

**46. Jahrestagung Deutsche-Diabetes-
Gesellschaft 01.- 04. Juni 2011, Leipzig**

**Bewertung relevanter
pharmakodynamischer
Interaktionen von Antidiabetika**

Dr. Nina Griese

**Zentrum für Arzneimittelinformation und
Pharmazeutische Praxis (ZAPP),
Geschäftsbereich Arzneimittel der ABDA, Berlin
zapp@abda.aponet.de**

Gliederung



- ▶ Einführung
- ▶ Pharmakodynamische Interaktionen
 - Risiko von Hypoglykämien
 - Risiko von Hyperglykämien
- ▶ Zusammenfassung

Beurteilung der Relevanz (1)



- ▶ Idealerweise wissen wir zu jeder Interaktion:
 - Wie häufig die Interaktion bei gemeinsamer Einnahme auftritt
 - Weitere Risikofaktoren
 - Relevanz
 - Einfluss verschiedener Risikofaktoren
 - Risikoreduktion durch alternative Arzneimittel

Leider



- haben wir für die überwiegende Anzahl an Interaktionen keine oder geringe Informationen zu diesen Fragen
- Zentrales Problem beim Interaktionsmanagement:
 - Fehlende epidemiologische Informationen
 - Viele Informationen basieren auf Fallberichten und/oder pharmakokinetischen Untersuchungen bei Gesunden

Relevante Interaktionen



- Wechselwirkungen zwischen Antidiabetika
- Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen
 - Häufig bei Diabetespatienten verordnete Arzneistoffe
 - Arzneistoffe mit enzyminduzierender bzw. enzyminhibierender Wirkung
 - Arzneistoffe mit geringer therapeutischer Breite

