

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial der oralen Antidiabetika

Holger Petri, Bad Wildungen*

Die oralen Antidiabetika können entsprechend ihrer Wirkungsmechanismen in unterschiedliche Arzneimittelgruppen eingeteilt werden. Glinide und Sulfonylharnstoffe wirken blutzuckerunabhängig insulinotrop und besitzen gegenüber anderen oralen Antidiabetika ein höheres Hypoglykämierisiko. Pharmakokinetische Wechselwirkungen sind bei Arzneistoffen aus diesen beiden Gruppen von hoher klinischer Relevanz. In den Interaktionstabellen (Tab. 1 und 2) wird das Verhalten der oralen Antidiabetika zu den Cytochrom-P450-Isoenzymen dargestellt.

Psychopharmakotherapie 2017;24:33–7.

Sulfonylharnstoffe und Glinide

Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid und Glimepirid werden hauptsächlich über das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 2C9 verstoffwechselt [5, 6]. In einer Studie wurde der Einfluss auf die Plasmaspiegel von Glimepirid durch den starken CYP2C9-Hemmer Fluconazol (**Abb. 1**) untersucht. Im Ergebnis stieg die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) des oralen Antidiabetikums um das 2,4-Fache [12]. Auch moderate CYP2C9-Inhibitoren wie Cotrimoxazol können die insulinotropen Wirkungen von Glibenclamid und Glimepirid mit dem Risiko von Hypoglykämien verstärken [23]. Das Antibiotikum erhöht bei Patienten unter Glibenclamid-Therapie die Wahrscheinlichkeit für starke Unterzuckerungen um das 6-Fache [9]. Bei einer Therapie mit den beiden Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Glipizid (in Deutschland nicht im Handel) scheint in Kombination mit bestimmten Antiinfektiva, unabhängig von deren pharmakologischen Eigenschaften, generell ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko zu bestehen [15]. Neben Cotrimoxazol sind Clarithromycin und Levofloxacin besonders betroffen [22].

CYP2C9 wird polymorph exprimiert. Träger des *CYP2C9**3-Allels haben einen verlangsamten Stoffwechsel. Bei homozygoten Trägern (Poor Metabolizer) beträgt die Gesamtclearance für Glibenclamid und Glimepirid verglichen mit normalen Metabolisierern nur 20% [11]. Diese Patienten sollten wie heterozygote Träger (Intermediate Metabolizer) geringere Standarddosen erhalten und engmaschig auf dosisabhängige Nebenwirkungen überwacht werden [11]. Die Interaktionstabelle (**Tab. 1**) enthält Angaben zur Häufigkeit von CYP2C9-Polymorphismen.

Der Metabolismus des Sulfonylharnstoffes Gliquidon erfolgt CYP-unabhängig [7]. Nateglinid wird über CYP2C9 abgebaut. Fluconazol erhöht die AUC des Glinids um 48%, der moderate CYP2C9-Hemmer Sulfapyrazon (in Deutschland nicht zugelassen) um 28% [14, 18]. Hingegen wird Repaglinid in erster Linie über CYP2C8 und nachgeordnet über CYP3A4 verstoffwechselt. Der starke CYP2C8-Hemmer Gemfibrozil steigert die AUC von Repaglinid um das 8,1-Fache, Itraconazol als starker CYP3A4-Hemmer die Exposition nur um das 1,4-Fache. In der Kombination Gemfibrozil und Itraconazol erhöht sich die AUC um das 19,4-Fache, wobei sich die Halbwertszeit des nor-


malerweise kurzwirksamen Glinids von 1,3 Stunden auf 6,1 Stunden verlängert [13]. Somit wird der Abbau von Repaglinid über CYP3A4 dann von Bedeutung, wenn der Metabolismus über CYP2C8 vermindert wird. Dies kann durch CYP2C8-Inhibitoren erfolgen. Aber auch langsame Metabolisierer von CYP2C8-Substraten sollten erhöhte Repaglinid-Plasmakonzentrationen aufweisen, insbesondere bei Kombination mit CYP3A4-Hemmern. Untersuchungen zeigen, dass die unter der kaukasischen Bevölkerung häufig vorkommende Allelvariante *CYP2C8**3 bei Substraten wie Amodiaquin und Paclitaxel zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel führen kann. Jedoch bleiben bei Einnahme von Repaglinid in therapeutischen Dosen die AUC-Werte unverändert, in niedriger Dosis erhöht sich sogar die Clearance [3].

