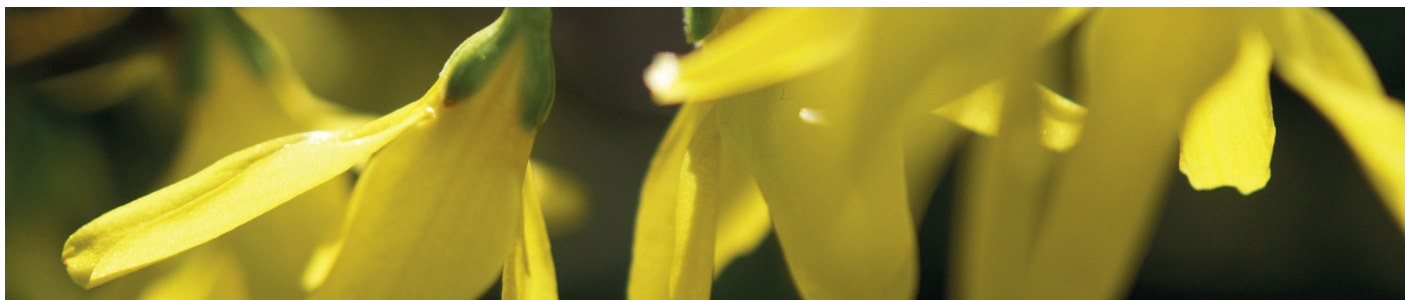


MEET THE EXPERTS



Psychopharmaka unter ART

Leonie Meemken, Andreas Erfurth, Armin Rieger

Das Risiko des Auftretens einer Depression ist bei HIV-infizierten Menschen erhöht. Um Interaktionen zwischen Psychopharmaka und der antiretroviralen Therapie (ART) zu vermeiden, werden im Folgenden die verschiedenen Substanzklassen der Antidepressiva vorgestellt und die Kombinierbarkeit mit der ART überprüft. Klinisch relevante Interaktionen mit Spiegelschwankungen der Psychopharmaka treten vor allem unter einem Booster-Regime bzw. einigen NNRTIs auf. Sie werden im Folgenden anhand der Substanzklassen beschrieben. Der Einfluss von Psychopharmaka auf die Pharmakokinetik der ART ist gering. Ausnahme bildet der induzierende Effekt des Johanniskrautes und die CYP3A4-Hemmung durch Fluvoxamin auf die ART.^[1]

Trizyklische Antidepressiva (TCA)

besitzen eine geringe therapeutische Breite. TCA-Spiegel können schnell einen toxischen Bereich erreichen. Dieser kann sich in kardialen Arrhythmien, anticholinergen Effekten, Sedation und Verwirrtheit äußern. Da Ritonavir und Cobicistat die TCA-Spiegel erhöhen können, ist vermehrt auf Nebenwirkungen zu achten. EFV und NVP vermindern TCA-Spiegel und können somit die TCA-Wirksamkeit einschränken. Diese Interaktionsphänomene gelten besonders für die TCAs, die über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut werden wie z. B. Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin und Trimipramin. Interaktionsärmer sind theoretisch Desipramin, Nortriptylin, Maprotilin und Doxepin, da sie vermehrt über CYP2D6 abgebaut werden.^[1,2]

Selektive Serotonin Re-Uptake Hemmer (SSRIs)

besitzen eine große therapeutische Breite. Spiegelschwankungen sind weniger problematisch. Sie wirken weniger kardiotoxisch bei Überdosierungen und zeigen weniger anticholinerge Nebenwirkungen als die trizyklischen Antidepressiva. Die SSRIs unterscheiden sich nicht so sehr in ihrer Wirkung, vermehrt aber in ihrem Nebenwirkungs- und Wechselwirkungsprofil. Bei den SSRIs werden bis zu 30% sexuelle Dysfunktionen beschrieben (Citalo-

