

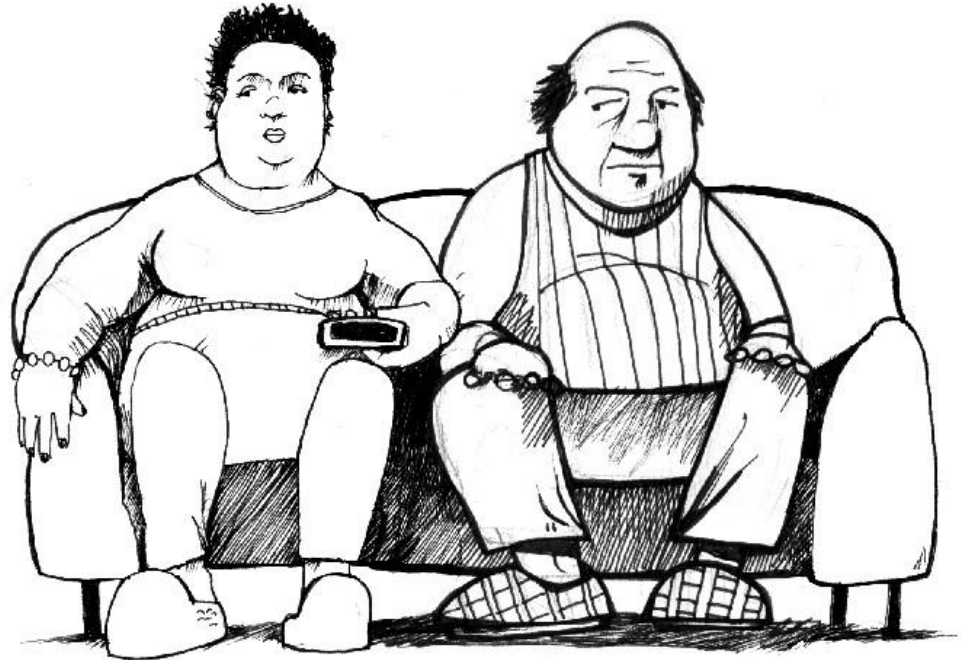


Arzneimittelinteraktionen in der Diabetestherapie

Mag.pharm.Martina Anditsch
Klinische Pharmazeutin Donauspital
martina.anditsch@wienkav.at

Der typische DM Typ2 -Patient

- Adipositas
- Hyperglykämie
- Hyperlipidämie
- Hypertonie
- Bewegungsarmut
- Schmerzen



- Antriebslos, fatalistisch bis ängstlich (Depression)
- Unzufrieden mit der ärztlichen Behandlung
- Geringe Krankheitsakzeptanz & Compliance



Polypharmazie

Antidiabetika

Antihypertensiva

Lipidsenker

Kardiovaskuläre Arzneimittel

Analgetika

Antidepressiva

Sedativa, Tranquilizer

Osteoporosemittel

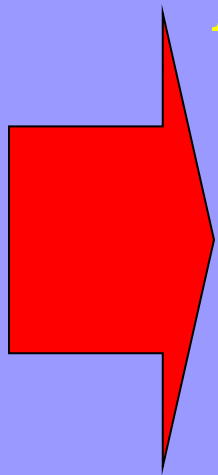
Antipsychotika

Antibiotika,...

Patient 72a, 172cm, 98kg

Insulinpflichtiger DM II, (HbA1c=10,9)

Hypertonie, Prostatahypertrophie, Depression,
Schlafstörungen, Hyperlipidämie,
Ganzkörperschmerzen



Aufnahme: Blutzuckerentgleisung
(Blutglucose: 450mg/dl)
Schwindel, RR:160/100
Übelkeit, Erbrechen

Medikation bei Aufnahme:

Tenormin 50mg	1-0-1
T-Ass 100mg	0-1-0
Doxazosin 4mg	1-0-1
Iterium 1mg	1-0-0
Alna ret.0,4mg	1-0-0
Simvastatin 80mg	0-0-1
Pantoloc 40mg	0-1-0
Ixel 50mg	1-0-0
Saroten 25mg	0-0-0-1
Seroquel 25mg	0-0-0-1
Amaryl 4mg	1-0-0
Novomix 30	26IE-0-46IE
Seractil 400mg	1-0-1

HbA1c: 10,9

Serum Crea: 1,4

eGFR: 45ml/Min

Na: 134mg/dl

K: 4,1mg/dl

Ca: 2,01mg/dl

Triglyceride: 240mg/dl

Cholesterin: 260mg/dl

LDL: 95mg/dl

HDL: 52mg/dl

RR: 150/90; 160/100, 145/90

Puls: 55/min, 60/min, 52/min

Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen



Diabetesleitlinien für die Praxis 2012

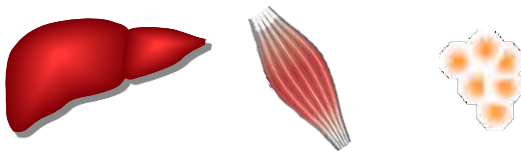
www.oedg.org

Das HbA1c ist die primäre Richtgröße der Stoffwechselkontrolle. **Die Zielwerte sind möglichst individuell an den jeweiligen Patienten/die jeweilige Patientin in einem Bereich zwischen 6,5 % (48 mmol/mol) und 8,0 % (64 mmol/mol) anzupassen:**

- ▷▷ Bei kurzer Diabetesdauer, langer Lebenserwartung und keiner relevanten kardiovaskulären Komorbidität ist ein HbA1c-Wert von 6,0–6,5 % (42–48 mmol/mol) anzustreben.
- ▷▷ Kann dieses Therapieziel nicht komplikationslos und ohne große Gefahr für Hypoglykämien erreicht werden, so ist auch ein HbA1c-Zielwert von 7 % (53 mmol/mol) zumindest für die Reduktion von mikrovaskulären Spätkomplikationen als ausreichend zu betrachten.
- ▷▷ Bei PatientInnen mit mehreren schweren Hypoglykämien, eingeschränkter Lebenserwartung, multiplen Spätkomplikationen oder anderen Komorbiditäten sind HbA1c-Zielwerte bis 8 % (64 mmol/mol) –nötigenfalls bis 9,0 % (75 mmol/mol) – als ausreichend zu bewerten.

Wirkansatz der oralen Antidiabetika

Insulinresistenz
(beeinträchtigte Insulinwirkung)

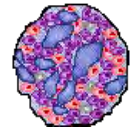


Metformin

Glitazone

Gliptine

Dysfunktion der Pankreasinselnzellen



Unzureichende
Glukagon-
suppression
(Alphazell-
dysfunktion)

Unzureichende
Insulinsekretion
(Betazell-
dysfunktion)

Fortschreitend
e
Abnahme der
Betazell-
funktion

Sulfonylharnstoffe

Glinide

Gliptine

Hemmung der tubulären Resorption von Glucose



SGLT-2 Hemmer

Wichtige Nebenwirkungen oraler Antidiabetika

Metformin● **GI-Trakt (Übelkeit, Diarrhoe), Gefahr einer Laktatazidose
Geschmacksveränderung**

SU● **Hypoglykämien, Gewichtszunahme,**
Glinide

Gliptine● **Haut, HNO-Infektrisiko, Hypersensitivität,**
(DPP4 Hemmer) **rev.Transaminasenanstieg, Kopfschmerz, Disziness,**

Glitazon● **Ödeme, Gewichtszunahme, erhöhtes Frakturrisiko bei Frauen,**
erhöhtes Herzinsuffizienzrisiko, Anämie, Kopfschmerz, GI-NW

SGLT2-Inhibitor● **HWI, Gentialinfektionen, Dyslipidämie, Polyurie, Rückenschmerzen**

α -Glukosidase-● **GI-Trakt (Flatulenz, Diarrhoe, Übelkeit)**
Inhibitoren

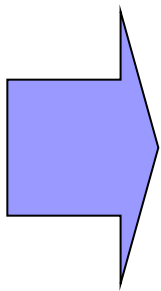
SU = Sulfonylharnstoffe

Fachinformation Austria Codex2013, drugdex 2013, Diabetes mellitus pocket tool 2009;

Metformin: Laktatazidose?

