

## der Interaktions-Hotline

### Wechselwirkungen zwischen ART und Antidepressiva

#### Trizyklische Antidepressiva (TCA)

besitzen eine geringe therapeutische Breite, sodass Spiegel schnell den toxischen Bereich erreichen können. Liegen die Spiegel im toxischen Bereich können u.a. kardiale Arrhythmien, anticholinerge Effekte, Sedation und Verwirrtheit auftreten. Da das HI-Virus die Basalganglien angreift und selbst anticholinerg wirkt, sollten Antidepressiva mit weniger stark ausgeprägter anticholinergischer Wirkung bevorzugt werden. Durch eine verlangsamte Darmmotilität könnten theoretisch die ART-Spiegel steigen.

**Wechselwirkungen:** Bei der Kombination mit Proteasehemmern kann es zu erhöhten, evtl. toxischen TCA-Spiegeln kommen, mit NNRTIs zu verminderten TCA-Spiegeln, was sich in einer verminderten Wirksamkeit der TCAs äußert. TCAs werden größtenteils über CYP2D6 abgebaut, das weniger von der ART beeinflusst wird. Einige TCAs wie z.B. Amitriptylin (Saroten<sup>®</sup>), Clomipramin (Anafranil<sup>®</sup>), Imipramin (Tofranil<sup>®</sup>), Trimipramin (Stangyl<sup>®</sup>) werden auch über CYP3A4 abgebaut. Da die ART CYP3A4 beeinflusst, können hier die beschriebenen Wechselwirkungen auftreten. Desipramin (Petylyl<sup>®</sup>), Nortriptylin (Nortilen<sup>®</sup>), Maprotilin (Ludomil<sup>®</sup>), Doxepin (Aponal<sup>®</sup>) werden wahrscheinlich nicht über CYP 3A4 abgebaut.

#### Selektive Serotonin Re-up-take Hemmer (SSRIs)

besitzen eine große therapeutische Breite, sodass Spiegelschwankungen weniger problematisch sind. 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, aber in ihrem Nebenwirkungs- und Wechselwirkungsprofil. Bei den SSRIs werden zu 30% sexuelle Dysfunktionen beschrieben (Citalopram 3%), 20% gastrointestinale Probleme vor allem in der ersten Zeit, Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Hyperprolaktinämie, Hypoglykämie und Manieauslösung.

**Wechselwirkungen:** In der Kombination mit Proteasehemmern kann es zu erhöhten und mit NNRTIs zu erniedrigten SSRI-Spiegeln kommen. Da SSRIs selber auch eine inhibierende Wirkung ausüben können, können zusätzlich erhöhte Proteasehemmer- und NNRTI-Spiegel auftreten. SSRIs werden sehr unterschiedlich über das Cytochromsystem abgebaut, sodass Wechselwirkungen unter den SSRIs nicht zu vereinheitlichen sind.

#### MAO-Hemmer

zeichnen sich weniger durch Interaktionen mit der ART als mit der Nahrung aus. So können tyraminhaltige Lebensmittel wie Käse, Sojabohnenprodukte und Wein eine sog. Tyramin-Reaktion auslösen. Tyramin wird auch über das Enzym MAO abgebaut. Die Hemmung des Abbaus kann bei einigen Patienten bereits zu einem Anstieg des Blutdrucks führen. Aus diesem Grund müssen bei irreversiblen MAO-Hemmern offiziell Diätrichtlinien eingehalten werden.

#### Sonstige Antidepressiva

sind größtenteils CYP3A4 Substrate, deren Spiegel sich unter einem Proteasehemmer-Regime erhöhen und unter einem NNRTI-Regime erniedrigen. Evtl. sollte die Dosis des Antidepressivums unter einer ART angepasst werden.

**Johanniskraut** beeinflusst die ART und kann klinisch relevante Interaktionen mit anderen Arzneimitteln verursachen. Johanniskraut ist ein starker Induktor des Isoenzym CYP3A4 und des P-Glycoproteins. Spiegel der Proteasehemmer und NNRTIs können in den subtherapeutischen Bereich fallen, es besteht das Risiko eines Wirkverlust der ART. Johanniskraut ist auch in pflanzlichen Kombinationspräparaten wie Remifemin plus<sup>®</sup> oder pflanzlichen Schlafmitteln enthalten. Hierauf sollten Patienten aufmerksam gemacht werden.