pram 3%) und 20% gastrointestinale Probleme (vor allem in der ersten Zeit), Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Hyperprolaktinämie, Hypoglykämie und Manieauslösung. Mit Ritonavir und Cobicistat kann es zu erhöhten und mit NNRTIs zu erniedrigten SSRI-Spiegeln kommen. Da Fuvoxamin selbst auch eine inhibierende Wirkung ausübt, ist Fuvoxamin eher zu vermeiden bzw. es ist auf erhöhte Booster-Regime bzw. NNRTI-Spiegel zu achten. SSRIs werden unterschiedlich abgebaut. Wechselwirkungen sind damit nicht zu vereinheitlichen. Das Interaktionspotential von Citalopram ist sehr gering. Für Fluoxetin kombiniert mit Ritonavir werden vermehrt Nebenwirkungen beschrieben, sodass ein Booster eher vermieden werden sollte. Generell spielt weiter auch noch der genetische Polymorphismus des Patienten eine Rolle wie das folgende Fallbeispiel zeigt.^[1,2]

Fall 1: Interaktion bei besonderer Konstellation mit interaktionsarmem Citalopram

Eine 46-jährige HIV-infizierte Patientin wird wegen Depressionen mit Escitalopram 10 mg therapiert. Die ART wird am 25. April umgestellt auf Emtricitabin/Tenofovir 200/245 mg QD und Darunavir/Ritonavir 600/100 mg BID. Drei Tage später wird ihr wegen eines gastroösophagealen Reflux Esomeprazol verschrieben. Am 29. April stellt sich die Patientin wegen Übelkeit und Verwirrung wieder vor. Die Untersuchung vermutet ein Serotonin-Syndrom aufgrund der folgenden Symptome: Schwitzen, Mydriasis, Myoklonus, hyperaktive Reflexe der tiefen Sehnen und Steifheit. Nach Absetzen von Citalopram verschwanden die Symptome. Das Interaktionsphänomen dieser interaktionsarmen Substanz wird dadurch erklärt, dass durch Darunavir/Ritonavir und Esomeprazol alle Abbauwege von Citalopram blockiert wurden. Dazu gehören die Isoenzyme CYP3A4, CYP2D6 und CYP2C9. Für die beiden letzten Isoenzyme wird zudem eine genetisch reduzierte Aktivität gemessen. Die Hemmung der Arzneimittel und der genetische Polymorphismus führten dazu, dass die Citalopram-Spiegel 12-fach (619nmol/l) anstiegen im Gegensatz zu 52nmol/l vor Start

mit Esomeprazol. Die Halbwertszeit erhöhte sich 2–3fach.^[3] Um diese Interaktion bei einem Slow-Metabolisierer zu vermeiden, ist der PPI auf Pantoprazol umzustellen.^[4]

Sonstige Antidepressiva

sind größtenteils CYP3A4 Substrate, deren Spiegel sich unter Ritonavir und Cobicistat erhöhen und unter einem NNRTI-Regime erniedrigen. Bei diesen Substanzen ist die Antidepressivum-Dosis individuell anzupassen.

Johanniskraut ist ein Induktor des Isoenzym CYP3A4 und des P-Glykoproteins. Die Spiegel der Booster-Regime, von Dolutegravir (DTG) und der NNRTIs können in den subtherapeutischen Bereich fallen, es besteht das Risiko eines Wirkverlustes der ART. Johanniskraut ist auch in pflanzlichen Kombinationspräparaten wie Remifemin plus® oder pflanzlichen Schlafmitteln enthalten. Hierauf sind Patienten aufmerksam zu machen.^[1,2]