In einer rezenten Cochrane-Analyse von 206 prospektiven Vergleichsstudien mit 47 846 Metformin-Patientenjahren und 38 221 Nicht-Metformin-Patientenjahren fand sich keinerlei Hinweis für ein erhöhtes Laktatazidose-Risiko unter Metformin. Die Inzidenz der Laktatazidose unter Metformin betrug 6,3 Fälle pro 100 000 Patientjahre, jene unter einer antidiabetischer Therapie ohne Metformin lag hingegen bei 7,8 Fällen pro 100 000 Patientenjahre.

Risikofaktoren: Leber- Niereninsuffizienz
respiratorische Insuffizienz (Hypoxie)



KI bei frischem Myocardinfarkt, Sepsis,...
mit iodhaltigen KM (Kummulierung)
(48h vorher bis 48h nachher Pause)
48h vor/nach OP pausieren
Alkoholismus,

Salpeter S, Greyber E, Pasternak G et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006;

Sulfonylurea Use Increases All-Cause Mortality Risk

Michael O'Riordan, Sep 25, 2013

First-line therapy with sulfonylureas significantly increases the risk for death in patients with type 2 diabetes when compared with treatment with metformin, a new study shows.

There were 13.6 deaths per 1000 person-years with metformin and 44.6 deaths per 1000 person-years with sulfonylureas. This translated into a 58% increased risk for all-cause mortality among diabetics treated with sulfonylureas as monotherapy



Additional research showed that the combination of metformin and a sulfonylurea was also associated with a

- significantly increased risk for death when compared with combination therapy with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor (or "gliptin").

In the second study, the researchers compared second-line combination therapy in 33,983 patients treated with metformin and sulfonylureas against combination therapy in 7864 patients treated with metformin and a DPP-4 inhibitor. In total, there were **16.9 deaths per 1000 person-years in the metformin/sulfonylurea patients and 7.3 deaths per 1000 person-years in the metformin/DPP-4 group.** This translated into a 35% increased risk for all-cause mortality among those treated with metformin and sulfonylureas compared with the other group.

Klinische Sicherheit und Verträglichkeit der DPP4-Hemmer laut Fachinformation www.ema.europa.eu

NW	Sitagl.	Saxagl.	Linagl.	Vildagl.
Infektionen (Atemwege, HWI Nasopharyngitis)	> 5 %	>5%	<1%	< 0,2 %
Kopfschmerzen, Tremor, Übelkeit	häufig	häufig	0	häufig
+ Hypoglykämien Sulfonyl- harnstoffen	9,5 %	10%	10%	9 %
Angioödem, Husten	bei	allen 4	möglich	
Ödeme + Glitazon 	5%	5%	5%	5%

Adverse Events of Alogliptin (Vipidia®)

	Alogliptin (N=2701)	Placebo (N=2679)	P Value*
Patients, No. (%)			
Pancreatitis, acute	12 (0.4)	8 (0.3)	0.50
Pancreatitis, chronic	5 (0.2)	4 (0.1)	1.00
Angioedema	17 (0.6)	13 (0.5)	0.58
Malignancy	55 (2.0)	51 (1.9)	0.77
Pancreatic cancer	0	0	-
Renal dialysis	24 (0.9)	22 (0.8)	0.88
Hypoglycemia†	181 (6.7)	173 (6.5)	0.74

GLP- 1 Analoga

	Exenatid (Byeta®)	Exenatid (Bydureon®)	Liraglutid (Victoza®)	Lixisenatid (Lyxumia®)
t _{1/2} :	6-8h 2x/Tag	Depot 1x/Woche	12-14h 1x/Tag	8-10h 1x/Tag

NW: Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, allergische Reaktionen, Infektionen des HNO-Bereichs, Kopfschmerzen, Angioödem(<0,05%), Pankreatitis? Schilddrüsenneoplasie im Tierversuch?

WW: mit Sulfonylharnstoffen Hypogefahr
CAVE: +Coumarine INR Kontrolle, Resorptionshemmung von Antibiotika und magensaftresistenten Präparaten möglich:
(Einnahme 1h vorher oder 4h nachher)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Investigation into GLP-1

based diabetes therapies concluded: 26.07.2013

The Committee concluded that presently available data do not confirm recent concerns over an increased risk of pancreatic adverse events with these medicines.

The CHMP also considered after a review of all available non-clinical and clinical data that there is no change in evidence regarding the risks of pancreatic adverse events associated with the use of GLP-1 based therapies. The marketing authorisation holders of these medicines are closely monitoring for adverse effects, including effects on the pancreas

Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Benjamin M. Scirica, NEJM 2013 (SAVOR TIMI 53)

We randomly assigned **16,492 patients** with type 2 diabetes who had a history of, or were at risk for, cardiovascular events to receive **saxagliptin or placebo** and followed them for a median of 2.1 years. The primary end point was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke.

Primary end-point event occurred in 613 patients in the saxagliptin group and in 609 patients in the placebo group (**7.3% and 7.2%,**)

The major **secondary end point** of a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, coronary revascularization, or heart failure occurred in 1059 patients in the saxagliptin group and in 1034 patients in the placebo group (**12.8% and 12.4%,**

Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes

William B. White NEJM 2013 (EXAMINE Trial)

Patients with type 2 diabetes and either an acute myocardial infarction or unstable angina requiring hospitalization within the previous 15 to 90 days :

A total of 5380 patients underwent randomization and were followed for up to 40 months (median, 18 months). A primary end-point event occurred in 305 patients assigned to alogliptin (11.3%) and in 316 patients assigned to placebo (11.8%)

Among patients with type 2 diabetes who had had a recent acute coronary syndrome, **the rates of major adverse cardiovascular events were not increased with the DPP-4 inhibitor alogliptin as compared with placebo.**



Leicht erhöhtes Risiko von Blasenkarzinomen unter der Einnahme von Pioglitazon-haltigen Arzneimitteln (**Actos®**, **Competact®**, **Tandemact®**)

Neue KI:

- Nicht bei Patienten mit BlasenCA
- Nicht bei BlasenCa in der Vorgeschichte
- Nicht bei Makrohämaturie

CAVE:

- Alte Patienten
- Therapieansprechen regelmäßig überprüfen
- Patienten sollen gleich melden, wenn Blut im Harn auftritt oder Blasenbeschwerden

Pharmakodynamische Interaktionen

Hyperglykämie

Hypoglykämie

Elektrolytstörungen

Abschwächung von Antidiabetika durch andere Medikamente ➡ Gefahr der *Hyperglykämie*

- ☐ Schilddrüsenmedikamente
- ☐ Weibliche Hormonpräparate (Antibaby-Pille, Wechseljahrsmedikamente)
- ☐ Diuretika (entwässernde, blutdrucksenkende Medikamente, z.B.
- ☐ Hydrochlorthiazid, Torasemid®, Furosemid®)
- ☐ Corticoide
- ☐ Statine ? (Sampson et al, Cardiology 2011)
- ☐ Antipsychotika
- ☐ Antiepileptika (Valproinsäure)

Statine und Diabetesrisiko?

