

vernetzt Sie mit Experten

Wechselwirkungen zwischen ART und Psychopharmaka

„Ein 57-jähriger Patient mit einer HIV-Infektion hat eine behandlungsbedürftige Depression. Er nimmt neben Tenofovir/Emtricitabin/Atazanavir/Ritonavir Quetiapin ein. Jetzt leidet er unter Müdigkeit, mentaler Verwirrung und einer raschen Gewichtszunahme.“

Diese und ähnliche Fragestellungen werden bei INXFO dem interdisziplinären Expertengremium diskutiert. Eine Übersicht über das Interaktionspotential der ART mit den Psychopharmaka gibt Ihnen dieser Newsletter.

In Bezug auf die Wirksamkeit gibt es keine Studien, die beweisen, dass ein Antidepressivum einem anderen hinsichtlich Wirkungseintritt und Stärke überlegen ist. Antidepressiva unterscheiden sich hauptsächlich in ihren zu erwartenden Nebenwirkungen, Verträglichkeiten und Interaktionen.

Trizyklische Antidepressiva (TCA)

TCA-Spiegel können schnell toxisch wirken und kardiale Arrhythmien, anticholinerge Effekte, Sedierung und Verwirrtheit auslösen. Interaktionen werden mit **Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin und Trimipramin** erwartet. Sie werden über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut, das von Ritonavir (RTV) bzw. Cobicistat (COBI) gehemmt und von NNRTI induziert wird. **Desipramin, Nortriptylin, Maprotilin und Doxepin** werden nicht über CYP-3A4 abgebaut. Das Interaktionspotential ist gering.^[20]

Selektive Serotonin Re-Uptake Hemmer (SSRI)

SSRIs wirken bei Überdosierung weniger kardiotoxisch und zeigen weniger anticholinerge Nebenwirkungen als TCA. 30% der Patienten, die SSRIs einnehmen, leiden unter sexuellen Dysfunktionen, 20% unter gastrointestinalen Problemen und u.a. unter Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Hypoglykämie und Manieauslösung. **Citalopram** und **Escitalopram** werden aufgrund des geringen Interaktionspotentials in der HIV-Therapie empfohlen. **Fluvoxamin** ist ein CYP-3A4-Inhibitor und kann somit

evtl. RTV- bzw. COBI- und NNRTI-Nebenwirkungen auslösen. Höhere **Paroxetin-** bzw. **Sertralin-Dosen** sind unter dem geboosterten Darunavir (DRV/r) und Fosamprenavir (FVP/r) theoretisch denkbar. Es gibt Berichte über Fluoxetin Nebenwirkungen unter einem PI-Regime.^[5-8, 14, 20]

Sonstige Antidepressiva

Mirtazapin und **Trazodon** sind CYP-3A4-Substrate. Ihre Spiegel steigen unter RTV bzw. COBI an und fallen unter einem NNRTI. Die Antidepressiva-Dosis unter ART ist somit ggf. anzupassen. Das Interaktionspotential von **Duloxetin** ist gering.^[17-18] **Venlafaxin** ist aus klinischer Erfahrung mit der ART gut kombinierbar. Für **Agomelatin, Bupropion** und **Tianeptin** gibt es noch keine wirklichen Erfahrungsberichte. **Johanniskraut** ist mit PI, NNRTI, Maraviroc und Stribild® kontraindiziert, da es ein starker CYP-3A4-Induktor ist und die Spiegel dieser ART können in den subtherapeutischen Bereich fallen. Das Risiko eines Therapieversagens der ART steigt. Vorsicht ist auch bei einigen pflanzlichen Kombinationspräparaten wie Remifemin plus® oder pflanzlichen Schlafmitteln geboten, die Johanniskraut enthalten.^[14, 15, 20]