Antipsychotika

Aripiprazol und Quetiapin werden intensiv über CYP3A4 abgebaut, sodass unter einem Booster Regime vermehrte Nebenwirkungen erwartet werden. Eine Dosisreduktion wie im Fallbeispiel gezeigt, ist notwendig. Risperidon wird hauptsächlich über CYP2D6 abgebaut. Handelt es sich bei dem Patienten um keinen Slow-Metabolisierer auf das Isoenzym CYP2D6 wird das Interaktionspotential als gering eingestuft.^[2,5] Olanzapin zeigt wiederum ein anderes Interaktionsprofil. Es wird u.a. über das Isoenzym CYP1A1 abgebaut, das von Ritonavir induziert wird. Eine PK-Studie verdeutlicht, dass diese Induktion eine 50%-ige Dosiserhöhung von Olanzapin bedarf. Dieses Phänomen wird unter Cobicistat nicht erwartet.^[6,7]

Fall 2: Quetiapin-Dosis unter Booster-Regime

Ein 57-jähriger HIV-infizierter Patient mit Emtricitabin, Tenofovir, Atazanavir/Ritonavir startet wegen seiner Depressionen mit Quetiapin. Es kommt zu einer raschen Gewichtszunahme, Müdigkeit und Verwirrung. Nach Absetzen von Quetiapin geht das Gewicht zurück, die anderen Symptome verschwinden. Quetiapin wird intensiv über CYP3A4 abgebaut, das von Ritonavir und Cobicistat gehemmt wird. Wenn Quetiapin unvermeidbar ist, empfehlen amerikanische Datenbanken 1/6 der Quetiapin-Dosis unter Ritonavir.^[2,8]

Fall 3: Überdosis Aripiprazol durch CYP3A4-Hemmung verstärkt

Ein 43-jähriger HIV-infizierter Patient nimmt wegen seiner Depression und Ängste zusätzlich zu seiner Darunavir/Ritonavir-haltigen Therapie Aripiprazol und Duloxetin ein. Nachdem die

Aripiprazol-Dosis nach einem Monat auf 50mg erhöht wurde, zeigten sich Verwirrung und Koordinationsverlust. Wochen später kam er in die Notfallaufnahme mit Fieber, Husten, Kopfschmerzen, Steifheit im Nacken, Rückenschmerzen, verschwommener Sicht mit dem Verdacht auf Meningitis. Da sich mit Schmerzinderung und Flüssigkeitszufuhr die Symptome nur kurzfristig verbesserten, wurden die Medikamente abgesetzt und Aripiprazol-Spiegel von 1100ng/ml (therapeutische Breite 100–200ng/ml) gemessen. Abgesehen von der Überdosis gibt es in der Literatur Empfehlungen von ¼ der Aripiprazol-Dosis unter CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitoren.^[9]

Stimmungsbildner

Das Interaktionspotential der Stimmungsbildner ist sehr gering. Pregabalin und Valproat werden nicht über CYP3A4 abgebaut. Bei Valproat wird eine Induktion über die Glucunoryltransferase unter Ritonavir beschrieben. Anlass dazu war ein Case Report.^[2]

Fall 4: verminderte Wirksamkeit von Valproat

Ein HIV-infizierter Patient mit bipolarer Störung nahm neben Paroxetin Valproat 250 mg 3x täglich ein. Drei Wochen nach Start der ART bestehend aus Lopinavir/Ritonavir, Lamivudin, Zidovudin verschlechterten sich seine manischen Symptome. Es wurden um 48% erniedrigte Valproinsäure-Spiegel gemessen. Daraufhin ist die Dosis auf 1500 mg erhöht und Olanzapin hinzugefügt worden. Die Valproat-Spiegel stiegen wieder an und dem Patienten ging es besser. Da es sich hier um eine spezifische Ritonavir-Interaktion handelt, ist wahrscheinlich nur unter Ritonavir, nicht unter Cobicistat eine Dosiserhöhung von Valproat notwendig.^[2]