Bei der JUPITER-Studie lag die berichtete Gesamthäufigkeit von Diabetes mellitus für Rosuvastatin bei 2,8 % und für Plazebo bei 2,3 %, meistens waren Patienten mit einem Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/L betroffen.“

In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI >30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Hersteller müssen entsprechende Präparate **ab dem 1. November 2012** in ihren Fach- und Gebrauchsinformationen mit vorgegebenen Formulierungen auf das Risiko einer Diabetesmanifestation hinweisen.

Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen.



Scientific Sessions 2012 der AHA,

Los Angeles, 3. bis 7. November 2012.

Statine reduzieren bekanntermaßen das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen, erhöhen jedoch gleichzeitig das Neuauftreten von Diabetes (engl.: New-Onset Diabetes, NOD).

In einer Fortführung ihrer Forschungen zum Thema Atorvastatin und NOD-Risiko stellten Wissenschaftler des San Francisco General Hospital fest, dass eine Behandlung mit Atorvastatin (80 mg/Tag) im Vergleich zu einer niedrig dosierten Behandlung bei Patienten mit einem NOD-Risikofaktor von 0 bis 1 nicht mit einem erhöhten NOD-Risiko einherging. Bei Patienten mit NOD-Risikofaktoren zwischen 2 und 4 war eine Behandlung mit Atorvastatin (80 mg) mit einem um 24 % erhöhten NOD-Risiko assoziiert.

Unabhängig von den NOD-Risikofaktoren wurde bei einer Behandlung mit Atorvastatin (80 mg) das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen erheblich reduziert.

Gesundheitliche und wirtschaftliche Folgen der Hypoglykämie

Hypoglykämie

Stationäre Behandlungskosten⁴

Kardiovaskuläre Komplikationen (QTc-Verlängerung)

Gewichtszunahme durch defensives Essen⁶

Bewusstseinsverlust⁵

Krampfanfälle⁵

Verkehrsunfall³

Erhöhtes Demenzrisiko¹

Tod²

Koma⁵

Lebensqualität⁷

1: Whitmer RA et al JAMA 2009, 301:1565-1572

2: Bonds DE, et al. BMJ. 2010; 340: b4909; Barnett AH. Curr Med Res Opin. 2010; 26: 1333-1342

3 Canadian Diabetes Association's Clinical Practice Guidelines for Diabetes and Private and Commercial Driving. Canadian Journal Of Diabetes. 2003;27(2):128-140.

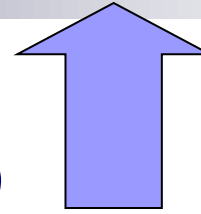
4: Jönsson L et al. Cost of Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes in Sweden. Value In Health. 2006; 9: 193-198

5: Barnett AH, CMRO 2010; 26: 1333-1342,

6.:Foley J & Jordan J, Vascular Health Risk Management, 2010 ; 6:541-548

7:McEwan P, et al. Diabetes Obes Metab. 2010; 12: 431-436.

Hypoglykämierisiko



Sulfonylharnstoffe

+

DPP4-Hemmer
GLP-1-Analoga
SGLT-2 Inhib.

Insulin

Cave: Vildagliptin: + Metformin 2x/tgl 50mg
+Sulfonylharnstoffen 1x/tgl 50mg

Metformin +

Gliptine (DPP4-Hemmer)

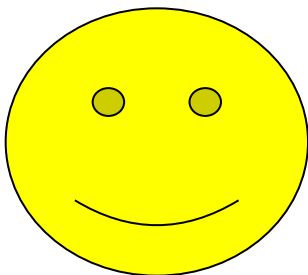
Pioglitazon

Sulfonylharnstoffe, Glinide

Insulin

GLP 1-Analoga

SGLT-2 I.

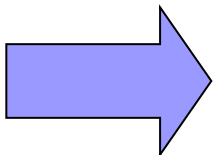


Kaum Hypogefahr



Antidiabetika und Alkohol

- Kohlenhydratreiche alkoholische Getränke sollten vermieden werden.
- **Diabetiker sollten nach Alkoholkonsum möglichst nicht Auto fahren**, da bereits eine milde Hypoglykämie im Zusammenspiel mit Alkohol dessen Wirkung potenziert und die Verkehrstauglichkeit überproportional einschränkt.
- Durch die gleichzeitige Einnahme von **Biguaniden** und größeren Mengen Alkohol wird das Lactatazidoserisiko erhöht.



Metformin ist daher bei alkoholabhängigen Patienten kontraindiziert.

Dapagliflozin (*Forxiga*® 5mg, 10mg)

Wirkmechanismus:	Selektiver, reversibler Hemmer des Natrium-Glucose Cotransporters (SGLT-2)
Wirkung:	Verbesserung von Nüchternzucker und postprandialen Zucker, Gewichtsabnahme, RR  Diurese  , Natriumausscheidung erhöht
KI und CAVE:	Clearance < 60 ml/min (KI) Nicht beginnen > 75a; Nicht mit Pioglitazon (Blasenkarzinomrisiko?) Nicht mit DPP4-Hemmern, GLP1-Analoga Nicht bei Hyponatriämie Nicht mit Schleifendiuretika
WW:	+ Diuretika: Dehydrierung, Elektrolytstörung + Sulfonylharnstoffe, Insulin: Hypoglykämie
Einnahme:	1x/tag unabhängig von der Mahlzeit, nicht teilen

Hypoglykämie (Blutzucker < 45 mg/dl) v.a. in Kombination mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Insulin)

- Allopurinol
- (unselektive) β -Blocker
- **Chinolone**, Tetracycline, Sulfonamide
- Fibrate (Femofibrat, FIELD Studie, Lancet 2006)
- hochdosierte Salicylate (>2-3g/Tag)
- H₂-Blocker (va. Cimetidin)
- Alkohol (Hemmung der Gluconeogenese, protahierte Hypos!)
- SSRI (Gewichtsreduktion, -30% bei Nüchternzucker)

Hypoglycämie unter Quinolonen

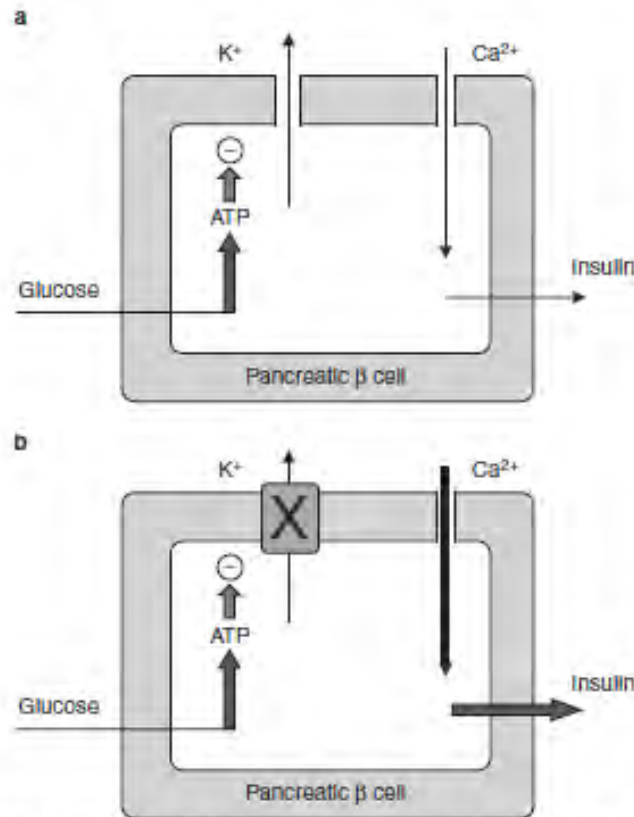


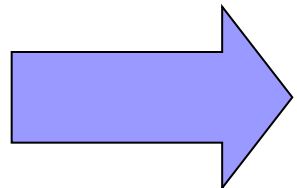
Fig. 1. Mechanism of fluoroquinolone-associated insulin surge and potential hypoglycaemia. **ATP** = adenosine triphosphate; **X** = inhibition.

