

HYPOGLYKÄMIEN UNTER SULFONYL- HARNSTOFFEN UND ANTIINFEKTIVA



Sulfonylharnstoffe nehmen seit Jahrzehnten einen wichtigen Platz in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ein. Je nach Stoffwechselsituation des Patienten und Geschwindigkeit der Dosiserhöhung bei Neueinstellungen können diese Wirkstoffe das Risiko schwerer Hypoglykämien bergen. Diese Gefahr lässt sich deutlich reduzieren, wenn die Dosierung vorsichtig titriert wird und sowohl eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion als auch mögliche Interaktionen berücksichtigt werden.

Die Wirkung von Sulfonylharnstoffen basiert auf einer Steigerung der Insulinsekretion aus den Betazellen des Pankreas und der daraus resultierenden Senkung des Blutzuckerspiegels. Bekanntermaßen kann dieser Effekt durch die Kombination mit weiteren oralen Antidiabetika (OAD) oder Insulin sowie Salicylsäure in Dosierung > 2 g/d erhöht werden. Auch Betablocker können die Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken und die Gefahr einer Hypoglykämie weiter erhöhen, da die adrenerg vermittelten, typischen Warnsignale oft „maskiert“ werden. Neben einem fortgeschrittenen Alter und Herzinsuffizienz birgt zudem beispielsweise ein Magen-Darm-Infekt durch die verminderte Kohlenhydrataufnahme ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien. Werden bei einer bakteriellen oder mykotischen Erkrankung zusätzlich noch **Antibiotika** oder **Azol-Antimykotika** eingesetzt, kann dies die Gefahr von Hypoglykämien weiter verstärken. Grundsätzlich

sind Diabetespatienten anfälliger für Verschiebungen des Blutzuckerspiegels als Gesunde. Dabei scheinen Hyperglykämien unter Antibiotika zwar insgesamt häufiger aufzutreten als Hypoglykämien. Bei der Interaktion mit Sulfonylharnstoffen ist aber vor allem die potenziell lebensbedrohliche Gefahr durch Hypoglykämien zu beachten.

Ein erhöhtes Risiko zu niedriger Blutglucosespiegel in der kombinierten Anwendung mit Sulfonylharnstoffen ist für **Fluorchinolone** wie Ciprofloxacin oder Levofloxacin, für das **Makrolid** Clarithromycin, für **Sulfonamide** wie Sulfamethoxazol und für **Azol-Antimykotika** beschrieben. Da die Einschätzungen hauptsächlich auf retrospektiven Beobachtungsstudien oder Fallberichten basieren, sind keine zuverlässigen Angaben zur Prävalenz möglich. Die meisten Studien berichten bei Sulfonylharnstoffpatienten von einem Hypoglykämierisiko unter blutzuckersenkenden Antibiotika von bis zu ei-

nem Prozent, die Fachinformationen beschreiben die Häufigkeit bei allen Patienten mit 0,01 bis 0,1 Prozent [1] oder als „nicht abschätzbar“ [2].

Fluorchinolone

Eine aktuelle Beobachtungsstudie [3] mit 78.433 Diabetespatienten zeigte Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien unter Fluorchinolonen im Vergleich zu Cephalosporinen oder Makroliden. Es wird vermutet, dass Fluorchinolone eine vorübergehende, verstärkte Insulinsekretion aus Betazellen des Pankreas induzieren und so zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels führen können [4]. Dieser Effekt scheint allerdings zwischen den verschiedenen Fluorchinolonen zu variieren: Während unter anderem das Auftreten schwerwiegender Hypoglykämien zur Marktrücknahme von Clinafloxacin und Gatifloxacin führte [5], wurde in retrospektiven Studien und Fallberichten ein mäßig er-

höhtes Risiko unter **Norfloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin und Ciprofloxacin** in Kombination mit blutzuckersenkenden Antidiabetika beobachtet. Zu **Moxifloxacin** gibt es teils widersprüchliche Daten, eventuell könnte dieses Fluorchinolon geringere Auswirkung auf den Blutglucosespiegel haben.

Makrolide

Unter der klinischen Anwendung von **Clarithromycin** bei Sulfonylharnstoffpatienten wurden teils schwere Hypoglykämien beobachtet. Hierbei wird wohl durch eine blutglucosesenkende Wirkung des Makrolids selbst der antidiabetische Effekt verstärkt. Für Azithromycin, Erythromycin und Telithromycin wurde dieser Effekt bisher in Studien nicht beobachtet, für Erythromycin liegen aber einzelne Fallberichte von Hypoglykämien unter der Anwendung mit Sulfonylharnstoffen vor. Unter der Kombination von **Clarithromycin, Erythromycin und Telithromycin** mit **Glibenclamid** oder **Gliniden** muss beachtet werden, dass pharmakokinetisch der Stoffwechsel dieser OAD durch die potenten CYP3A4-Inhibitoren gehemmt wird und ein erhöhtes Hypoglykämierisiko resultieren kann.

