

*Manuel Haschke, Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Basel*

### Zusammenfassung

Aufgrund gemeinsamer Eigenschaften wie hoher Proteinbindung und zum Teil gemeinsamer Abbauwege in der Leber sind bei der Kombination von Antiepileptika und oralen Antidiabetika vor allem pharmakokinetische Interaktionen zu erwarten.

Wegen der hohen Bioverfügbarkeit der meisten Antiepileptika und oralen Antidiabetika ist das Interaktionspotenzial auf Ebene der Absorption gering.

Es gibt Hinweise, dass die stark proteingebundenen oralen Antidiabetika das Antiepileptikum Phenytoin aus seiner Proteinbindung verdrängen und wegen der engen therapeutischen Breite und nicht linearen Kinetik von Phenytoin eine klinisch signifikante Interaktion verursachen können.

Phenobarbital und Carbamazepin beschleunigen durch Enzyminduktion den Abbau von Glibenclamid und Nateglinid, respektive Pioglitazon und Repaglinid. Umgekehrt verlangsamt Valproat durch Enzymhemmung den Abbau von Sulfonylharnstoffen und Nateglinid. Entsprechend kann die klinische Wirkung dieser Substanzen vermindert respektive verstärkt werden.

Viele dieser potenziellen Interaktionen wären wahrscheinlich in Form von Veränderungen der Wirkstoffexpositionen nachweisbar, da aber diese Messungen oft fehlen, können die Effekte meistens nicht quantifiziert werden. Die fehlenden Hinweise aus klinischen Studien oder Fallbeschreibungen in der Literatur lassen jedoch darauf schliessen, dass die meisten dieser Interaktionen klinisch nicht signifikant sind.

**Epileptologie 2006; 23: 2 – 7**

**Schlüsselwörter:** Antiepileptika, orale Antidiabetika, Arzneimittelinteraktion, Cytochrome, Proteinbindung

### Interactions between Anticonvulsant and Oral Hypoglycemic Drugs

Since most anticonvulsants and oral hypoglycemic drugs are extensively metabolized in the liver and many drugs of both groups are also highly bound to plasma-proteins a high rate of pharmacokinetic drug-drug interactions can be expected.

With a few exceptions anticonvulsants and oral hypoglycemic drugs are highly bioavailable with a low risk of relevant interactions on the absorption level.

There is evidence that highly protein bound oral hypoglycemic agents can displace phenytoin from its pro-

tein binding site. Due to the narrow therapeutic index and non-linear pharmacokinetics of phenytoin this may be of clinical relevance.

Phenobarbital and carbamazepine increase the elimination of glibenclamide, nateglinide, pioglitazone and repaglinide by induction of the metabolizing cytochromes. On the other hand valproic acid decreases the elimination of sulfonylurea compounds and nateglinide. Accordingly a decrease or increase of the clinical effect of these drugs can be expected.

Many of these expected drug interactions could be detected most likely by quantitative analysis of changes in drug exposure. Since quantitative data often is not available it is difficult to predict the extent of an anticipated drug interaction. On the other hand missing evidence from clinical studies or case reports in the literature suggests that most of these potential drug-drug interactions are not clinically significant.

### Résumé

En raison de leurs propriétés partagées telles qu'une forte liaison des protéines et des voies de métabolisation en partie communes dans le foie, c'est surtout en présence d'une combinaison d'antiépileptiques et d'antidiabétiques que des interactions pharmacocinétiques seront probables.

Vu la biodisponibilité élevée de la plupart des antiépileptiques et des antidiabétiques oraux, le potentiel d'interaction est faible au niveau de l'absorption.

Certains indices suggèrent que les antidiabétiques oraux fortement liés par les protéines évincent l'antiépileptique phénytoïne de sa liaison protéinique et peuvent provoquer une interaction cliniquement significative à cause du spectre thérapeutique étroit et de la cinétique non linéaire de la phénytoïne.

Le phénobarbital et la carbamazépine accélèrent par induction enzymatique la métabolisation de glibenclamide et de nateglinide, ainsi que de pioglitazone et de répaglinide. Inversement, le valproate freine par inhibition enzymatique la métabolisation de substances sulfonyluriques et de nateglinide. L'effet clinique de cette substance pourra être diminué ou renforcé en conséquence.

Beaucoup d'interactions potentielles seraient sans doute prouvables sous forme de modifications des expositions aux principes actifs, mais comme ces mesures font souvent défaut, il n'est généralement pas possible de quantifier les effets. Cependant, l'absence de références en la matière et dans les études cliniques et dans les cas décrits dans la littérature suggère que la

plupart de ces interactions sont d'une importance clinique plutôt anecdotique.

## Einleitung

Arzneimittelinteraktionen können auftreten, wenn zwei oder mehr Wirkstoffe gleichzeitig verabreicht werden. Dabei steigt das Risiko für Arzneimittelinteraktionen mit der Anzahl der eingesetzten Substanzen [1]. Epilepsiepatienten, die für eine erfolgreiche Anfallsprophylaxe eine Kombinationsbehandlung benötigen oder die noch andere Begleiterkrankungen haben, sind somit einem erhöhten Risiko für Arzneimittel-Interaktionen ausgesetzt.

Man unterscheidet dabei zwischen pharmakokinetischen Interaktionen, wo die Konzentration von einem oder mehreren Wirkstoffen durch die Kombinations-

behandlung verändert werden, und pharmakodynamischen Interaktionen, wo es zu synergistischer oder antagonistischer Beeinflussung der pharmakologischen Wirkung ohne Veränderungen der Konzentration der einzelnen Wirkstoffe kommt.

Bei der Kombination von Antiepileptika und oralen Antidiabetika stehen vor allem die pharmakokinetischen Interaktionen im Vordergrund. Sie können die Folge sein von Änderungen bei der Absorption, der Distribution oder des Metabolismus und der Elimination der Wirkstoffe.

## Absorption

Antiepileptika mit Ausnahme von Gabapentin und die meisten oralen Antidiabetika haben eine hohe bis sehr hohe Bioverfügbarkeit (**Tabellen 1 und 2**), das

**Tabelle 1:**  
Antiepileptika

Wirkstoff	Bioverfügbarkeit (%)	Proteinbindung (%)	Substrat	Induktor	Inhibitor
<b>Carbamazepin</b> (z.B. Tegretol®)	> 90	70 – 80	<b>3A4</b>	<b>2C8, 3A4</b>	<b>2C19</b>
<b>Phenobarbital</b> (z.B. Luminal®)	70 - 90	50	<b>2C19</b>	<b>2C19, 3A4</b> <b>2C9</b>	
<b>Phenytoin</b> (z.B. Phenhydantol®) (starke Variabilität)	> 90	> 90	<b>2C9, 2C19</b>	<b>3A4</b>	
<b>Valproat</b> (z.B. Depakine®)	> 90	> 90 (sättigbar)	<b>Glukuronidierung</b> <b>β-Oxidation,</b> <b>2A6, 2C9</b>		<b>2C9</b> <b>2C19, 3A4</b>
<b>Oxcarbazepin</b> (Trileptal®)	95	40	<b>2C19, 3A4,</b> <b>Glukuronidierung</b>	<b>3A4</b>	<b>2C19</b>
<b>Topiramat</b> (Topamax®)	80	15	<b>Glukuronidierung</b> <b>renal</b>	<b>3A4</b>	<b>2C19</b>
<b>Lamotrigin</b> (z.B. Lamictal®)	> 90	55	<b>Glukuronidierung</b> <b>renal</b>		
<b>Felbamat</b> (Taloxa®)	90	25	<b>3A4, 2E1</b>	<b>3A4</b>	<b>2C19</b>
<b>Tiagabin</b> (Gabitril®)	90	> 90	<b>3A4</b>		
<b>Ethosuximid</b> (Petinimid®)	> 90	nicht proteingebunden	<b>3A4</b> <b>2E1</b>		
<b>Clonazepam</b> (Rivotril®)	90	85	<b>3A4</b> <b>NAT2</b>		
<b>Levetiracetam</b> (Keppra®)	> 90	< 10	<b>Hydrolyse (nicht CYP)</b> <b>renal</b>		
<b>Gabapentin</b> (Neurontin®)	30 - 60	nicht proteingebunden	<b>unverändert renal</b>		
<b>Vigabatrin</b> (Sabril®)	> 90	nicht proteingebunden	<b>unverändert renal</b>		

**Tabelle 2:**

Orale Antidiabetika

	Wirkstoff	Bioverfügbarkeit (%)	Proteinbindung (%)	Substrat	Induktor	Inhibitor
Sulfonylharnstoffe	<b>Glimepirid</b> (Amaryl®)	100	99	<b>2C9</b>		
	<b>Gliclazid</b> (Diamicon®)	80	95	<b>2C9, 2C19</b>		
	<b>Glipizid</b> (Glibenese®)	> 90	> 95	<b>2C9</b>		
	<b>Glibornurid</b> (Glutril®)	90	90	<b>2C9</b>		
	<b>Glibenclamid</b> (Daonil®)	70 - 90	> 95	<b>2C9, 3A4</b> 2C19		<b>2C9</b> 3A4
Thiazolidindione	<b>Pioglitazon</b> (Actos®)	80	> 95	<b>2C8, 3A4</b>	3A4	
	<b>Rosiglitazon</b> (Avandia®)	99	99	<b>2C8</b> 2C9	3A4	
	<b>Repaglinid</b> (Novonorm®)	60	98	<b>2C8, 3A4</b>		
	<b>Nateglinid</b> (Starlix®)	70	> 95	<b>2C9</b> 3A4		
	<b>Metformin</b> (Glucoophage®)	50 – 60	< 10	unverändert renal		
<b>Miglitol</b> (Diastabol®)	60 – 90	< 5	unverändert renal			
	<b>Acarbose</b> (GlucoBay®) (intestinale Wirkung)	< 5		nicht CYP		

Cytochrome, die hauptsächlich am Abbau beteiligt sind, oder die stark induziert / gehemmt werden, sind fett gedruckt; CYP = Cytochrom

heisst der grösste Teil einer verabreichten Dosis erscheint im systemischen Kreislauf. Arzneistoffe mit hoher Bioverfügbarkeit sind in der Regel wenig anfällig auf Interaktionen im Bereich der Absorption und der präsystemischen Elimination und weisen meist eine geringere interindividuelle Variabilität auf als Substanzen mit tiefer Bioverfügbarkeit.

## Distribution

Nach der Absorptionsphase spielen für die Verteilung der Arzneistoffe im Körper die Fettlöslichkeit und die Proteinbindung eine wichtige Rolle. Die meisten oralen Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin und Miglitol weisen eine sehr hohe Bindung an Plasmaproteine auf. Bei den Antiepileptika sind Phenytoin, Valproat und Tiagabin stark proteingebunden. Die Verdrängung eines stark proteingebundenen Arzneistoffes aus der Proteinbindung führt zu einer (meist passageren) Erhöhung seiner freien, pharmakologisch wirksamen Konzentration. Dies kann vor allem bei Medikamenten mit einer engen therapeutischen Breite wie Phenytoin oder Valproat von Bedeutung sein. Hinzu kommt die Tatsache, dass bei Phenytoin der Abbau und bei Val-

proat die Proteinbindung bei therapeutischen Konzentrationen sättigbar sind. Dies bedeutet, dass kleine Änderungen von Dosis, Aktivität der abbauenden Enzyme oder der Proteinbindung zu einer nicht linearen, schwer vorhersagbaren Änderung der Konzentration führen können. In einer kleinen Studie mit 17 stabil mit Phenytoin eingestellten Epilepsiepatienten verursachte die Gabe des (in der Schweiz nicht erhältlichen) Antidiabetikums Tolbutamid durch Verdrängung von Phenytoin aus der Proteinbindung einen vorübergehenden Anstieg der freien Phenytoinkonzentration um 45% [2]. Ein Einzelfallbericht beschreibt das Auftreten von klinischen Zeichen der Phenytoin-Toxizität, welche nach Absetzen von Tolbutamid vollständig regredient waren [3].

Für die in der Schweiz eingesetzten oralen Antidiabetika gibt es in der Literatur hingegen keine Hinweise auf klinisch signifikante Interaktionen mit Phenytoin oder Valproat aufgrund von Verdrängung aus der Proteinbindung [4-6].

## Metabolismus / Elimination

Die meisten Antiepileptika werden extensiv hepatisch metabolisiert, vorwiegend über die Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme 2C9, 2C19 und 3A4 (**Tabelle 1**). Topiramate und Lamotrigin sind keine CYP-Substrate, sie werden in der Leber glukuronidiert und dann renal eliminiert. Levetiracetam wird kaum, Gabapentin und Vigabatrin werden gar nicht hepatisch abgebaut, sondern unverändert renal eliminiert. Viele Antiepileptika sind nicht nur Substrate, sondern auch Induktoren oder Hemmer von CYP-Enzymen (**Tabelle 1**). Die älteren Antiepileptika wie Phenobarbital, Carbamazepin und Phenytoin sowie Topiramate und Felbamat induzieren CYP 3A4. Carbamazepin ist zudem ein Induktor von CYP 2C8, Phenobarbital von CYP 2C9 und 2C19. Der für die Interaktion mit oralen Antidiabetika einzig relevante Hemmer ist Valproat, welches CYP 2C9 hemmt.

Mit Ausnahme von Metformin und Miglitol (Elimination unverändert renal) werden auch die oralen Antidiabetika hepatisch über CYP metabolisiert, vorwiegend über CYP 2C8, 2C9 und 3A4 (**Tabelle 2**). Die Thiazolidindione Rosiglitazon und Pioglitazon sind zusätzlich Induktoren von CYP 3A4, Glibenclamid der einzig relevante Hemmer (CYP 2C9).

Da ein Grossteil der Substanzen aus beiden Medikamentengruppen in der Leber über die gleichen CYP abgebaut wird, ergeben sich sowohl innerhalb der Gruppe der Antiepileptika als auch bei Kombination von Antiepileptika mit oralen Antidiabetika viele Interaktionsmöglichkeiten (**Tabelle 3**). Bei vielen der theoretisch möglichen Interaktionen ist aber nur einer von mehreren Abbauwegen betroffen, es stehen alternative, von der Interaktion nicht betroffene Abbauwege zur Verfügung, und die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch signifikante Interaktion ist klein. Sind hingegen alle Abbauwege von einer Interaktion betroffen, dann steigt die Wahrscheinlichkeit für relevante Interaktionen. Die wichtigsten Wirkstoff-Kombinationen mit potenziell relevanten Interaktionen sind im Folgenden kurz beschrieben.

### Phenobarbital – Glibenclamid / – Nateglinid

#### Carbamazepin – Pioglitazon / – Repaglinid

Durch Induktion der abbauenden Enzyme beschleunigt Phenobarbital den Abbau von Glibenclamid und Nateglinid, Carbamazepin beschleunigt den Abbau von Pioglitazon und Repaglinid. Leider kann das Ausmass dieser Interaktionen wegen fehlender Daten in der Literatur nicht genauer quantifiziert werden. Es kann aber anhand einer randomisierten, plazebokontrollierten Interaktionsstudie zwischen Repaglinid und dem starken CYP 3A4-Induktor Rifampicin etwa abgeschätzt werden. Rifampicin führte zu einer signifikanten Reduktion der Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (- 57%), der

maximalen Konzentration (- 41%) und der klinischen Wirkung von Repaglinid [7]. Entsprechend kann bei Kombinationen mit Phenobarbital oder Carbamazepin mit einer Verminderung der klinischen Wirkung der oben aufgeführten oralen Antidiabetika gerechnet werden.

#### Valproat – Sulfonylharnstoffe / – Nateglinid

Durch Hemmung aller am Metabolismus beteiligten Enzyme verlangsamt Valproat den Abbau von Sulfonylharnstoffen und Nateglinid. Da zudem Valproat, Sulfonylharnstoffe und Nateglinid hoch proteingebunden sind und die Proteinbindung von Valproat schon im Bereich von therapeutischen Valproatkonzentrationen sättigbar ist [8], besteht für diese Medikamentenkombinationen theoretisch ein grosses Interaktionspotential. Entsprechend ist mit einer verstärkten klinischen Wirkung sowohl von Valproat als auch der Sulfonylharnstoffe und Nateglinid zu rechnen. In der Literatur findet man aber auch hier keine Hinweise für klinisch signifikante Interaktionen im Sinne von Valproat-Intoxikationen oder relevanten Hypoglykämien [4, 5].

#### Thiazolidindione – Carbamazepin / – Tiagabin / – Clonazepam

Thiazolidindione sind dosisabhängige Induktoren von CYP3A4. Unter Troglitazon (erstes Thiazolidin auf dem Markt, wegen Hepatotoxizität nicht mehr im Handel) wurden klinisch signifikante Interaktionen mit anderen CYP3A4-Substraten (Statine, Cyclosporin) beschrieben [9-11]. Unter Pioglitazon und Rosiglitazon wurden bis jetzt keine klinisch relevanten Interaktionen beobachtet. Dies kann damit erklärt werden, dass beide Substanzen im Vergleich zu Troglitazon in viel tieferen Dosen eingesetzt werden und die resultierenden tieferen Plasmakonzentrationen nur zu einer geringen CYP3A4-Induktion führen [12].

## Schlussfolgerungen

Aufgrund der hohen Proteinbindung und des Abbaus über die gleichen Cytochrome in der Leber ergeben sich theoretisch für viele orale Antidiabetika und Antiepileptika Interaktionsmöglichkeiten. Obwohl einige dieser Interaktionen bei genauer Messung der Wirkstoffexposition wahrscheinlich nachweisbar wären, lassen die fehlenden Hinweise in der Literatur aber darauf schliessen, dass die meisten dieser Interaktionen klinisch nicht signifikant sind.

**Tabelle 3:**

## Interaktionsmöglichkeiten Antiepileptika – Orale Antidiabetika

	Sulfonylharnstoffe		Thiazolidindione			
	Glimepirid, Gliclazid, Glipizid, Glibornurid Substrat 2C9	Glibenclamid Substrat 2C9, 3A4 2C19 Inhibitor 2C9, 3A4	Pioglitazon Substrat 2C8, 3A4 Induktor 3A4	Rosiglitazon Substrat 2C8, 2C9 Induktor 3A4	Repaglinid Substrat 3A4, 2C8	Nateglinid Substrat 2C9, 3A4
<b>Phenobarbital</b> Substrat 2C19 Induktor 2C19, 3A4 2C9		↓	↓		↓	↓
<b>Carbamazepin</b> Substrat 3A4 Induktor 2C8, 3A4 Inhibitor 2C19		↓	↓ Pioglitazon Carbamazepin	↓ Rosiglitazon Carbamazepin	↓	
<b>Phenytoin</b> Substrat 2C9, 2C19 Induktor 3A4		↓ Glibenclamid Phenytoin ↑	↓		↓	
<b>Valproat</b> Inhibitor 2C9 2C19 3A4	↑	↑		↑		↑
<b>Ethosuximid</b> Substrat 3A4, 2E1			↓ Ethosuximid	↓ Ethosuximid		
<b>Topiramat</b> Induktor 3A4 Inhibitor 2C19		↓	↓		↓	
<b>Felbamat</b> Substrat 2E1, 3A4 Induktor 3A4 Inhibitor 2C19		↓	↓ Pioglitazone Felbamat	↓ Felbamat	↓	
<b>Tiagabin</b> Substrat 3A4			↓ Tiagabin	↓ Tiagabin		
<b>Clonazepam</b> Substrat 3A4			↓ Clonazepam	↓ Clonazepam		

Pfeile bezeichnen die aufgrund der Interaktion erwartete Konzentrationsänderung des in der Spalte genannten oralen Antidiabetikums. Ist das Antiepileptikum auch von der Interaktion betroffen, ist der Wirkstoffname im Feld erwähnt.

Dicke Pfeile = alle am Abbau beteiligten Enzyme sind von der Interaktion betroffen.

Dünne Pfeile = nicht alle am Abbau beteiligten Enzyme sind von der Interaktion betroffen oder Interaktion mit schwachem Induktor/Hemmer.

Cytochrome, die hauptsächlich am Abbau beteiligt sind, oder die stark induziert / gehemmt werden, sind fett gedruckt.

## Referenzen

1. May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug interactions and multiple drug administration. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 322-328
2. Wesseling H, Mols-Thurkow I. Interaction of diphenylhydantoin (DPH) and tolbutamide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8: 75-78
3. Beech E, Mathur SV, Harrold BP. Phenytoin toxicity produced by tolbutamide. *Bmj* 1988; 297: 1613-1614
4. NCBI PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>. 2006
5. Stockley IH. *Stockley's Drug Interactions*. 6 ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2002
6. *Arzneimittelkompendium der Schweiz*. 2006, Documed. <http://www.kompendium.ch>
7. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M et al. Rifampin decreases the plasma concentrations and effects of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 495-500
8. Gomez Bellver MJ, Garcia Sanchez MJ, Alonso Gonzales AC et al. Plasma protein binding kinetics of valproic acid over a broad dosage range: therapeutic implications. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18: 191-197
9. Kaplan B, Friedman G, Jacobs M et al. Potential interaction of troglitazone and cyclosporine. *Transplantation* 1998; 65: 1399-1400
10. Lin JC, Ito MK. A drug interaction between troglitazone and simvastatin. *Diabetes Care* 1999; 22: 2104-2106
11. DiTusa L, Luzier AB. Potential interaction between troglitazone and atorvastatin. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 279-282
12. Sahi J, Black CB, Hamilton GA et al. Comparative effects of thiazolidinediones on in vitro P450 enzyme induction and inhibition. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 439-446

### Korrespondenzadresse:

**Dr. med. Manuel Haschke**

FMH Innere Medizin

Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Universitätsspital Basel

Hebelstrasse 32

CH 4031 Basel

Tel. 0041 61 265 25 25

Fax 0041 61 265 8581

[manuel.haschke@unibas.ch](mailto:manuel.haschke@unibas.ch)