Blockade der K-Kanäle der β -Zellen des Pankreas. Über einen verstärkten Ca-Einstrom kommt es zu einer starken Insulinfreisetzung. Bei Störungen des Glucosehaushalts (DM, Sepsis,...) kommt es nicht zu einer kompensatorischen Glucagonfreisetzung und damit zu Hypoglycämie.

Vor allem in Kombination mit Sulfonlharnstoffen!! CAVE

Hyperkaliämie

- ACE-I, Sartane, Aliskiren(Reninhemmer)
- Aldosteronantagonisten
- β -Blocker, Digitalis
- Heparine, Ciclosporin
- Kaliumsalze
- NSAR (K Retention in der Niere)
- Cotrimoxazol
- Diabetes (geringere Aufnahme von K in die Zelle)
- Unzureichende Kaliumkontrolle



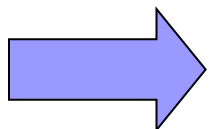
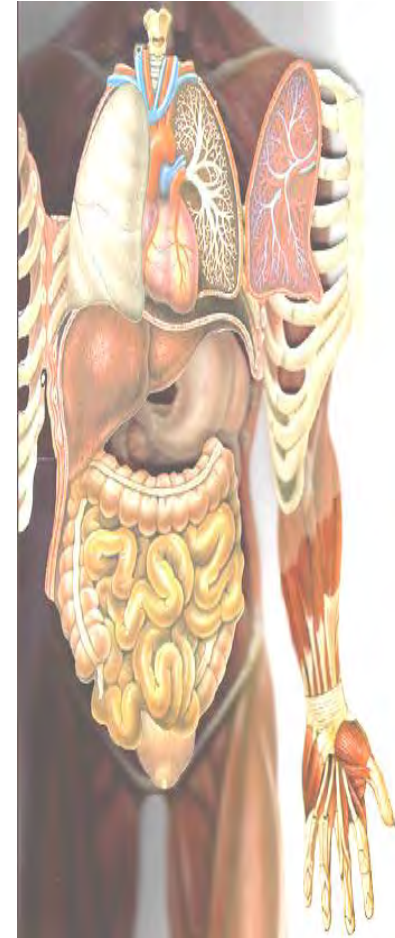
**Herzrhythmusstörungen, Synkopen,
akutes Nierenversagen bis Dialyse**

Interaktionen

■ *Pharmakokinetisch*

Wirkung des Körpers auf den Arzneistoff

Abbauhemmung,
Hemmung der
Ausscheidung,
Resorptionshemmung,...



Potenzierung der Nebenwirkungen



Beeinträchtigung der Resorption

(Acarbose durch: Pankreatin, Colestyramin, ...)

Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung

(z.B. Sulfonylharnstoffe durch: NSAR, SSRI,)

Cytochrom-P-450 Beeinflussung

(Inhibition, Induktion, poor/rapid metaboliser, ...)

Hemmung der renalen Elimination

(Metformin durch Alkohol, Cimetidin, Trimetoprim, iodierter Röntgenkontrastmittel, ...)

Dosierungsanpassung bei Nierenschäden

- MDRD (Modification of Diet in renal disease)

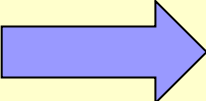
v.a. bei Patienten >18 und <70 Jahren im GFR-Bereich 20-70ml/min/1,73m²

www.zystenniere.de/gfr/index.htm

- Anpassung der Dosis bei verminderter Nierenfunktion:

Q_0 : extrarenal ausgeschiedener Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion

$1 - Q_0$ = renal eliminiertes Anteil

$Q_0 < 0,5 + \text{GFR} < 50 \text{ml/min}$  Dosisreduktion

www.dosing.de

z.B. DANI Pockettool Börm Bruckmeier Verlag

Orale Antidiabetika

bei Nieren-/Leberinsuffizienz www.emea.europa.eu/EPARs

Biguanide

Sulfonylharnstoffe

Glinide

	Niereninsuffizienz	Leberinsuffizienz
Metformin	KI (Lactatazidose) (Clearance<60ml/min)	KI (Lactatazidose wegen Hypoxie)
Glibenclamid	KI (Hypogefahr) (Clearance<60ml/min)	CAVE
Glimepirid	KI (Hypogefahr) (Clearance<60ml/min)	CAVE
Gliquidon	Keine Dosisanpassung	CAVE
Gliclazid	KI (Clearance<30ml/min)	CAVE
Repaglinid	keineDosisanpassung	Cave AUC Anstieg

Orale Antidiabetika bei Nieren-/Leberinsuffizienz

		Niereninsuffizienz	Leberinsuffizienz
<u>Glitazon</u>	Pioglitazon	Keine Dosisanpassung	KI bei Transaminasen > 2,5fach
	Sitagliptin	Clearance 30-50ml/min : 50mg	Leberfunktionsstörungen ausschließen
<u>Gliptine</u>	Vildagliptin	Clearance < 50ml/min: 50mg	Nicht empfohlen
	Saxagliptin	Clearance < 50ml/min: 2,5mg	nicht empfohlen bei schwerer LI
	Linagliptin	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung
	Alogliptin	GFR 50-30ml/min: 12,5mg GFR < 30ml/min: 6,25mg	
	Canagliflozin	KI < 60ml/min	?
SGLT2I	Dapagliflozin	KI < 60ml/Min	Anfangsdosis: 5mg

Pharmakokinetik der Gliptine

		Linagliptin 5 mg QD	Sitagliptin 100 mg QD	Vildagliptin 50 mg BID	Saxagliptin 5 mg QD	Alogliptin 25 mg QD
Metabolismus	Relevantes Organ ¹	Keines	Keines	Leber	Leber	Keines
	Aktive Metaboliten	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
Exkretion	Haupt-exkretionsroute	Galle & Darm	Niere	Niere	Niere	Niere
	Anteil renaler Exkretion ²	5%	87%	85%	75%	60 - 71%
Dosis und Monitoring	Dosisanpassung bzw. Limitationen bei NI ³	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
	Medikamenten-induziertes Monitoring	Nein	Nierenfunktion	Nieren-und Leberfunktion	Nierenfunktion	Nierenfunktion

Quelle: Linagliptin FI; Scheen et al. 2010, DOM 12: 648-658; Deacon et al. 2011, DOM 13: 7-18; Vincent et al. 2007, Drug Metab Dispos 35:533-538; He et al. 2009, Drug Metab Dispos 37:536-544; PI saxagliptin; Christopher et al. 2008 Clin Ther 30:513-27