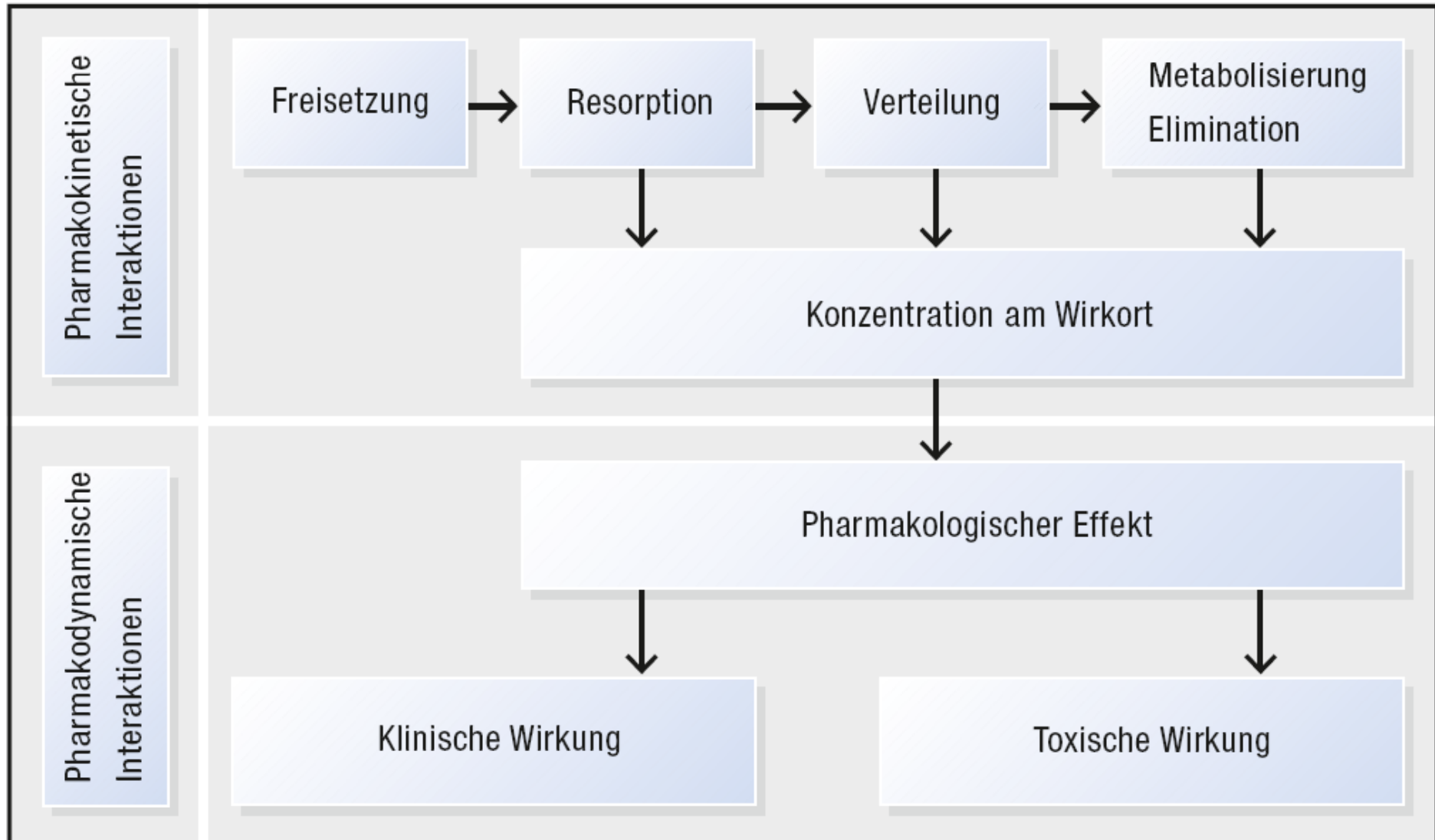
Häufige Interaktionsmeldungen



Anwendungsbeobachtung bayerischer Qualitätszirkel 2006

- ▶ 107 Apotheken von 20 Qualitätszirkeln
- ▶ 5145 Interaktionsmeldungen bei 3617 Patienten
 - 85 % der mittelschweren / schwerwiegenden
Meldungen: 48 verschiedene Interaktionsmeldungen
 - Antidiabetika: 4 Interaktionsmeldungen (3 %)
 - Antihypertensiva, TAH, Statine: 22 Meldungen (60 %)

Interaktionsmechanismen



Pharmakodynamische Interaktionen



- ▶ Interaktionen mit Hypoglykämierisiko