Atypische Neuroleptika

Unter **Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Aripiprazol** und **Ziprasidon** treten weniger extrapyramidale Nebenwirkungen auf als unter klassischen Neuroleptika. Da bis auf Clozapin alle über CYP-3A4 abgebaut werden, werden unter RTV bzw. COBI Neuroleptika-Nebenwirkungen und mit NNRTIs eine

ungenügende Neuroleptika-Wirkung erwartet. Interaktionen mit Clozapin sind schwer vorhersehbar. Für Aripiprazol gibt es Dosisempfehlungen: Unter einem geboosterten Protease Hemmer (PI/r) ist die Aripiprazol-Dosis auf die Hälfte zu reduzieren und unter einem NNRTI zu verdoppeln. Olanzapin ist evtl. unter einem PI/r höher zu dosieren. Eine Studie zeigte, dass die Olanzapin-Dosis von 10 mg auf 15 mg unter FPV/r zu erhöhen ist, um den gleichen therapeutischen Effekt zu erzielen.^[25] Quetiapin ist mit PI kontraindiziert, da es in der Standarddosis zu starken Nebenwirkungen kam (Gewichtszunahme, Sedation, mentale Verwirrtheit). Der off-label Use mit einer niedrigen Quetiapin Dosis wird diskutiert. In einem Fallbericht mit Risperidon und IDV/r wurde durch den gehemmten Abbau von Risperidon extrapyramidale Symptome wie Tremor, Dysphagien und Atemschwierigkeiten hervorgerufen. Eine Dosis von 3 mg führte zu einem reversiblen Koma. Ziprasidon ist ebenfalls als CYP-3A4-Substrat durch RTV bzw. COBI und NNRTI im Wirkspiegel beeinflussbar. Zusätzlich ist auf eine QT-Prolongation zu achten.^[19, 21-23]

Sonstige Neuroleptika

Pimozid ist kontraindiziert mit RTV bzw. COBI. Haloperidol-Spiegel steigen theoretisch unter RTV bzw. COBI an und sinken unter NNRTIs ab. Neuroleptika mit einem niedrigen Interaktionspotential sind **Thioridazin, Chlorpromazin** und **Paliperidon**, das per se eine QT-Verlängerung entwickeln kann.^[21]

Pharmakokinetische (PK) Studien über das Interaktionspotential zwischen der ART und Antidepressiva/Neuroleptika (modifiziert nach der Tabelle des ifi-Interaktions-Hotline Newsletters Nr. 14)