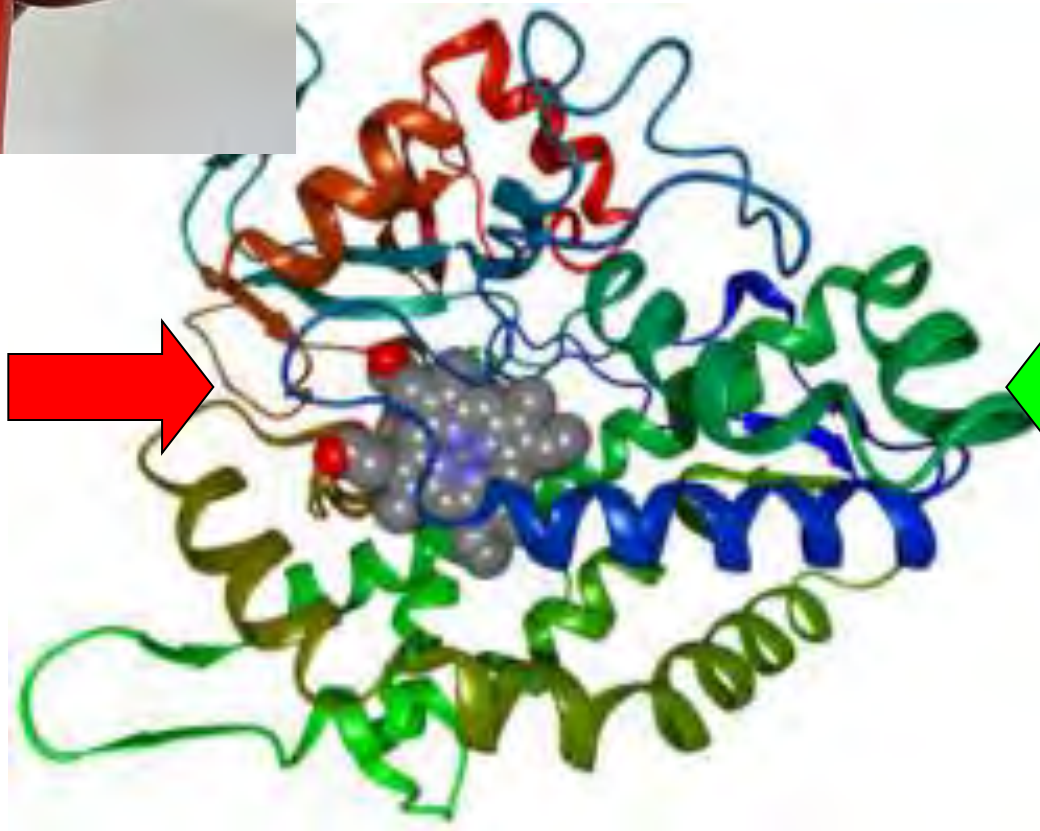
GLP- 1 Analoga bei eingeschränkter Nierenfunktion: Fachinfo 2013

	Exenatid (Byeta®)	Exenatid (Bydureon®)	Liraglutid (Victoza®)	Lixisenatid (Lyxumia®)
Clearance 50-80ml/min	2x5mcg/tag 4W Dann 2x10mcg/tag (1h vor dem Essen)	2mg/Woche	0,6mg/tag 1W dann 1,2mg/tag TMD: 1,8mg/tag	10mcg/tag 14Tage 20mcg/tag (1h vor dem Essen)
Clearance 50-30ml/min	2x5mcg/tag	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen (<59ml/min)	Mit Vorsicht
Clearance <30ml/min	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen

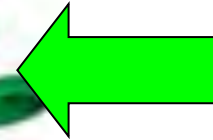
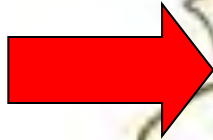
Antidiabetika und der richtige Einnahmezeitpunkt

Alpha-Glucosidase Hemmer	Acarbose, Miglitol	Mit Beginn der Mahlzeit
Sulfonylharnstoffe	Glimepirid, Gliclazid	1x/Tag mit dem Frühstück
Glinid	Repaglinid	Nur zu einer Mahlzeit!
	Metformin	Nach der Mahlzeit
DPP4 Hemmer	Sitagliptin, Vildagliptin Saxagliptin, Linagliptin	Unabhängig von der Mahlzeit
SGLT-2 Inhibitor	Dapagliflozin	Unabhängig von der Mahlzeit
Glitazon	Pioglitazon	Unabhängig von der Mahlzeit

CYTOCHROM P 450 Enzysystem der Leber



Inhibitoren



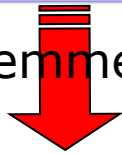
Induktoren

Cytochrom P450 3A4

Inhibitoren von CYP 3A4

Fluconazol, Ketokonazol, Itraconazol
Amiodaron, Verapamil, Diltiazem
Erythromycin, Clarithromycin
Fluvoxamin, Fluoxetin
Voriconazol, Proteaseinhibitoren
Cimetidin, Grapefruitsaft

Hemmen Abbau



Induktoren von CYP 3A4

Barbiturate
Carbamazepin
Phenytoin
Johanniskraut
Rifampicin

Fördern Abbau



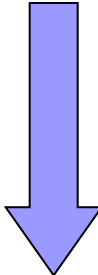
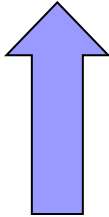
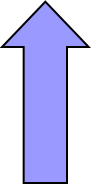
Substrate von CYP 3A4

Alprazolam, Midazolam, Triazolam, Diazepam
Zolpidem, Atorvastatin, **Simvastatin**,
Lovastatin, Buspiron, TCA, Trazodon
Mirtazapin, Fentanyl, Methadon
Amlodipin, Lercanidipin, (**Linagliptin**)
Sitagliptin, **Saxagliptin**, Coumarine
Pioglitazon, Theophyllin, ...

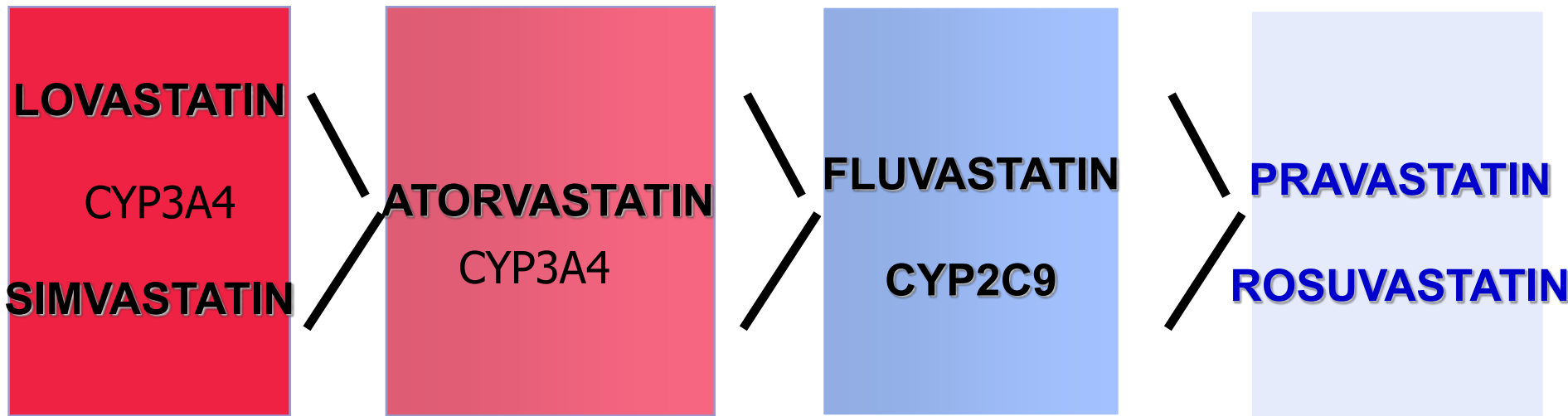
Zunahme
Der NW

Wirkverlust

Relevante kinetische WW

- **+ Rifampicin:** 54%
50-80%
76%
 Pioglitazon
Repaglinid
Saxagliptin
- **+ Gemfibrocil:** 220%
70fach
 Pioglitazon
Repaglinid
- **+ Ketokonazol,
+ Clarythromycin:** bis zu 34%
Saxagliptin (nur 2,5mg)


Wechselwirkungen beachten, wenn man Statine mit Hemmstoffen der CYP 450 Isoenzyme kombiniert