*Nachdruck aus *Krankenhauspharmazie* 2017;38:42–6.

Der Artikel wurde unter Einbeziehung von Diskussionsbeiträgen von Dr. Jörg Brüggmann, Berlin, Prof. Dr. Christoph Hiemke, Mainz, und Dr. Jochen Weber, Bad Wildungen, erstellt.

Holger Petri, Zentral-Apotheke der Wicker Kliniken, Im Kreuzfeld 4, 34537 Bad Wildungen, E-Mail: hpetri@werner-wicker-klinik.de

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der oralen Antidiabetika mit hohem Hypoglykämierisiko

Substanz (Beispiel für Handels- präparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ^I	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik ^{II}
Glibenclamid (Euglucon)	Substrat von CYP2C9	CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK		Etwa 1–3% der Mitteleuropäer besitzen eine Mutation mit vermin- deter Enzymaktivität (CYP2C9*3). Wesentlich häufiger sind mit etwa 35% intermediäre Metabolisierer.
Glimepirid (Amaryl)	Substrat von CYP2C9	CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK		
Gliquidon (Glurenorm)	Nicht bekannt	Nicht bekannt			
Nateglinid (Starlix)	Substrat von CYP2C9	CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK		
Repaglinid (Novonorm)	Substrat von CYP2C8	CYP2C8-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK	Abbau über CYP3A4 nur in Kombination mit CYP2C8- Inhibitoren von Bedeutung	



Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms unverzichtbar!



Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms zu empfehlen.



Es gibt mehrere klinisch bedeutsame Interaktionen.
Die Anwendung eines Interaktionsprogramms ist ratsam.



Es sind vereinzelte Interaktionen zu beachten.

Die aufgeführten Daten bewerten allein die Eigenschaften der Substanzen auf Ebene der Metabolisierung über Cytochrom-P450-Isoenzyme. Da Interaktionen nur im klinischen Kontext richtig interpretiert werden können, ist es offensichtlich, dass die Interaktionstabelle keine eindeutigen Schlüsse zulässt, sondern lediglich wichtige Hinweise vermittelt^{III}. Eine pharmakologische Bewertung, beispielsweise hinsichtlich Wirksamkeit, Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, bleibt mit Ausnahmen (siehe Spalte „Bemerkungen“) unberücksichtigt.

Quellen: I: mediQ-Interaktionsprogramm, Haupt- und relevante Abbauewege (Stand 12/2016); II: Benkert O, et al. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 10. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2014; 391–3; III: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wiley: Infomed-Verlags AG, 2009.

Thiazolidindione (Glitazone)

Pioglitazon ist das zurzeit einzige in Deutschland zugelassene Thiazolidindion. Es ist Substrat von CYP2C8. Gemfibrozil steigert die Exposition von Pioglitazon um mehr als das 3-Fache, während der CYP2C8-Induktor Rifampicin zu einer Senkung des AUC-Werts auf etwa die Hälfte führt. Es sollten die Blutzuckerspiegel bei An- und Absetzen der CYP2C8-Modulatoren überwacht werden [4, 21]. Bei Probanden mit dem *CYP2C8*3-Allel* zeigt sich eine erhöhte Clearance von Pioglitazon gegenüber Trägern des Wildtyp-Allels [3].

DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) und SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)

Saxagliptin ist Substrat von CYP3A4. Der moderate CYP3A4-Inhibitor Diltiazem erhöhte in einer Studie die AUC des Gliptins um 109%, der starke CYP3A4-Hemmer Ketoconazol um 145% [16]. Die Dosis des oralen Antidiabetikums sollte daher in Kombination mit starken CYP3A4-Hemmern auf 2,5 mg pro Tag begrenzt werden [16, 17]. Diese Empfehlung findet sich in der deutschen Fachinformation nicht wieder [8]. Der starke CYP3A4-Induktor Rifampicin reduzierte in einer weiteren Untersuchung die Exposition der Muttersubstanz um 76%. Der Anteil des aktiven Metaboliten und die Hemmung der Plasma-DPP-4-Aktivität blieben insgesamt aber unbeeinflusst. Die Autoren empfehlen daher keine Dosisanpassung in Kombination mit Rifampicin [24]. Gemäß Fachinformation wird eine sorgfältige Blutzuckerkontrolle empfohlen [8].

Sitagliptin wird überwiegend unverändert renal eliminiert [25]. Die beiden SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin und

Empagliflozin werden unabhängig von CYP-Enzymen metabolisiert [10, 20].