 - ACE-Hemmer, (Betablocker), Salicylate
 - Kombination verschiedener Antidiabetika
- ▶ Interaktionen mit Hyperglykämierisiko
 - Glucocorticoide, Thiazide

ACE-Hemmer und Antidiabetika



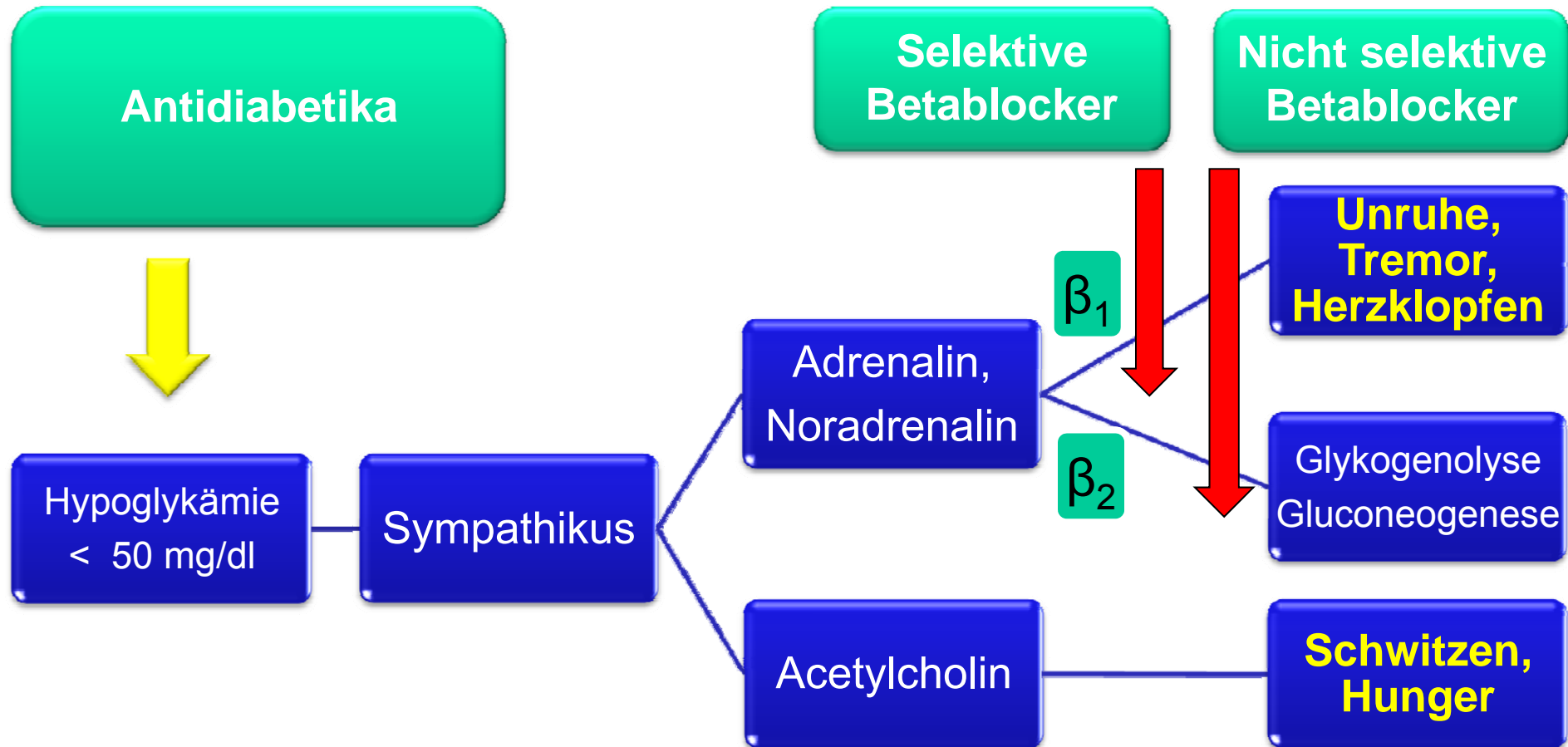
- Fallberichte und Beobachtungen von Pharmakovigilanzzentren: sehr selten Hypoglykämien, insbesondere bei Therapiebeginn^{1,2}
- Fallkontrollstudie: erhöhte Krankenhauseinweisung aufgrund schwerer Hypoglykämie
- Mechanismus: Wahrscheinlich erhöhte Insulinempfindlichkeit
- Nutzen überwiegt Risiko