Erhöhtes Risiko

Geringes Risiko

Äquipotente Dosierungen

LDL Senkung	<i>Lova-statin</i>	<i>Prava-statin</i>	<i>Simva-statin</i>	<i>Fluva-statin</i>	<i>Atorva-statin</i>	<i>Rosuva-statin</i>
-27%	20mg	20mg	10mg	40mg	--	--
-33%	40mg	40mg	20mg	80mg	10mg	5mg
-41%	80mg	--	40mg	(160mg)	20mg	10mg
-47%	--	--	80mg	--	40mg	20mg
-54%	--	--	--	--	80mg	40mg

HDL-Steigerung: Atorvastatin, Simvastatin 5-9%; Rosuvastatin: 9-16%

Triglyceridsenkung: Lova-, Prava-, Simva-, Fluvastatin: ca 5-15%
 Atorvastatin: 15-30%
 Rosuvastatin 15-27%

Fenofibrat 40%

Steinmetz et al. J Cardiovasc Pharmacol 1996

Schuster H. Int J Clin Pract. 2004;

Chong PH. Ann Pharmacother. 2002; Fachinfo 2008



Statins May Lower Testosterone, Libido

Men With Erectile Dysfunction on Statin Therapy Are Twice as Likely to Have Low Testosterone, Giovanni Coronna, April 2010

Corona and colleagues evaluated 3,484 men, average age 51, who visited an outpatient clinic at the University of Florence with complaints of sexual dysfunction between January 2002 and August 2009. Of that total, 244, or 7%, were being treated with statins for their high cholesterol. Most often the statin was [simvastatin](#) or [atorvastatin](#) .

a twofold increased prevalence of hypogonadism



Researchers examining the French Pharmacovigilance System Database report that erectile dysfunction is associated with statin medications.

Spontaneous complaints of ED were **10 times more** common among men taking statins than among those taking other drugs.

When the statins were discontinued, over 50 percent reported recovery.

[Drug Safety, July 1, 2009]

Dosisanpassung bei Nierenschäden

Mäßige Nierenfunktionsstörung (<60ml/min)

- Pravastatin Dosisreduktion
- Rosuvastatin Startdosis 5mg, 40mg KI!

Schwere Nierenfunktionsstörung (<30ml/min)

- **Rosuvastatin KI**
- Simvastatin >10mg unter Kontrolle
- Lovastatin >20mg unter Kontrolle
- Pravastatin Dosisreduktion

Atorvastatin und Fluvastatin müssen **nicht** angepasst werden!!!

WW Simvastatin (laut Fachinformation 2010)

Interagierender Stoff	Verordnungsempfehlung
Itraconazol, Ketokonazol	KI
Posaconazol, Fluconazol	KI
Erythromycin, Clarithromycin	KI
HIV-Protease Inhibitoren	KI
Gemfibrocil, Ciclosporin	Meiden, nicht mehr als 10mg
Amiodaron, Verapamil	Nicht mehr als 20mg Simv.
Diltiazem	Nicht mehr als 40mg Simv.
Grapefruitsaft	meiden

Medikation bei Aufnahme:

Tenormin 50mg	1-0-1
T-Ass 100mg	0-1-0
Doxazosin 4mg	1-0-1
Iterium 1mg	1-0-0
Alna ret.0,4mg	1-0-0
Simvastatin 80mg	0-0-1
Pantoloc 40mg	0-1-0
Ixel 50mg	1-0-0
Saroten 25mg	0-0-0-1
Seroquel 25mg	0-0-0-1
Amaryl 4mg	1-0-0
Novomix 30	26IE-0-46IE
Seractil 400mg	1-0-1

HbA1c: 10,9

Serum Crea: 1,4

eGFR: 45ml/Min

Na: 134mg/dl

K: 4,1mg/dl

Ca: 2,01mg/dl

Triglyceride: 240mg/dl

Cholesterin: 260mg/dl

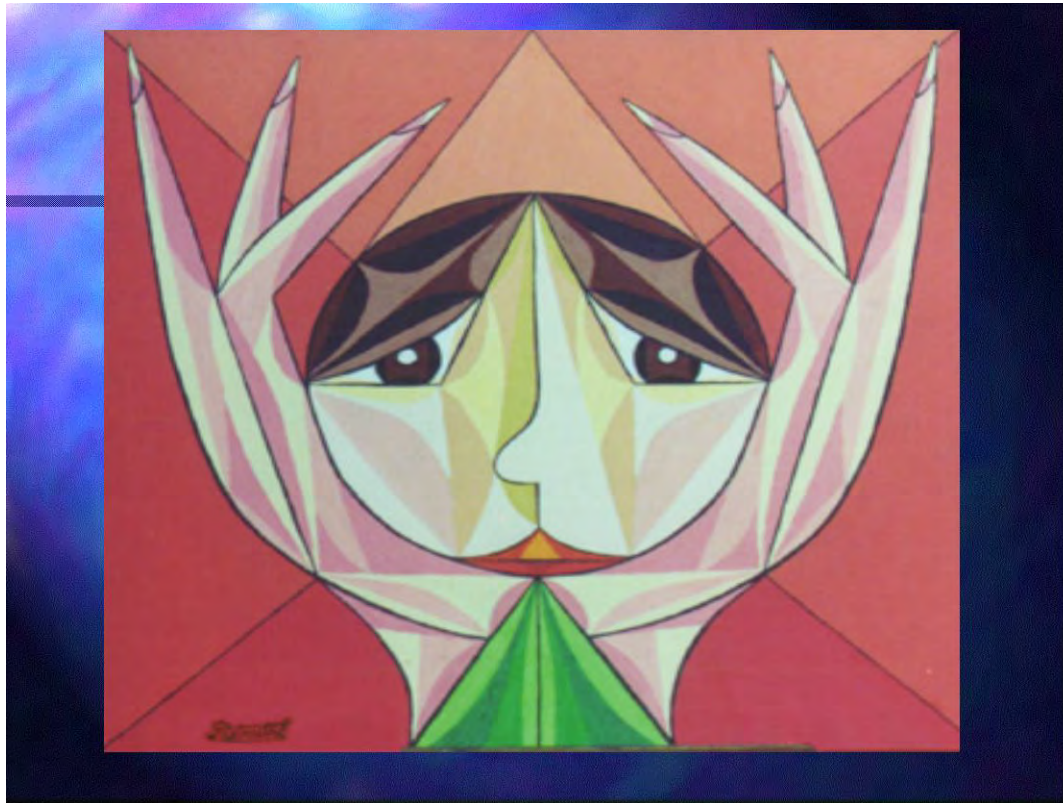
LDL: 95mg/dl

HDL: 52mg/dl

RR: 150/90; 160/100, 145/90

Puls: 55/min, 60/min, 52/min

Psychopharmakaeinsatz?



Wechselwirkungen



Depression

Diabetes mellitus bei Depression

- Ansprechrate auf Antidepressiva ↓
- Therapieresistenz ↑
- Rückfälle ↑
- Schwere der Depression ↑
- Belastung durch depressive Symptomatik ↑
- Pathophysiologische Veränderungen
 - Vermehrte Ausschüttung gegenregulierender Hormone
 - Gestörter transmembranöser Glukosetransport
 - Erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine
- Verhaltensimmanente Risikofaktoren
- Medikamentöse Behandlung
- Belastung durch Krankheitssymptome
- Funktionelle Einschränkungen
- Verminderte Lebensqualität
- Zentralnervöse Veränderungen
- Komplikationen

Diabetes mellitus

Depression bei Diabetes mellitus

- Compliance ↓
- Hyperglykämien ↑
- Güte der Diabeteseinstellung ↓
- HbA1c ↑
- Diabetische Folgeerkrankungen ↑
- Morbidität & Mortalität für kardiovaskuläre Erkrankungen ↑
- Lebensqualität ↓
- Behandlungskosten ↑
- Alltagsfunktionen, Leistungsfähigkeit ↓

Antidepressiva bei MDDM

	Milnacipran IXEL ¹	Sertralin ²	Fluoxetin ^{3,4}	Paroxetin ³	Escitalopram ⁵	Bupropion ⁶
Depressive Symptomatik ¹⁻⁶	↓	↓	↓	↓	↓	↓
HbA1c ¹⁻⁶	↓	(↓)	↔	↔	↔	↓
Gewichtsneutral ⁷	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Polymedikation ⁷ (CYP450)	✓	!	!	!	!	!
Kardiovaskuläre Erkrankungen ⁷	✓	✓	✓	✓	?	!
Eingeschränkte Leberfunktion ⁷	✓	!	!	!	!	!
Eingeschränkte Nierenfunktion ⁷	!	✓	✓	!	!	!
Sexuelle Dysfunktion ⁷	✓	!	!	!	!	✓
Toxizität in Überdosierung ⁷	✓	✓	✓	✓	✓	!

