Diazepam	Aumento sedazione	Sì	Evitare il succo
	Triazolam		Sì	
Calcioantagonisti	Amlodipina	Tachicardia, ipotensione	Sì	Evitare il succo
	Felodipina		Sì	
	Nifedipina		Sì	
Statine	Atorvastatina	Miopatia, cefalea, rabdomiolisi	Sì	Evitare il succo
	Simvastatina		Sì	
Ormoni	Ethinilestradiolo	Non noti	Sì	Monitorare gli effetti avversi
	Progesterone		Possibile	
Inibitori di HIV proteasi	Saquinavir	Affaticamento, cefalea, insonnia ed ansia.	Sì	Monitorare gli effetti avversi
Immunosoppressori	Ciclosporina	Disfunzioni epatocellulari, aumento immunosoppressione	Sì	Evitare il succo
Psicofarmaci	Carbamazepina	Sonnolenza, atassia, nausea	Sì	Evitare il succo
Altri	Metadone	Depressione respiratoria, ipotensione	Possibile	Monitorare gli effetti avversi

BIBLIOGRAFIA

(1) Biodisponibilità-Del-Farmaco @ [www.msmanuals.com](http://www.msmanuals.com).

(2) Stabrauskiene, J.; Kopustinskiene, D. M.; Lazauskas, R.; Bernatoniene, J. Naringin and Naringenin: Their Mechanisms of Action and the Potential Anticancer Activities. *Biomedicines* 2022, 10 (7), 1–16. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071686>.

(3) Jia, B.; Wang, Y.; Yu, G.; Cheng, Y.; Yang, C.; Cao, F.; He, Y.; Cao, P.; Meng, X.; Yu, D. Naringenin Ameliorates Insulin Resistance by Modulating Endoplasmic Reticulum Stress in Hepatitis C Virus-Infected Liver. 2019, 115 (April), 108848. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108848>.

(4) Hartogh, D. J. D.; Tsiani, E. Antidiabetic Properties of Naringenin: A Citrus Fruit Polyphenol. *Biomolecules* 2019, 9 (3), 4–9. <https://doi.org/10.3390/biom9030099>.

(5) Mei, J.; Babby, J. An Overview of Drug Interactions With Grapefruit Juice. *J. Nurse Pract.* 2020, 16 (10), 774–775. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2020.08.016>.

(6) Messer, A.; Raquet, N.; Lohr, C.; Schrenk, D. Major Furocoumarins in Grapefruit Juice II: Phototoxicity, Photogenotoxicity, and Inhibitory Potency vs. Cytochrome P450 3A4 Activity. *Food Chem. Toxicol.* 2012, 50 (3–4), 756–760. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.11.023>.

(7) Guttman, Y.; Yedidia, I.; Nudel, A.; Zhmykhova, Y.; Kerem, Z.; Carmi, N. New Grapefruit Cultivars Exhibit Low Cytochrome P4503A4-Inhibition Activity. *Food Chem. Toxicol.* 2020, 137 (November 2019), 111135. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111135>.

(8) Liu, Y.; Zhang, S.; Jiang, T.; Tan, R.; Fu, Y.; Yang, X.; Gong, B.; Zou, Y.; Li, W.; Zheng, J. Mechanistic Study of Bergamottin-Induced Inactivation of CYP2C9. *Food Chem. Toxicol.* 2021, 153 (May), 112278. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112278>.