Tabelle: Übersicht über Interaktionen zwischen ART und den SSRIs bzw. sonstigen Antidepressiva

Medikament	WW mit Proteasehemmern	WW mit NNRTIs	Kommentar
<b>SSRIs</b>			
Citalopram Cipramil® Escitalopram Cipralext®	Studie: Escitalopram 20 QD + RTV 600 (Einzeldosis) bei 18 Gesunden [1]: keine signifikante Interaktion	SSRI ↓ möglich	Citalopram wird über viele Enzyme abgebaut, sodass Interaktionen eher unwahrscheinlich sind [12].
Fluoxetin Fluctin®	Theoretisch: SSRIs ↑, Pls ↑ Berichte über kardiale und neurologische Vorfälle. <u>Fallstudie:</u> Serotonin Syndrom unter ART mit RTV (100-600 BID) und Fluoxetin. Symptome: psychische Veränderungen, Schüttelkrampf, Fieber, Diarrhoe, Erbrechen. Symptome verschwinden nach Absetzen von RTV bzw. Fluoxetin oder Dosisreduktion: Fluoxetin bis 50 %, RTV 100 BID [2,3].	EFV: Keine Interaktion  NVP ↑ möglich	Wahrscheinlich größeres Interaktionspotential. Lange Halbwertszeit: 4 Tage. Auf Toxizitäten achten.
Fluvoxamin Fevarin®	Theoretisch: Pls ↑	NVP ↑	Auf PI/ NNRTI-Toxizitäten achten.
Paroxetin Seroxat®	<u>Studie:</u> Paroxetin 20 QD + FPV/r 700/100 BID über 10 Tage bei Gesunden [4]: Paroxetin: AUC ↓ 58%	EFV: Keine Interaktion	Mechanismus unklar. Mit Pls auf Paroxetin Wirksamkeit achten und evtl. Paroxetin Dosis erhöhen.
Sertralin Zoloff®	theoretisch: SSRIs ↑	Sertralin ↓ 39%	Wahrscheinlich geringes Interaktionspotential [12].
Bupropion Zyban®	Theoretisch: Bupropion ↑ <u>Fallstudie:</u> keine Krampfanfällen unter Bupropion 150-300 QD + NLF, EFV oder RTV 100 bei 11 HIV+ Patienten über 8 Monate [5].	EFV: in vitro Bupropion ↑ NVP: geringer Bupropion ↑	Auf Bupropion-Toxizität achten.
Johanniskraut Jarsin®	IDV/r: AUC 57% ↓, CYP3A4 Substrate ↓ [6]	NVP 35% ↓ [7]	<b>Kontraindikation</b> mit Pls und NNRTIs.
Mirtazapin, Remeron®	Mirtazapin ↑ Bei RTV Gabe auf plötzlich auftretende Schläfrigkeit achten.	Mirtazapin ↓	Bei Pls/RTV auf Mirtazapin-Toxizität achten und ggf. die Dosis senken.
Trazodon Thombran®	theoretisch: Trazodon ↑ Studie: Trazodon 50 + RTV 4 x 200 bei 10 Gesunden Trazodon: Cmax: 34% ↑, T ½: 122% ↑, CL 52% ↓ Bericht über Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel, Hypertonie, Ohnmacht [8,9]	Trazodon ↓	Bei Pls/RTV auf Trazodon-Toxizität achten.
Venlafaxin, Trevilor®	theoretisch: Venlafaxin ↑, Pls ↑ <u>Studie:</u> IDV AUC 28% ↓, Cmax 36% ↓, Venlafaxin Spiegel unverändert [10]	theoretisch: Venlafaxin ↓	Widersprüchliche Daten.

Stand November 2005

Literatur:

- Gutierrez MM, Rosenberg J, Abramowitz W. An evaluation of the potential for pharmacokinetic interaction between escitalopram and cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. Clin Ther 2003;25:1200-10.
- Bellibas SE. Ritonavir-fluoxetine interaction. Antimicrob Agents Chemother 2000;43:1815.
- DeSilva KE, LeFlore DB, Marston BJ et al. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. AIDS 2001;15:1281-5.
- 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.
- 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.
- Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D et al. Indinavir concentrations and St. John's wort. Lancet 2000;355:547-8.
- de Maat MMR, Hoetelmans RMW, Mathot RAA et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. AIDS 2001;15:420-1.
- Zalma A, von Moltke LL, Granda BW. In vitro metabolism of trazodone by CYP3A: inhibition by ketoconazole and human immunodeficiency viral protease inhibitors. Biol Psychiatry 2000;47:655-61.
- 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.
- Levin GM, Nelson LA, DeVane CL, Preston SL. A pharmacokinetic drug-drug interaction study of venlafaxine and indinavir. Psychopharmacol Bull 2001;35:62-71.
- Tseng A. Interaktionstabelle des General Hospitals von Toronto [www.tthivclinic.com](http://www.tthivclinic.com)
- Spina E, Scordo MG, D'Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. Fundam Clin Pharmacol. 2003 Oct;17(5):517-38.
- Fachinformationen

Die Interaktions-Hotline wird unterstützt von