1) Abrahamian H et al. Diabetes mellitus and co-morbid depression: treatment with milnacipran results in significant improvement of both diseases. *Neuropsychiat. Dis. Treat.* 2009; 5 261-266.

2) Lustmann PJ et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 521-529.

3) Gülseren L et al. Comparison of fluoxetine and paroxetine in type 2 diabetes mellitus patients. *Arch Med Res* 2005; 36: 159-165.

4) Lustmann PJ et al. Fluoxetine for depression in diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 618-623.

5) Amsterdam JD et al. Safety and efficacy of s-citalopram in patients with comorbid major depression and diabetes mellitus. *Neuropsychobiology* 2006; 54: 208-214.

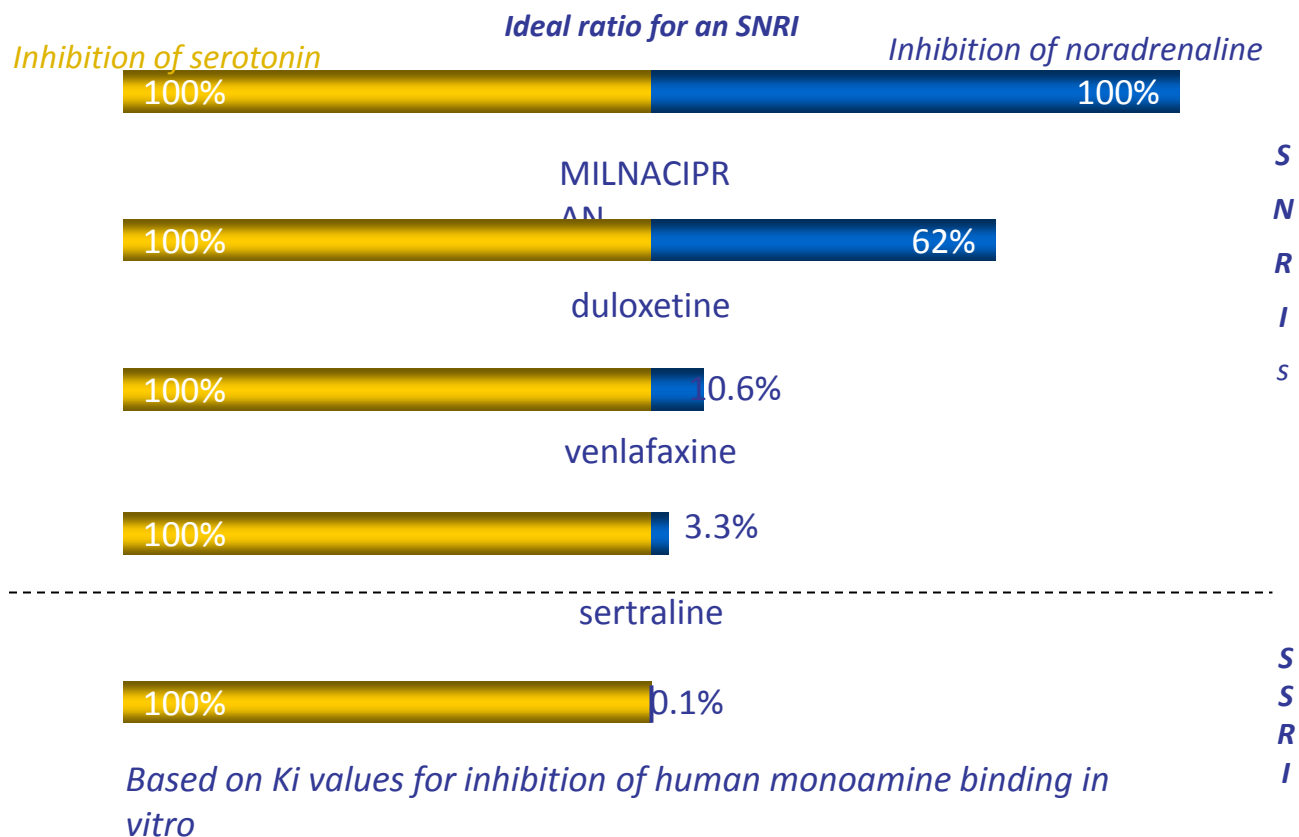
6) Lustmann PJ et al. Factors influencing glycoemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care* 2007; 30: 459-466.

7) Austria Codex Fachinformation

				
positive Wirkung	keine Wirkung	keine Einschränkung	Vorsicht	zu wenig Daten

Milnacipran's Pharmacology and Pharmacokinetics

Mechanism of action A balanced dual mechanism



Medikamentöse Schmerztherapie

	Nozizeptiver Schmerz	Neuropathischer Schmerz
NSAR, Paracetamol Metamizol	+++	-
Tramadol, Opioide	+++	+++
Antidepressiva (va. Duloxetin)	-	+++
Antikonvulsiva (Pregabalin, Gabapentin Carbamazepin, Lamotrigin)	-	+++
Cannabinoide	-	+
Topisch: Lidocain, Capsaicin	-	++

Tölle 2001; Baron 2006; NICE Guidelines diabetische PNP 2010

Tab. 2: Medikamentöse Schmerztherapie bei diabetischer Polyneuropathie

Substanzklasse	Wirkmechanismus	Wirkstoff	Evidenzgrad
Antidepressiva	trizyklische Antidepressiva	Amitryptilin, Nortryptilin	Ia/III
	SSRI	Paroxetin, Citalopram	Ib/Ib
	SNRI	Duloxetin, Venlefaxin	Ia/Ia
Antikonvulsiva	Wechselwirkung mit L-Dopa-Transportsystem	Gabapentin	Ib
	α_2 -delta-Ligand	Pregabalin	Ia
	systemischer Natriumkanalblocker	Carbamazepin, Lamotrigin	IV/IV
	Koinat-Rezeptor-Antagonist	Topiramat	Ila
Opioide	vollsynthetisches schwach wirksames Opiod	Tramadol	Ib
	stark wirksames Opioid	Oxycodon	Ib
Alpha-Liponsäure	Antioxidans		Ia
Vitamine und Spurenelemente		Vitamin E	IV
		Vitamin B ₁	IV
		Vitamin B ₆	IV
		Vitamin B ₉ (Folsäure)	IV
		Vitamin B ₁₂	IV
		Kombination B ₁ , B ₆ , B ₁₂	IV
		Magnesium	IV

SSRI = selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer

SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Hemmer

nach: Konsensus-Statement der Österreichischen Schmerzgesellschaft 2010

Long-Term Metformin Treatment Linked to Vitamin B12 Deficiency

De Jager J et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181

At the outpatient clinics of 3 nonacademic hospitals in the Netherlands, 390 patients with type 2 diabetes being treated with insulin received 850 mg of metformin or placebo 3 times daily for 4.3 years :

The metformin group (3x 850mg) vs the placebo group had a mean **decrease in vitamin B12 concentration of -19%** (95% confidence interval [CI], -24% to -14%; $P < .001$), a mean decrease in folate concentration of -5% (95% CI, -10% to -0.4%; $P = .033$), and a mean increase in homocysteine concentration of 5% (95% CI, -1% to 11%; $P = .091$).