Antidepressiva	PK-Studien mit Pls*	PK-Studien mit NNRTI	Kommentar
Bupropion [9,10-13]	11 Fallberichte: Bupropion 300 mg QD + RTV 100 mg BID: Keine Krampfanfälle Bupropion 100-150 mg + LPV/r: Bupropion ↓ 57% + TPV/r: Bupropion ↓ 49%, erhöhte ALT/GPT-Werte	11 Fallberichte: Bupropion 300 mg QD + EFV: Keine Krampfanfälle Bupropion 150 mg ED + EFV: Bupropion ↓ 55%	PI-/NNRTI: auf antidepressive Bupropion-Wirkung achten, ggf. Dosis erhöhen.
Escitalopram [1]	Escitalopram 20 mg QD + RTV 600 mg ED: Keine Interaktion	SSRI ↓ möglich	Geringes Interaktionspotential. [2]
Fluoxetin [3,4,14]	Berichte: kardiale und neurologische Vorfälle	EFV: Keine Interaktion NVP ↑ möglich	PI/r: auf Fluoxetin-NW achten.
Fluvoxamin [22]	Theoretisch: Fluvoxamin ↑, Pls ↑	Theoretisch: NNRTIs ↑	Auf PI-/NNRTI-NW bzw. Fluvoxamin-NW achten.
Johanniskraut [14,15]	IDV ↓ AUC	NVP ↓ 35%	Kontraindikation: PI/r, NNRTI.
Mirtazapin [21]	Theoretisch: Mirtazapin ↑ RTV: plötzliche Schläfrigkeit	Theoretisch: Mirtazapin ↓	PI/r: auf Mirtazapin-NW achten, ggf. Dosis senken.
Paroxetin [5-8]	Paroxetin 20 mg QD [5] + FPV/r: Paroxetin ↓ 55% + DRV/r: Paroxetin ↓ 39%	EFV, ETR: Keine Interaktion [7,8]	Mechanismus unklar. PI/r: auf Paroxetin-Wirkung achten, ggf. Dosis erhöhen.
Sertralin [6,7]	Sertralin 50 mg QD + DRV/r: Sertralin ↓ 49%	EFV: Sertralin ↓ 39%, EFV unverändert [7]	PI/r: auf Sertralin-Wirkung achten, ggf. Dosis erhöhen.
Trazodon [17]	Trazodon 50 mg + RTV 200 mg: Müdigkeit, Übelkeit, Hypertonie	Theoretisch: Trazodon ↓	PI/r: auf Trazodon-NW achten, ggf. Dosis senken.
Venlafaxin [18]	Theoretisch: Venlafaxin ↑ Interaktionsstudie: IDV ↓ 28%, Venlafaxin unverändert	Theoretisch: Venlafaxin ↓	Studie mit ungeboostertem PI nicht aussagekräftig.
Neuroleptika			
Aripiprazol (A) [21]	Theoretisch: Aripiprazol (A) ↑	Theoretisch: Aripiprazol ↓	PI/r: ½ Dosis A. NNRTI: doppelte Dosis A.
Clozapin [21]	Theoretisch: Clozapin ↓ ↑	Theoretisch: Clozapin ↓	Interaktion unvorhersehbar.
Olanzapin [23]	Olanzapin 10 mg + RTV 500 mg BID: Olanzapin 53% ↓	Theoretisch: Olanzapin ↓	PI/r: auf Olanzapin-Wirkung achten, ggf. Dosis erhöhen.
Quetiapin [19]	Fallberichte: Quetiapin + ATV/r Gewichtszunahme, starke Sedierung, mentale Verwirrung	Theoretisch: Quetiapin ↓	Kontraindikation: PI/r, NNRTI.
Risperidon (RI) [24]	Fallberichte mit IDV/r + RI 2 mg: extrapyramidale Symp. + RI 1,5 mg: neuroleptisches malignes Syndrom + RI 3 mg: reversibles Koma	Theoretisch: Risperidon ↓	PI/r: auf Risperidon-NW achten, ggf. die Dosis senken.
Ziprasidon [21]	Theoretisch: Ziprasidon ↑	Theoretisch: Ziprasidon ↓	PI/r: auf Ziprasidon-NW achten, ggf. Dosis senken.

Grün: keine Interaktion; blau: hohes Interaktionspotential; weiß: Dosisanpassung evtl. notwendig
*Interaktionen gelten theoretisch auch für Cobicistat. ↑ Spiegel steigen; ↓ Spiegel fallen

Autoren: Leonie Meemken, Christian Perro

UNSERE EXPERTEN

Dermatologie

Dr. med. Robert Jablonka

Endokrinologie

PD Dr. med. Frank Ackermann

Gynäkologie

PD Dr. med. Andrea Gingelmaier

Hepatology

PD Dr. med. Holger Hinrichsen

PD Dr. med. Jan-Christian Wasmuth

Immunologie

Dr. med. Hans Heiken

Infektiologie

Dr. med. Tim Kümmerle

Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh

Dr. med. Christoph Wyen

Kardiologie

Dr. med. Jost Stalke

Klinische Forschung

Dr. phil. Eva Wolf, MPH

Lipidologie

Prof. Dr. med. Werner O. Richter

Nephrologie

Dr. med. Ansgar Rieke

Neurologie

Dr. med. Thorsten Rosenkranz

Onkologie

PD Dr. med. Christian Hoffmann

Pädiatrie

Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling

Pharmazie

Nikola Hanhoff, Pharmazeutin

Leonie Meemken, Pharmazeutin

Psychiatrie

Dr. med. Christian Perro

Substitution

Dr. med. Markus Müller

Virologie

Dipl. Biol. Patrick Braun

PD Dr. med. Jens Verheyen

InXfo hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Impressum: INXFO-GbR, Hirschstraße 17, 50937 Köln
Logistikteam: Patrick Braun, Tim Kümmerle, Leonie Meemken, Eva Wolf,
Christoph Wyen; technischer Support: Stefan Preis, CLINOVATE



Mit freundlicher
Unterstützung von
abbvie

Literatur

- 1 Gutierrez MM, et al. An evaluation of the potential for pharmacokinetic interaction between escitalopram and cytochrome P450 CYP 3A4-inhibitor ritonavir. *Clin Ther* 2003; 25:1200-10.
- 2 Spina E, et al. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17:517-38.
- 3 Bellibas SE. Ritonavir-fluoxetine interaction. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 43:1815.
- 4 DeSilva KE, et al. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS* 2001; 15:1281-5.
- 5 Van der Lee MJ, et al. Interaction study of the combined use of paroxetine and fosamprenavir-ritonavir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:4098-104.
- 6 Sekar V, et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir, and the selective serotonin reuptake inhibitors, paroxetine and sertraline (abstract P295). 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, Scotland. 12–16.11.2006.
- 7 Ruiz NM, et al. Efavirenz plasma levels and therapeutic response are affected in patients concomitantly receiving selective serotonin reuptake inhibitors (abstract 1635). 40th ICAAC, Toronto, Canada 17–20.9.2000.
- 8 Tibotec I. Intencele (etravirine) Product Monograph. USA: January 2008.
- 9 Hesse LM, et al. Ritonavir, efavirenz, and nelfinavir inhibit CYP2B6 activity in vitro: potential drug interactions with bupropion. *Drug Metabolism & Disposition* 2001; 29:100-2.
- 10 Park-Wyllie LY, Antoniou T. Concurrent use of bupropion with CYP2B6 inhibitors, nelfinavir, ritonavir and efavirenz: a case series (letter). *AIDS* 2003; 17:638-40.
- 11 Hogeland GW, et al. Lopinavir/ritonavir reduces bupropion plasma concentrations in healthy subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2007; 81:69-75.
- 12 Lavrut T, et al. Effect of tipranavir/ritonavir treatment on the steady-state pharmacokinetics of bupropion in healthy volunteers (abstract P4.3/03). 11th European AIDS Conference/EACS, Madrid, Spain. 24–27.10.2007.
- 13 Robertson SM, et al. Efavirenz induces CYP2B6-mediated hydroxylation of bupropion in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49:513-9.
- 14 Piscitelli SC, et al. Indinavir concentrations and St. John's wort. *Lancet* 2000; 355:547-8.
- 15 De Maat MMR, et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS* 2001; 15:420-1.
- 16 Zalma A., et al. In vitro metabolism of trazodone by CYP3A: inhibition by ketoconazole and HIV protease inhibitors. *Biol. Psychiatry* 2000; 47:655-61.
- 17 Greenblatt DJ, et al. Short-term exposure to low-dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:414-22.
- 18 Levin GM, et al. A pharmacokinetic drug-drug interaction study of venlafaxine and indinavir. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35:62-71.
- 19 Pollack TM, et al. Clinically significant adverse events from a drug interaction between quetiapine and atazanavir-ritonavir in two patients. *Pharmacotherapy* 2009; 29:1386-91.
- 20 Meemken L, ifi-Interaktions-Newsletter Nr. 14. Wechselwirkungen zwischen der ART und Antidepressiva, Juni 2007.
- 21 Clinical Pharmacology Datenbank, Stand 2013.
- 22 De Maat MM, et al. Drug interaction of fluvoxamine and fluoxetine with nevirapine in HIV-1-infected individuals. *Clin Drug Invest* 2003; 23:629-37.
- 23 Penzak SR et al. Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Journal of Clin Psychopharmacol* 2002; 22:366-70
- 24 Jover F, et al. Reversible coma caused by risperidone-ritonavir interaction. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25:251-3.
- 25 Burger DM et al. Effect of fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of single-dose olanzapine in healthy volunteers (abstract P10). 12th Intern Workshop on Clin Pharmacol of HIV Ther, Miami, US 13–15.4.2011.