¹Herings, R. M., et al. Lancet 345 (1995) 1195-1198.

²Moore, N. et al. Br. J. Clin. Pharmacol. 44 (1997) 513-518.

³Morris, A. D. et al. Diabetes Care 20 (1997) 1363-1367.

Insuline und Betablocker





- Nicht kardioselektive Betablocker (Propranolol)¹
 - verlangsamter Wiederanstieg der Blutglucosespiegel
- Kardioselektive Betablocker²
 - bei β_1 -selektiven Betablockern in den meisten Studien kein verlangsamter Wiederanstieg
- Keine Hinweise für häufigeres Auftreten von schweren Hypoglykämien

Risikomanagement



- Wenn möglich keine nicht kardioselektiven Betablocker¹
- Einsatz von kardioselektiven Betablockern
 - ➔ Keine Einleitung der antihypertensiven Therapie mit Betablockern, wenn nicht Herzinsuffizienz oder KHK vorliegen²
 - ➔ Beratung zu Symptomen und Maßnahmen bei einer Hypoglykämie

Interaktionen zwischen Antidiabetika

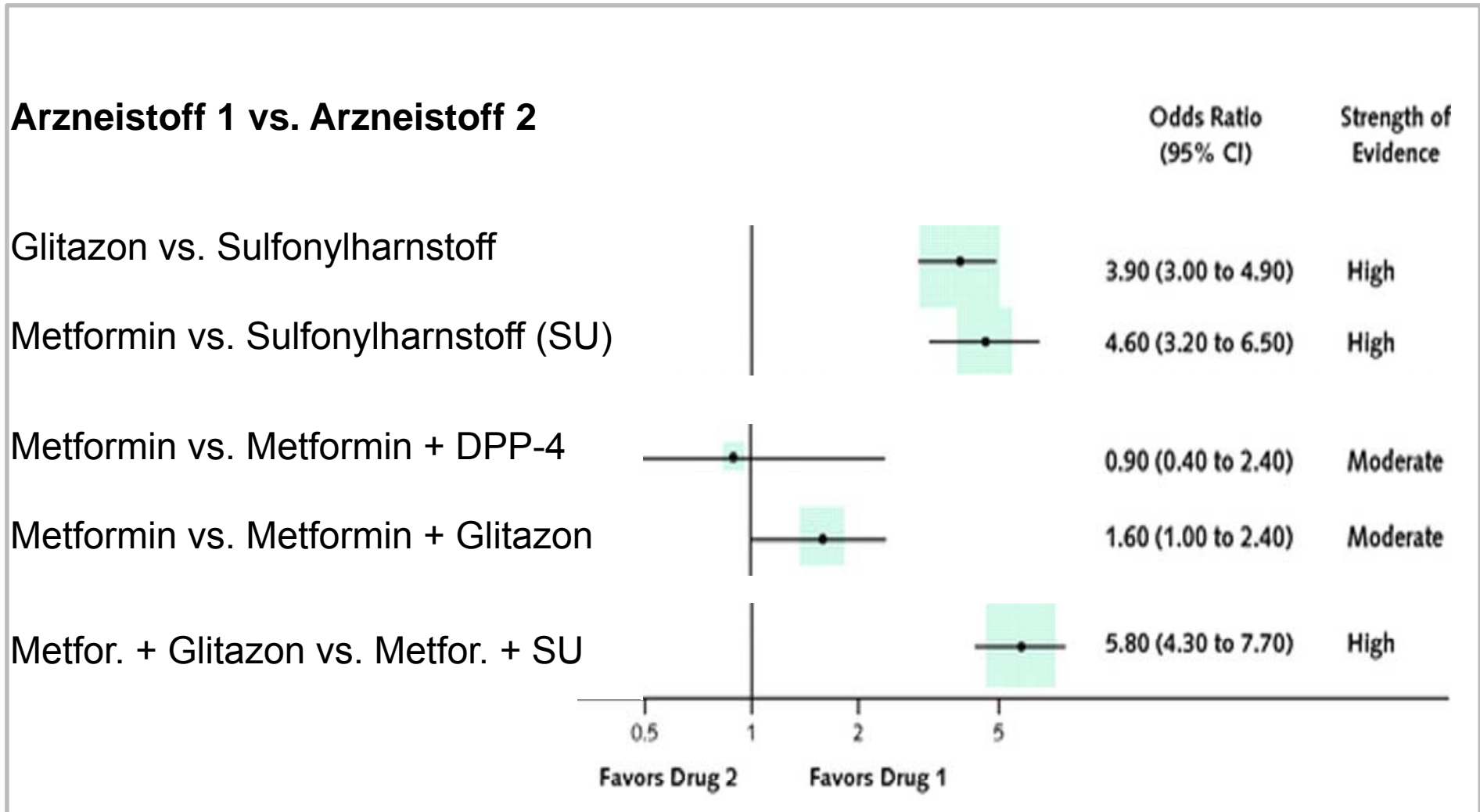


- Schwere Hypoglykämien nicht häufiger bei verschiedenen Mono- und Kombinationstherapie¹
- Unterschiede bei leichten und moderaten Hypoglykämien¹

Leichte / moderate Hypoglykämie bei der Mono- und Kombinationstherapie

Arzneistoff 1 vs. Arzneistoff 2	Arzneistoff 1		Arzneistoff 2	
	Ereignisse	Patienten	Ereignisse	Patienten
	n	n	n	n
Glitazon vs. Sulfonylharnstoff	42	1004	142	1070
Metformin vs. Sulfonylharnstoff (SU)	56	1631	238	1650
Metformin vs. Metformin + DPP-4	9	604	12	844
Metformin vs. Metformin + Glitazon	34	1543	51	1530
Metfor. + Glitazon vs. Metfor. + SU	32	853	198	816