Sulfonamide und Trimethoprim

Zumindest für einen Teil der Sulfonamide, insbesondere für **Sulfamethoxazol** mit **Trimethoprim** (Co-trimoxazol), weisen Daten aus retrospektiven Studien auf einen erhöhten blutglucosesenkenden Effekt und Hypoglykämien in der kombinierten Anwendung mit Sulfonylharnstoffen hin [7]. Es wird vermutet, dass manche Sulfonamide (vor allem Sulfamethoxazol und **Sulfadiazin**) und Trimethoprim den Metabolismus von Sulfonylharnstoffen via CYP2C9 hemmen und so deren Wirkdauer und -stärke

erhöhen können. Besonders zu Beginn der Therapie mit einem Sulfonamid ist bei Sulfonylharnstoffpatienten daher ein engmaschiges Monitoring des Blutzuckerspiegels empfohlen. Für Interaktionen zwischen Sulfonamiden und Insulin liegen bisher keine Hinweise vor. Allerdings gibt es auch vereinzelte Fallberichte zu Hypoglykämien bereits unter der alleinigen Therapie mit Cotrimoxazol, sodass bei Risikopatienten generell ein Monitoring des Blutzuckerspiegels anzuraten ist.

Azol-Antimykotika

In Studien wurde gezeigt, dass unter **Fluconazol, Voriconazol** und **Miconazol** die Plasmakonzentration von Sulfonylharnstoffen erhöht und die Halbwertszeit verlängert werden kann. Auch hier wird vermutet, dass der Metabolismus der Sulfonylharnstoffe via CYP2C9 durch diese Azole gehemmt und so die antidiabetische Wirkung verstärkt wird. Interessanterweise kann diese Wechselwirkung schon allein bei der lokalen Anwendung von Miconazol auftreten, sodass zum Beispiel die gleichzeitige Anwendung von Gliclazid und Miconazol-Mundgel kontraindiziert ist. [8] Für **Itraconazol** und **Posaconazol** scheint der Einfluss auf die Sulfonylharnstoffwirkung geringer zu sein, jedoch wird auch hier eine engmaschige Kontrolle des Blutglucosespiegels empfohlen.

In den genannten Fällen sollte zunächst der Einsatz des gewählten Antinfektivums kritisch hinterfragt und die mögliche Behandlung mit alternativen Wirkstoffen geprüft werden. Ist die antibiotische beziehungsweise antimykotische Therapie unumgänglich, sollte besonders bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren der Blutglucosespiegel engmaschig überwacht und eine Dosisanpassung des Sul-

fonylharnstoffs in Erwägung gezogen werden. Zudem müssen bei der Auswahl der Dosierung des Sulfonylharnstoffs und des Antinfektivums die Nieren- und Leberfunktion berücksichtigt werden. Bei eingeschränkter Leberfunktion kann zusätzlich zu einer verlängerten Halbwertszeit hepatisch eliminerter Wirkstoffe das Ausmaß der Gluconeogenese reduziert sein.



In Studien traten Hypoglykämien meist innerhalb der ersten drei bis zehn Tage einer Antiinfektivbehandlung auf. Insbesondere zu Therapiebeginn sollten Sie Ihre Patienten daher für die typischen Warnsymptome einer Hypoglykämie (Unruhe, Herzklopfen, Schwitzen, Zittern, Schwindel, Verwirrtheit etc.) sensibilisieren und über mögliche Sofortmaßnahmen (Zufuhr von Glucose) informieren. So können auch für den kombinierten Einsatz mit Sulfonylharnstoffen die Risiken so weit wie möglich reduziert werden.

Katharina Kreitmeyr (KVB)

Unter der Einnahme von Sulfonylharnstoffen und einigen Antinfektiva ist es besonders wichtig, den Blutzucker regelmäßig zu kontrollieren, damit es nicht zu einer Hypoglykämie kommt.

- [1] Fachinformation Ciprobay®, Sept. 2013
- [2] Fachinformation Klacid® Pro, Okt. 2012
- [3] Chou et al. Clin Infect Dis 2013
- [4] Gajjar et al. Pharmacotherapy 2000
- [5] Ball et al. J Antimicrob Chemother 2000
- [6] Stass et al. Clin Infect Dis 2001
- [7] Schelleman et al. Clin Pharm Ther. 2010
- [8] Fachinformation Diamicon UNO® 60 mg, Juli 2012