Metformin und Alpha-Glucosidasehemmer

Metformin aus der Gruppe der Biguanide und die beiden Alpha-Glucosidasehemmer Acarbose und Miglitol besitzen kein Potenzial für klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen [1, 2, 19].

Literatur

- Ahr HJ, Boberg M, Brendel E, et al. Pharmacokinetics of miglitol. Absorption, distribution, metabolism, and excretion following administration to rats, dogs, and man. *Arzneimittelforschung* 1997;47:734–45.
- Ahr HJ, Boberg M, Krause HP, et al. Pharmacokinetics of acarbose. Part I: Absorption, concentration in plasma, metabolism and excretion after single administration of [¹⁴C] acarbose to rats, dogs and man. *Arzneimittelforschung* 1989;39:1254–60.
- Aquilante CL, Niemi M, Gong L, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23:721–8.
- Deng LJ, Wang F, Li HD. Effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of pioglitazone. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:831–6.
- Fachinformation Amaryl®. Stand: Dezember 2015.
- Fachinformation Euglucon®. Stand: Juni 2016.
- Fachinformation Glurenorm®. Stand: Dezember 2015.
- Fachinformation Onglyza®. Stand: April 2016.
- Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289:1652–8.
- Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:17–27.
- Kirchheiner J, Roots I, Goldammer M, et al. Effect of genetic polymorphisms in cytochrome P450 (CYP) 2C9 and CYP2C8 on the pharmacokinetics of oral antidiabetic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1209–25.
- Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, et al. Effects of fluconazole and fluvoxamine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:194–200.
- Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, et al. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia* 2003;46:347–51.
- Niemi M, Neuvonen M, Juntti-Patinen L, et al. Effect of fluconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nateglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:25–31.
- Parekh TM, Raji M, Lin YL, et al. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. *JAMA Intern Med* 2014;174:1605–12.
- Patel CG, Li L, Garg S. Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P450 substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole. *Clin Pharmacol* 2011;3:13–25.
- Prescribing information Onglyza. Stand: April 2016.
- Sabia H, Sunkara G, Liqueros-Saylan M, et al. Effect of a selective CYP2C9 inhibitor on the pharmacokinetics of nateglinide in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:407–12.
- Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents: an update. *Drug Saf* 2005;28:601–31.
- Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:213–25.
- Scheen AJ. Pharmacokinetic interactions with thiazolidinediones. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:1–12.
- Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, et al. Anti-infectives and risk of severe hypoglycemia in glipizide and glyburide users. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:214–22.
- Tirkkonen T, Heikkilä P, Huupponen R, et al. Potential CYP2C9-mediated drug-drug interactions in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients treated with the sulphonylureas glibenclamide, glimepiride or glipizide. *J Intern Med* 2010;268:359–66.
- Upreti VV, Boulton DW, Li L, et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:92–102.
- Vincent SH, Reed JR, Bergman AJ, et al. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [¹⁴C]sitagliptin in humans. *Drug Metab Dispos* 2007;35:533–8.

Tab. 2. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der oralen Antidiabetika mit geringem Hypoglykämierisiko

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ^I	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Interaktions- risiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik ^{II}
Acarbose, Miglitol (Glucobay, Diastabol)	Nicht bekannt	Nicht bekannt			
Dapagliflozin, Empagliflozin (Forxiga, Jardiance)	Nicht bekannt	Nicht bekannt			
Metformin (Glucophage)	Nicht bekannt	Nicht bekannt			
Pioglitazon (Actos)	Substrat von CYP2C8	CYP2C8-Inhibitoren und -Induktoren			
Saxagliptin (Onglyza)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren			
Sitagliptin (Januvia)	Nicht relevant	Nicht relevant			



Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms unverzichtbar!

CHECK

Es gibt mehrere klinisch bedeutsame Interaktionen.
Die Anwendung eines Interaktionsprogramms ist ratsam.



Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms zu empfehlen.

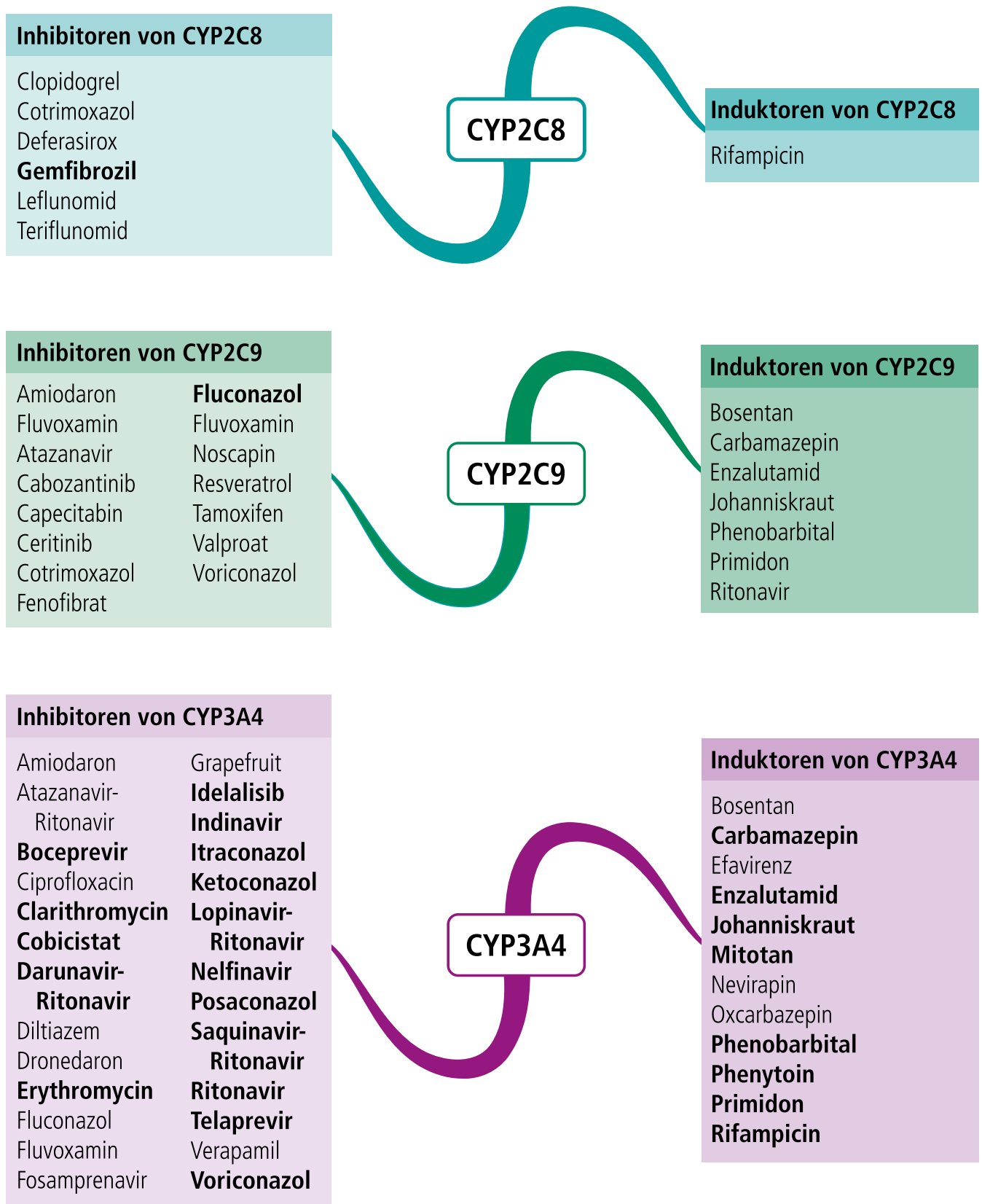


Es sind vereinzelte Interaktionen zu beachten.

Die aufgeführten Daten bewerten allein die Eigenschaften der Substanzen auf Ebene der Metabolisierung über Cytochrom-P450-Isoenzyme. Da Interaktionen nur im klinischen Kontext richtig interpretiert werden können, ist es offensichtlich, dass die Interaktionstabelle keine eindeutigen Schlüsse zulässt, sondern lediglich wichtige Hinweise vermittelt^{III}. Eine pharmakologische Bewertung, beispielsweise hinsichtlich Wirksamkeit, Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, bleibt mit Ausnahmen (siehe Spalte „Bemerkungen“) unberücksichtigt.

Quellen: I: mediQ-Interaktionsprogramm, Haupt- und relevante Abbauewege (Stand 12/2016); II: Benkert O, et al. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 10. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2014; 391–3; III: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wl: Infomed-Verlags AG, 2009.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!



© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Abb. 1. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 2C8, 2C9 und 3A4 (Stand: 12/2016) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]