For low vitamin B12 concentrations at study end, the absolute risk was 11.2 percentage points higher with metformin vs placebo (95% CI, 4.6 - 17.9; $P = .001$), and **number needed to harm was 8.9 per 4.3 years** (95% CI, 21.7 - 5.6).



Wirkmechanismus?

Metformin hemmt die Ca-abhängige Resorption von Vitamin B12 aus dem Darm.

Abhilfe: gleichzeitige Gabe von Kalzium (1g/tag)

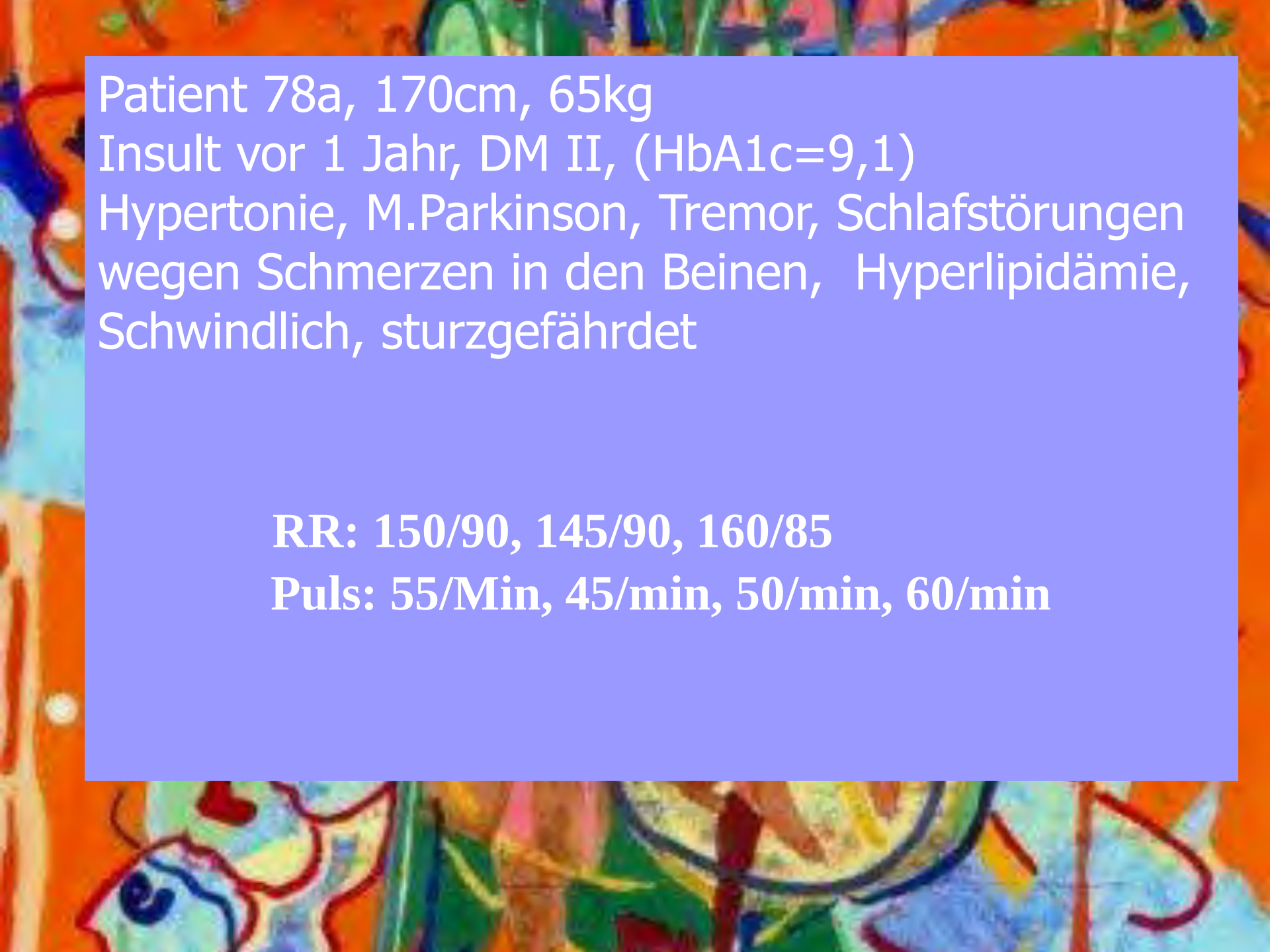
Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V.
Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. Diabetes Care 2000;23:1227-31.

ADA 8.-12.Juni 2012 USA:

Hohe Prävalenz von Vitamin-B12-Mangel bei mit Metformin behandeltem Typ-2-Diabetes festgestellt

Slowenische Forscher untersuchten 84 Typ-2-Diabetiker (Durchschnittsalter 63 +/- 15, mittlerer BMI 32,1 kg/m²), die ≥ 4 Jahre mit Metformin behandelt worden sind. Die Serumkonzentrationen von Vitamin B12 wurden bestimmt, und der biochemische Mangel als Serumkonzentrationen von ≤ 150 pmol/l sowie der grenzwertige Mangel als Konzentrationen zwischen >150 und ≤ 250 pmol/l definiert. Periphere Neuropathie wurde nach dem etablierten Protokoll diagnostiziert. Nach den Datenanalysen war der Vitamin-B12-Spiegel im Serum von 15 Patienten (17,8 %) niedrig (<150 pmol/l) und möglicherweise niedrig (150-250 pmol/l) bei 22 Patienten (26 %).

Niedrigere Werte waren mit einem höheren Maß an peripherer Neuropathie ($p=0,002$) assoziiert.



Patient 78a, 170cm, 65kg

Insult vor 1 Jahr, DM II, (HbA1c=9,1)

Hypertonie, M.Parkinson, Tremor, Schlafstörungen
wegen Schmerzen in den Beinen, Hyperlipidämie,
Schwindlich, sturzgefährdet

RR: 150/90, 145/90, 160/85

Puls: 55/Min, 45/min, 50/min, 60/min

Medikation bei Aufnahme:

T-Ass 100mg	0-0-1
Acecomb	1-0-0
Tritace 5mg	1-0-0
Inderal 10mg	1-1-1
Crestor 40mg	0-0-1
Madopar 50/12,5	1-0-1
Paroxetin 20mg	1-0-0
Mirtabene 30mg	0-0-0-1
Tramadol 100mg	0-0-1
Diamicron30mg MR	3-0-0
Glucophage 850mg	1-0-1
Agopton 30mg	1-0-0

HbA1c: 9,1

Serum Crea: 1,8

eGFR: 35ml/Min

Na: 129mg/dl

K: 4,1mg/dl

Triglyceride: 200mg/dl

LDL: 62mg/dl

HDL: 52mg/dl

Circle of friends in der Polypharmazie des Diabetespatienten



Antihypertensiva: **ACE-Hemmer, Sartane, Aliskrein
Ca-Antagonisten**



Antidepressiva: **Milnacipran, Trazodon**



Antipsychotika: **Aripiprazol, (Ziprasidon,)**



Analgetika: **Duloxetin, Pregabalin, Gabapentin,
(Tramadol), Opiate, Lidocainpflaster
Capsaicinpflaster**



Lipidsenker: **Rosuvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin**