

**ifi** INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## Interaktionen zwischen HIV-Medikamenten und Psychopharmaka

Leonie Meemken  
Apothekerin, *ifi*-Institut  
Bochum 14.01.2012

**ifi** INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## Herausforderung Psychopharmaka in der HIV-Therapie

**Beitrag zum Metabolismus**

Enzym	Beitrag (%)	Notizen
CYP 3A4	55%	auch im Dünndarm; Interaktionspotential mit der ART
CYP 2D6	30%	auch im Dünndarm; genetische Polymorphismen
CYP 2C9	10%	nur in der Leber
CYP 1A2	2%	nur in der Leber
andere	3%	nur in der Leber

**ifi** INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## Interaktionsmechanismen

**ifi** INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## Interaktionsmechanismus

```

    graph TD
      Inhibitor[Inhibitor  
PIs/RTV] --> Isoenzym((Isoenzym  
CYP-3A4))
      Induktor[Induktor  
NNRTIs] --> Isoenzym
      Substrat1[Substrat 1] <--> Substrat2[Substrat 2]
      Substrat1 -.-> Isoenzym
      Substrat2 -.-> Isoenzym
      Isoenzym -.-> Metabolite[Metabolite der Substrate]
      Inhibitor -.-> Note1[Abbau von Substrat 1 wird gehemmt.]
      Induktor -.-> Note2[Abbau von Substrat 2 wird beschleunigt.]
      Note1 -.-> Note3[Konkurrierender Abbau (reversibel)]
      Note2 -.-> Note3
  
```

**ifi** INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## Einfluss ART auf Psychopharmaka

Die meisten Antidepressiva/Neuroleptika werden

Über CYP 3A4/CYP 2D6 abgebaut

NNRTIs  
(induzierender Effekt)

PI/r  
(inhibierender Effekt)

↓

- Nebenwirkungen der Psychopharmaka mit PI
- verminderte Wirksamkeit mit NNRTIs

**ifi** INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## Einfluss Psychopharmaka auf die ART

<p><b>CYP 3A4-Induktor</b> Johanniskraut</p> <p>Spiegel: <i>PI, NNRTI, Maraviroc</i> ↑</p> <p>→ erhöhtes Risiko Resistenzbildung</p> 	<p><b>CYP 3A4-Inhibitor</b> Fluvoxamin</p> <p>Spiegel: <i>PI, NNRTI, Maraviroc</i> ↓</p> <p>→ erhöhtes Risiko Nebenwirkungen ART</p>
---	--

**ifi** INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## Anxiolytika/ Benzodiazepine

**ifi** INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## Anxiolytika

Ein 38-jähriger Patient erhält die folgende HIV-Therapie:  
-Combivir® - Invirase® - Norvir®

Aufgrund von Schlafstörungen nimmt der Patient 1 Tablette Triazolam (Halcion®)

An den folgenden beiden Tagen ist er stark benommen und teilweise desorientiert.

**Welche Interaktion könnte dahinter stecken?**

Erklärung:  
Ritonavir verlängert die HWZ von Triazolam von 4 auf etwa 50 Stunden

## Empfehlung: Benzodiazepine

### Kontraindikation (lt. Fachinformation):

Alprazolam, Midazolam, Triazolam,

Unter PIs => Benzodiazepin-Spiegel ↑

=> Risiko: Verlängerte Sedierung, Atemdepression

### Potentielle Wechselwirkungen:

u. a. Diazepam, Zolpidem (red. Dosis 5 mg)

### Geringes Wechselwirkungspotential:

=> Lorazepam, Oxazepam, Temazepam

## Trizyklische Antidepressiva

## Trizyklische Antidepressiva (TCA)

- Geringe therapeutische Breite  
=> Bei Spiegelanstieg schnell im toxischen Bereich
  - NW: Kardiale Arrhythmien, anticholinerge Effekte, Sedation, Verwirrtheit  
=> HI-Virus wirkt selbst anticholinerg
  - Interaktionen: mit PIs: TCA ↑, mit NNRTIs: TCA ↓
- ⇒ Dosisanpassung der TCA

## Empfehlung: Trizyklika

Spiegelschwankungen    keine Interaktionen

- Amitriptylin
- Clomipramin
- Imipramin
- Desipramin (CYP 2D6)
- Nortriptylin (CYP 2D6)
- Trimipramin (CYP 2D6)
- Maprotilin (CYP 2D6)
- Doxepin (CYP?)
- Milnacipran (UGT)

ifi INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

# SSRIs



ifi INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## „Patient verträgt Citalopram mit ATV/r nicht“

**CYP2C19 variation and citalopram response.** Mrazek DA, Pharmacogenet Genomics. 2011;21(1):1-11.

Citalopram is metabolized by CYP2C19 and CYP3A4 primary, by CYP2D6 secondary.

**OBJECTIVES:**  
The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression sample was used to examine the relationship between variations in the CYP2C19 and CYP2D6 genes and remission of depressive symptoms and tolerance to treatment with citalopram. (n= 1074).

**RESULTS:**  
Patients who had CYP2C19 genotypes associated with decreased metabolism were less likely to tolerate citalopram than those with increased metabolism, although this difference was not statistically significant (P = 0.06). Patients with the inactive 2C19\*2 allele had significantly lower odds of tolerance (P = 0.02). Patients with the poor metabolism CYP2C19 genotype-based category who were classified as citalopram tolerant were more likely to experience remission (P = 0.05). No relationship between CYP2D6 genotype-based categories and either remission or tolerance was identified, although exploratory analyses identified a potential interaction between CYP2C19 and CYP2D6 effects.

**CONCLUSIONS:**  
This study showed that variations in CYP2C19 were associated with tolerance and remission in large sample of White non-Hispanic patients treated with citalopram.

- Citalopram-Spiegel ↑ bei CYP 2 C19 Slow Metabolisierer
- Norvir hemmt CYP 3A4: Verstärkung des Effektes
- Mit ½ Dosis Citalopram starten

ifi INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## „Transaminsasenanstieg unter Fluvoxamin und Viramune/Truvada“

**Theorie:**

- Abbau von NNRTI und PI gehemmt
- Auf NNRTI und PI Toxizität achten

**PK-study of combined administration of alprazolam and fluvoxamine.**  
We assessed the interaction between fluvoxamine, and alprazolam. 20 healthy men took fluvoxamine daily for 10 days (50 mg on days 1-3, 100 mg on days 4-10), 1 mg of alprazolam 4 times daily for 4 days (days 7-10 of the study period), or a combination of the two, according to a parallel study design. Alprazolam and fluvoxamine concentrations were measured in serial plasma samples by HPLC and GC respectively, and psychomotor performance and memory were assessed on days 1, 7, 10.

- Fluvoxamine increased plasma alprazolam concentrations by 100%.
- half-life of alprazolam was increased from 20 h to 34 h after fluvoxamine co-administration.
- increased plasma concentrations of alprazolam resulted in significantly greater reductions in psychomotor performance evident on day 10. The dosage of alprazolam should be reduced during co-administration with fluvoxamine.

Fleishaker JC et al Eur J Clin Pharmacol. 1994

ifi INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## Empfehlung: SSRIs

- Escitalopram:** Keine signifikanten Interaktionen  
Studie: 20 mg QD + Norvir mg 600
- Paroxetin (P):** evtl. **Dosiserhöhung mit PIs**, nicht mit NNRTIs  
Studie: 20 mg QD + FPV/r, DRV/r, (P↓58% bzw.39 %)
- Sertralin (S):** evtl. **Dosiserhöhung mit PIs, NNRTIs**  
Studie: DRV/r, EFV, S 50 mg: S ↓ 49 % bzw. ↓ 39 %
- Fluoxetin:** evtl. **Dosiserniedrigung oder vermeiden**  
Berichte: kardiale, neurologische Vorfälle  
psychische Veränderungen, Schüttelkrampf,  
Fieber, Diarrhoe => verschwinden nach Absetzen
- Fluvoxamin:** eher vermeiden, auf Toxizität PI und NNRTI achten

ifi-Interaktions-Newsletter: Interaktionen zwischen Antidepressiva und ART

## Sonstige Antidepressiva

- **Theoretisch: Mirtazapin ↑**  
Mit RTV auf plötzliche Schläfrigkeit achten
- **Theoretisch: Trazodon ↑**  
Trazodon 50 + RTV 4 x 200 mg bei 10 gesunden Probanden  
Trazodon: 34 % ↑  
  
NW: Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel, Hypertonie
- **Theoretisch: PI: Venlafaxin ↑, NNRTI: Venlafaxin ↓**  
Studie: IDV AUC 28 % ↓, Cmax 36 % ↓,  
Venlafaxin-Spiegel unverändert

## MAO-Hemmer keine Interaktionen

## Neuroleptika

### Case report: Aripiprazol

43-jähriger HIV-positive Mann mit Depressionen und Angststörungen.  
Medikation: DRV/r, Aripiprazol, Duloxetin

Verwirrung, Koordinationsverlust, 1 Monat nachdem die  
Aripiprazol Dosis auf 50 mg täglich erhöht wurde

Eine Woche später: Fieber, Husten, Kopfschmerzen, steifem Nacken,  
Rückenschmerzen, im Krankenhaus wegen möglicher Meningitis

Verbesserung der Symptome mit Schmerzmittel, Entlassung

1 Monat wieder Verschlechterung: diagnostische Abklärung unauffällig

Spiegelmessung: Aripiprazol-Spiegel 1100 ng/mL  
(therapeutische Spiegel 100-200 ng/mL)

Alle Medikamente absetzt

**ifi** INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## Empfehlung: Aripiprazol

Maximale Tagesdosis 30mg

Dosisanpassung CYP 3A4/CYP 2D6 Inhibitoren:

- 1 Inhibitor: ½ Dosis Aripiprazol
- 2 Inhibitoren: ¼ der Dosis Aripiprazol
- 1 Induktor: Aripiprazol Dosis verdoppeln
- poor Metabolisierer: ½ Dosis Aripiprazol
- poor Metabolisierer + CYP 3A4 Inhibitor: auf ¼ der Dosis Aripiprazol

Auf Aripiprazol Toxizitäten achten  
z.B. Verwirrtheit, Koordinationsstörungen

Clinical Pharmacology Datenbank 2011

**ifi** INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## Case report: Seroquel

57-jähriger Patient mit HIV und Depressionen leidet nach Einnahme von Seroquel® unter einer raschen, schweren Gewichtszunahme, starker Müdigkeit und Verwirrung

Medikation:

- Truvada®
- Reyataz/Norvir®
- Seroquel®

Nach Absetzen von Seroquel® und Norvir® geht das Gewicht zurück, die anderen Symptome verschwinden.

Erklärung: Seroquel® wird über CYP 3A4 abgebaut und von Norvir® gehemmt. Seroquel® mit der ART vermeiden.

Todd M. Pulack, M.D., Christopher McCoy. Clinically Significant Adverse Events from a Drug Interaction Between Quetiapine and Atazanavir/Ribavirin in Two Patients. *Pharmacotherapy* 2009;11(1):1386-1391.

**ifi** INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## Neuroleptika: Kombinierbarkeit mit ART

<p><b>Vermeiden</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pimozid (kontraindiziert)</li> <li>■ Quetiapin (viele NW in Praxis)</li> <li>■ Clozapin (unvorhersehbare Spiegelschwankungen, aber nicht mehr kontraindiziert)</li> </ul>	<p><b>Keine CYP-Abbau</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clorpromazin</li> <li>■ Thioridazin</li> </ul>
--	---

**ifi** INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN

## Anstieg Nebenwirkungen der Neuroleptika unter PI-Regime

theoretische Überlegungen:

<p>Konventionelle Neuroleptika</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Flupenthixol ↑</li> <li>■ Fluphenazin ↑</li> <li>■ Haloperidol ↑</li> <li>■ Zuclopenthixol ↑</li> </ul>	<p>atypische Neuroleptika</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aripiprazol ↑</li> <li>■ Paliperidon ↑</li> <li>■ Risperidon ↑</li> </ul>
---	--

Quelle: www.hivclinic.com

## Case report: Risperidon

Risperidon 2 mg + IDV 400/200 mg BID

Nebenwirkungen:

Tremor, Dysphagie, Dysphonie Atemschwierigkeiten

1. Kelly DV, Beique LC, Bowmer MI. Extrapiramidal symptoms with ritonavir/indinavir plus risperidone. *Annals of Pharmacotherapy* 2002;36(5):827-30

## Ausnahme: Olanzapin

- Olanzapin: Abbau über 2D6, 1A2, GT
- Olanzapin 10 mg + Ritonavir 500 mg BID (Gesunde): Olanzapin 53 % ↓
- Olanzapin 15 mg + FPV/r 700/100 mg BID  
Kontrolle: Olanzapin 10 mg  
Olanzapin-Spiegel 32 % ↑ als Kontrolle



Olanzapin-Spiegel erhöhen unter PI

Quelle:  
Pienzak SR, Hon YY, Lawhorn WD, et al. Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22(4):366-70.

Burke DM, Jacobs BS, Colbers A, et al. Effect of fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of single-dose olanzapine in healthy volunteers [abstract P\_10]. 12th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 13-15th, 2011, Miami, USA.

## Internetseiten

[hiv-druginteractions.org](http://hiv-druginteractions.org)  
[hivinsite.ucsf.edu](http://hivinsite.ucsf.edu)  
[hivpharmacology.com](http://hivpharmacology.com)  
[tthivclinic.ca](http://tthivclinic.ca)  
[clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)  
[hiv-wechselwirkungen.de](http://hiv-wechselwirkungen.de)

Bei weiteren Fragen: [meemken@ifi-infektiologie.de](mailto:meemken@ifi-infektiologie.de)