Benzodiazepine

Viele Benzodiazepine werden über das CYP3A4 abgebaut, sodass eine Kombination mit Booster-Regimen eher zu vermeiden ist. Midazolam, Alprazolam und Triazolam sind kontraindiziert mit Ritonavir und Cobicistat, weil sich Spiegel und Halbwertszeit stark erhöhen.^[2] Bei Triazolam steigert sich die Halbwertszeit beispielsweise von 4 auf 50 Stunden. Bei den übrigen Benzodiazepinen ist auf eine niedrige Startdosis zu achten. Besondere Aufmerksamkeit ist Diazepam zuzuschreiben. Es wird u.a. über CYP2C19 abgebaut. Vermehrte Benommenheit und Desorientierung kann in Kombination eines Booster-Regimes mit Omeprazol auftreten, da auch hier alle beteiligten Enzyme wieder blockiert werden. Alternativ ist Pantoprazol einzusetzen. Oxazepam, Lorazepam und Tetrazepam sind interaktionsarm und können mit allen antiretroviralen Medikamenten kombiniert werden.^[2,4]

Wichtigste Enzyme beim Metabolismus der atypischen Neuroleptika						
Enzyme	Arzneistoff					
	Quetiapin	Olanzapin	Clozapin	Risperidon	Ziprasidon	Aripiprazol
CYP1A2		++	++			
CYP2C19			+			
CYP2D6		+	+	++		++
CYP3A4	++	+	+	+	+	++
UGT1A4		++				
Aldehydoxidase					++	
Empfehlung RTV	1/6 Dosis	1 1/2 Dosis	Höhere Dosis?			1/4 Dosis

Übersicht über Interaktionen zwischen ART und Psychopharmaka

Medikament	WW mit Booster Regimen (RTV, Cobi)	WW mit NNRTIs	Kommentar
Antidepressiva			
Trizyklische Antidepressiva	TCA ↑	EFV, NVP: TCA ↓	Zu bevorzugen: Desipramin, Nortriptylin, Maprotilin, Doxepin
SSRIs			
Citalopram Escitalopram ^[11]	Studie: Escitalopram 20 mg QD + RTV 600 mg (Einzeldosis) bei 18 Gesunden: Keine signifikanten Interaktionen	Citalopram ↓ möglich Escitalopram ↓ möglich	Escitalopram wird über viele Enzyme abgebaut, sodass Interaktionen eher unwahrscheinlich sind.
Fluoxetin ^[12, 13]	Theoretisch: Fluoxetin ↑, PIs ↑ Berichte über kardiale und neurologische Vorfälle. Fallstudie: Serotonin-Syndrom unter ART mit RTV (100–600 mg BID) und Fluoxetin. Symptome: Psychische Veränderungen, Schüttelkrampf, Fieber, Diarrhoe und Erbrechen. Symptome verschwanden nach Absetzen von RTV bzw. Fluoxetin oder Dosisreduktion. Fluoxetin bis 50%, RTV 100 mg BID.	EFV: keine Interaktion NVP ↑ möglich	Booster-Regimen/NNRTIs: Wahrscheinlich größeres Interaktionspotential. Lange Halbwertszeit: 4 Tage. Auf Toxizität achten.