Leichte / moderate Hypoglykämie bei der Mono- und Kombinationstherapie



Erhöhtes Hyperglykämierisiko



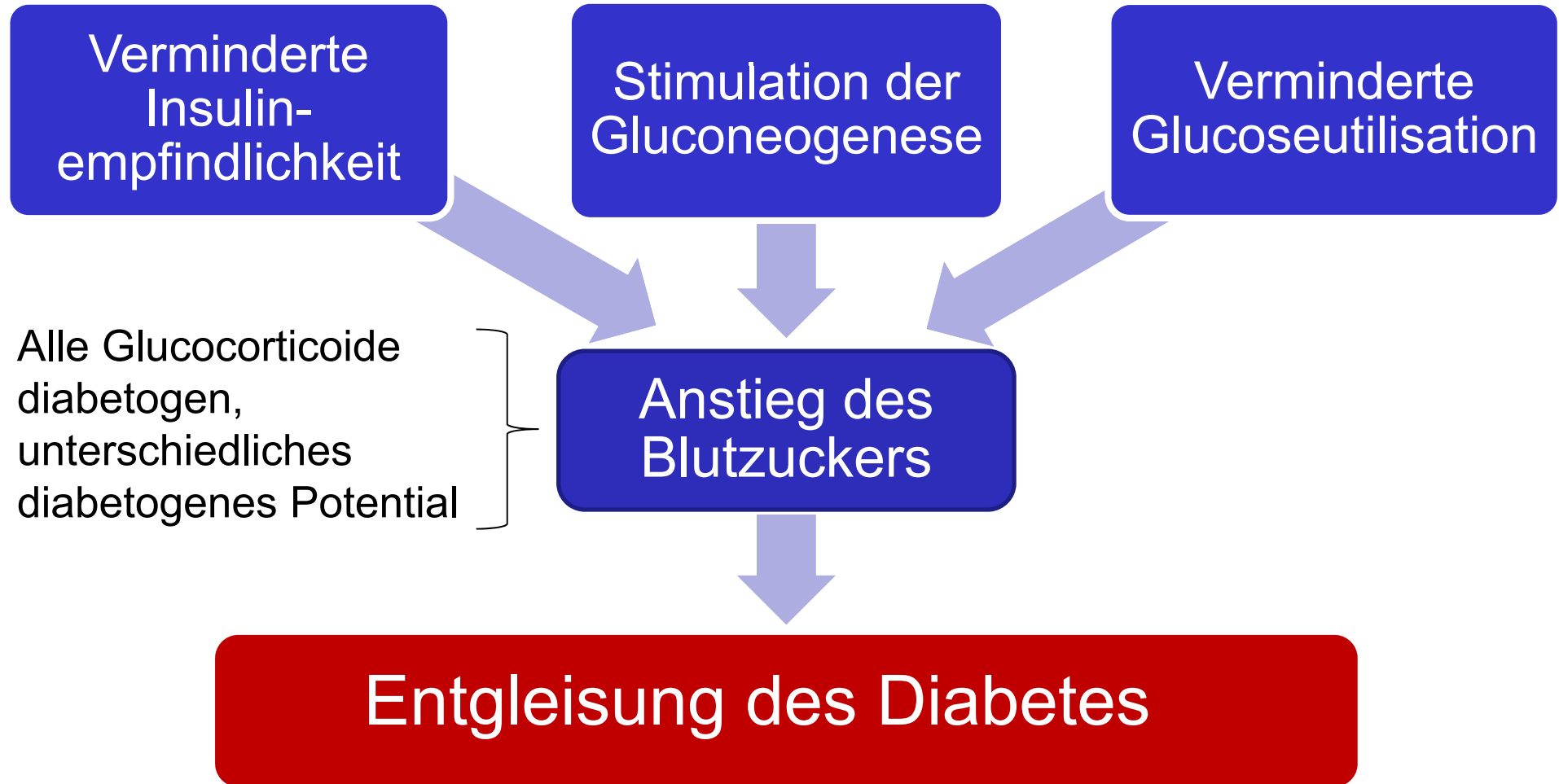
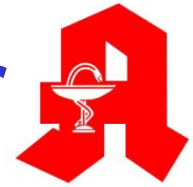
- ▶ Thiazide^{1,2}
 - Erhöhte Blutzuckerspiegel über mehrere Monate bis Jahre möglich, selten Dosiserhöhung der Antidiabetika
 - Dosis abhängig
 - Mechanismus nicht geklärt, möglicherweise verminderte Insulinsekretion
 - Keine Einleitung der antihypertensiven Therapie mit Thiaziden, wenn nicht Herzinsuffizienz oder KHK vorliegen³

¹Fajans SS et al. J Clin Invest (1966) 45, 481–92.

²Stockley's Drug Interactions. Electronic version, London 2011

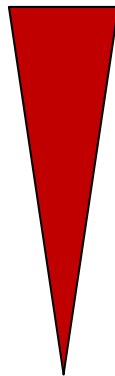
16 ³Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, Hochdruckliga 2008

Glucocorticoide – Effekt auf den Blutzucker





- ▶ Hyperglykämierisiko von Tagesdosis, Therapiedauer und Darreichungsform abhängig
- ▶ Darreichungsformen
 - Systemisch
 - Intraartikulär
 - Inhalativ¹
 - Topisch
- ▶ Zeit bis zum Einsetzen:
 - Hyperglykämien in den ersten Tagen, aber auch noch nach mehreren Tagen bis Wochen möglich



Risikomanagement



- ▶ Bei kurzfristiger Gabe von Glucocorticoiden: Monitoring und Dosisanpassung notwendig?
 - Patienteninformation!

- ▶ Bei einer längeren gemeinsamen Einnahme:
 - Zu Beginn, bei Dosisänderung und Beendigung einer systemischem Glucocorticoidtherapie ⇒ Überwachung der Blutzuckerspiegel über mehrere Wochen
 - Inhalative Anwendung: Monitoring nur bei hohen Dosierungen erforderlich
 - Topische Anwendung: keine speziellen Maßnahmen

Zusammenfassung



- Es gibt zahlreiche in der Literatur beschriebene Interaktionen mit Antidiabetika.
- Nur wenige der pharmakodynamischen Interaktionen sind klinisch relevant sind und erfordern eine unmittelbare Intervention.
 - ➔ Klinische Relevanz muss für den individuellen Patienten beurteilt werden.
 - ➔ Engmaschiges Monitoring (Arzt, Apotheker, Patient) ist empfehlenswert.