

Granatäppeljuice kan interagera med warfarin



Finns det någon interaktion mellan warfarin och granatäppeljuice?

SVAR: MARINE ANDERSSON, informationsfarmaceut/JONATAN LINDH, specialistläkare, Karolic (Stockholm), november 2011

Drugline nr: 24236

Vissa fruktjuicer kan orsaka kliniskt betydelsefulla interaktioner med läkemedel. Den mest studerade är grapefruktjuice, som hämmar metabolismen av de läkemedel som är substrat för enzymet cytokrom P-450 3A4 (CYP3A4) [1]. Det finns även belägg för att tranbärsjuice kan öka effekten av warfarin, vilket kan leda till allvarliga blödningar [2].

Två in vitro-studier visar att granatäppeljuice kan hämma trombocyttaggregationen, vilket misstänks orsakas av polyfenoler som finns i juicen [3, 4].

I en av dessa studier mättes trombocyttaggregering i blod från friska försökspersoner före respektive efter två veckors dagligt intag av 50 ml granatäppeljuice. Granatäppeljuice minskade trombocyttaggregationen med 11 procent ($P=0,02$). Inkubation av trombocyttrik plasma med granatäppeljuice (polyfenolkoncentration 0–200 $\mu\text{mol/l}$) in vitro visade på en dosberoende hämning av trombocyttaggregeringen med upp till 90 procent [3].

I den andra studien användes lägre

koncentrationer (polyfenol 0–20 $\mu\text{mol/l}$), och man fann att trombocyttaggregeringen minskade med cirka 45 procent vid 20 $\mu\text{mol/l}$, vilket enligt författarna motsvarar den koncentration som kan uppnås i blodet vid konsumtion av granatäppeljuice [4].

Den hämmande effekten av granatäppeljuice på CYP2C9, det viktigaste enzymet för nedbrytning av warfarin [2], har studerats i humana levermikrosomer samt hos rätta. I humana levermikrosomer fann man en dosberoende minskning i enzymaktivitet, och vid tillägg av 5 procent granatäppeljuice sågs en total hämning av enzymet.

I samma studie undersöktes farmakokinetiken för CYP2C9-substratet tolbutamid hos rätter en timme efter att de fått en peroral injektion av granatäppeljuice. Exponeringen för tolbutamid ökade med 22 procent ($P<0,05$) [5]. Samma författare visade i en in vitro-studie med samma design att granatäppeljuice även hämmar CYP3A4, en hämning som inte observerats i en klinisk studie [6]. Detta gör att man kan ifrågasätta om fynden in vitro gällande CYP2C9 är överförbara till in vivo-situationen.

En 64-årig kvinna behandlades med warfarin och hade stabilt INR (international normalized ratio) under flera månader. Hennes INR minskade dock från 3,9 till 1,7 tio dagar efter det att hon slutat dricka granatäppeljuice 2–3 gånger per vecka. Hennes warfarindos höjdes med 2 mg per vecka och INR stabiliserades på terapeutisk nivå [7].

En 37-årig kvinna, långtidsbehandlad med warfarin, utvecklade en blödning i underbenet med ett INR på 14 efter det att hon druckit 3 liter granatäppeljuice under en vecka. Samma patient hade ett år tidigare drabbats av exakt samma symptom efter det att hon druckit tranbärsjuice [8].

Sammanfattningsvis finns det svårtolkade data från in vitro-studier och enstaka fallrapporter som talar för att granatäppeljuice skulle kunna öka effekten av warfarin. Dessa data behöver konfirmeras genom in vivo-studier på människa. Patienter som behandlas med warfarin och vill dricka granat-



Foto: Colourbox

»Patienter som behandlas med warfarin och vill dricka granatäppeljuice bör tills vidare informeras om att undvika stora variationer i intaget.«

äppeljuice bör tills vidare informeras om att undvika stora variationer i intaget.

REFERENSER

- Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1062-76.
- Mattiello T, Trifiro E, Jotti GS, et al. Effects of pomegranate juice and extract polyphenols on platelet function. *J Med Food.* 2009;12(2):334-9.
- 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(2):302-5.
- Komperda KE. Potential interaction between pomegranate juice and warfarin. *Pharmacotherapy.* 2009;29(8):1002-6.
- Jarvis S, Li C, Bogle RG. Possible interaction between pomegranate juice and warfarin. *Emerg Med J.* 2010;27(1):74-5.

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

■ Under »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och farmacie magister Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på <http://www.lic.nu>.