Fluvoxamin ^[2]	Theoretisch: PIs ↑	Fluvoxamin: NVP ↑	Auf PI-/NNRTI-Toxizität achten.
Paroxetin ^[14]	Studie: Paroxetin 20 mg QD + FPV/r 700/100 mg BID über 10 Tage bei Gesunden: Paroxetin: AUC ↓ 58% DRV/r: Paroxetin 30–40% ↓	EFV: keine Interaktion	Mechanismus unklar. Bei PIs auf Paroxetin-Wirksamkeit achten und eventuell Paroxetin-Dosis erhöhen.
Sertralin ^[15]	TPV/r: Sertralin ↑ DRV/r: Sertralin (50 mg): 30–40% ↓	Sertralin ↓ 39%	Wahrscheinlich geringes Interaktionspotential.
Andere Antidepressiva			
Johanniskraut ^[17, 18]	Johanniskraut: IDV/r AUC ↓ 57%, CYP-3A4-Substrate ↓	Johanniskraut: NVP 35% ↓	Kontraindikation mit RTV, Cobi, DTG und NNRTIs.
Mirtazapin ^[2, 15]	Mirtazapin ↑ Bei RTV-Gabe auf plötzlich aufregende Schläfrigkeit achten.	Mirtazapin ↓	Bei Cobi/RTV auf Mirtazapin-Toxizität achten und ggf. Dosis senken.
Trazodon ^[19, 20]	DRV/r: Trazodon ↑ Studie: Trazodon 50mg + RTV 4x200 mg bei 10 Gesunden: Trazodon: C _{max} 34% ↑, T _{1/2} 122% ↑, CL 52% ↓, Berichte über Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel, Hypertonie, Ohnmacht	Trazodon ↓	Bei Cobi/RTV auf Mirtazapin-Toxizität achten und ggf. die Dosis senken.
Venlafaxin ^[21]	Theoretisch: Venlafaxin ↑ Studie mit Retard Form + ED: Indinavir 800mg Venlafaxin-Spiegel unverändert	Theoretisch: Venlafaxin ↓	Studie ohne RTV.
Antipsychotika			
Aripiprazol ^[2]	Aripiprazol ↑ Reduktion auf ein 1/4 der oralen Aripiprazol-Dosis	Efavirenz/Rilpivirin: individuelle Dosis Anpassung, Monitoring Nevirapin/Etavirin: Oral: Dosis verdoppeln, Beim Absetzen auf 10–15 mg senken i. m./Retard-Tabletten: vermeiden	Cave: QT-Prolongation mit RTV, EFV, RPV
Risperidon ^[2]	Risperidon ↑	Risperidon ↓	Cave: QT-Prolongation mit RTV, EFV, RPV
Olanzapin ^[2, 6, 7]	RTV: Olanzapin 50% ↓ Cobicistat: Olanzapin ↑ (klinische Relevanz unklar)	?	Cave: QT-Prolongation mit RTV, EFV, RPV, Cobicistat als Booster theoretisch interaktionsärmer
Quetiapin ^[2, 15]	Quetiapin ↑ vermeiden oder auf 1/6 der Quetiapin-Dosis reduzieren	EFV: Quetiapin ↓	Cave: QT-Prolongation mit RTV, EFV, RPV
Amisulprid ^[2, 15]	Keine Interaktionen	Keine Interaktionen	Cave: QT-Prolongation mit RTV, EFV, RPV

Antikonvulsiva (Stimmungsbildner)			
Pregabalin [2,15]	Keine Interaktionen	Keine Interaktionen	Gut kombinierbar
Valproat [2,15]	RTV: Valproat ↓	keine Interaktionen	Gut kombinierbar
Benzodiazepine			
Lorazepam [2,15]	Keine Interaktionen	Keine Interaktionen	Gut kombinierbar
Oxazepam [2,15]	Keine Interaktionen	Keine Interaktionen	Gut kombinierbar
Diazepam [2,15]	Diazepam ↑	EFV: Diazepam ↓ ↑	Interaktionspotential lindern durch Einsatz von Pantoprazol unter Booster-Regimen
Triazolam [19]	Kontraindiziert	Triazolam ↓	Vermeiden



Apothekerin Leonie Meemken
Interaktions-Sprechstunde
Kaiser-Franz-Josef-Spital,
Kundratstraße 3, 1100 Wien



Ass.-Prof. Dr. Armin Rieger
AKH Wien, HIV-Ambulanz 4 Süd,
Währinger Gürtel 18-20,
1090 Wien.



Prim. Priv. Doz. Dr. Andreas Erfurth
Vorstand der 6. Psychiatrischen
Abteilung, Otto-Wagner-Spital,
Baumgartner Höhe 1, 1140 Wien

Literatur

- 1 Meemken L. Interaktions-Newsletter, ifi-Interaktions-Hotline, 2006
- 2 Clinical Pharmacology Datenbank, 11/2016.
- 3 Lorenzini K, Calmy A, Ambrosioni J, et al. Serotonin syndrome following drug-drug interactions and CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphisms in an HIV-infected patient. *AIDS*. 2012 Nov 28; 26(18): 2417-8.
- 4 Cuisset T1, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 22;54: 1149-53.
- 5 Aarnoutse RE, Kleinnijenhuis J, Koopmans PP et al. Effect of low-dose ritonavir (100 mg Twice daily) on the activity of cytochrome P450 2D6 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 78: 664-74.
- 6 Penzak SR1, HONY, Lawhorn WD. Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol* 2002, 22: 366-70.
- 7 Jacobs BS, Colbers AP, Velthoven-Graafland K. Effect of fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of single-dose olanzapine in healthy volunteers. 2014. 44: 173-7.
- 8 Pollack TM et al. Clinically significant adverse events from a drug interaction between quetiapine and atazanavir-ritonavir in two patients. *Pharmacotherapy* 2009; 28: 1386-91.
- 9 Aung GL, O'Brien JG, Tien PG et al. Increased Aripiprazole Concentrations in an HIV-Positive Male Concurrently Taking Duloxetine, Darunavir, Ritonavir. *The Annals of Pharmacotherapy* 2010; 44: 1850-4.
- 10 Spina E, Scordo MG, D'Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003 Oct; 17(5): 517-38.
- 11 Gutierrez MM, Rosenberg J, Abramowitz W. An evaluation of the potential of pharmacokinetic interaction between escitalopram and cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin Ther* 2003; 25: 1200-10.
- 12 Belibas SE. Ritonavir-fluoxetine interaction. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 43: 1815.
- 13 DeSilva KE, LePlore DB, Marston BJ et al. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS* 2001; 15: 1281-5.
- 14 Blenke A, Van der Lee MJ, Verweij-Van Wissen C et al. Combined use of paroxetine and fosamprenavir/ritonavir: a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers [abstract 13]. 6th Int Workshop on Clin Pharmacol of HIV Ther, Quebec, 2005.
- 15 Tseng A. <http://www.hivclinic.ca>, General Hospital, Toronto 2012.
- 16 Eugen-Olsen J, Benfield T et al. Effect of the serotonin receptor agonist, buspirone, on immune function in HIV-infected individuals: 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *HIV Clin Trials* 2000; 1: 20-6.
- 17 Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, et al. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 2000; 355: 547-8.
- 18 De Maat MMR, Hoetelmas RMW, Mathoet RAA et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS* 2001; 15: 420-1.
- 19 Zalma A, von Moltke LL, Granda BW. In vitro metabolism of trazodone by CYP3A4: inhibition by ketoconazole and human immunodeficiency viral protease inhibitors. *Biol. Psychiatry* 2000; 47: 655-61.
- 20 Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS et al. Short-term exposure to low-dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 414-22.
- 21 Jann MW1, Spratlin V, Momary K et al. Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction with venlafaxine extended-release/indinavir and desvenlafaxine extended-release/indinavir. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68: 715-21.

Mit freundlicher Unterstützung von



WORKING ON BEHALF OF
ViiV HEALTHCARE IN HIV

Besuchen Sie uns auf www.meettheexperts.at

Das Projekt „Meet the Experts“ ist ein Service der ÖAG, der Ärzten die Möglichkeit bietet, Fachärzten verschiedener Disziplinen Anfragen oder Rückfragen zu unseren Newslettern zu stellen. Trotz ihrer verschiedenen Fachrichtungen haben sie alle einen Bezug zur HIV-Therapie. Wir freuen uns auf Ihre Anfragen.

Impressum: Österreichische Aids Gesellschaft, Buchfeldgasse 4/14, 1080 Wien; **Ansprechpartnerin für das Projekt Meet the Experts:** Leonie Meemken, info@meettheexperts.at;
Die Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert worden. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden. **Foto:** Ursula Karner

