

Therapieresistente psychose door interactie tussen ritonavir en olanzapine

TH. VAN OEFFELT, E.J.D. PRINSEN

SAMENVATTING Patiënten met schizofrenie raken 8 keer vaker dan gemiddeld besmet met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Hoewel er gegevens uit in-vitrostudies zijn over de interactie tussen antipsychotica en antiretrovirale middelen, zijn gevalbeschrijvingen van in-vivogebruk schaars. We zagen een 35-jarige patiënt met schizofrenie, polydruggebruik en hiv-infectie, die werd opgenomen wegens een therapieresistente psychose. Een relevante interactie tussen het antiretrovirale middel ritonavir en het antipsychoticum olanzapine bleek hiervan de oorzaak. Voor zover ons bekend is dit de eerste beschrijving in de literatuur van een klinisch relevante interactie. We geven een literatuuroverzicht van dit type interacties.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)4, 309-313

TREFWOORDEN antipsychotica, antiretrovirale middelen, interactie, psychose, schizofrenie



De incidentie van hiv bij patiënten met schizofrenie ligt ongeveer 8 keer hoger dan in de algemene populatie (Hill & Lee 2013). In de behandeling van hiv worden vaak meerdere antiretrovirale middelen gebruikt. Deze combinatietherapie wordt *highly active antiretroviral therapy* (HAART) genoemd. Er zijn vele mogelijke interacties tussen antipsychotica en antiretrovirale middelen. De medicamenteuze behandeling van schizofrenie bij patiënten met hiv vraagt daarom aandacht van de voorschrijvend psychiater. We illustreren dit aan de hand van een casus en geven vervolgens een overzicht van de literatuur.

GEVALSBSCHRIJVING

Patiënt A, een 35-jarige man met een psychiatrische voorgeschiedenis van schizofrenie van het paranoïde type, misbruik van amfetamines, cannabis, alcohol en nicotine, werd opgenomen wegens een therapieresistente psychotische episode. De lichamelijke voorgeschiedenis vermeldde een hiv-infectie die goed onder controle was ten tijde van de opname, ondanks op dat moment gebrekkige therapietrouw van zijn HAART. Kort voor opname was een somatisch onderzoek gedaan in het kader van deze infectie, inclusief een MRI van de hersenen en een elektro-encefalogram (eeg), dat geen afwijkingen liet zien. De diagnose schizofrenie was al gesteld voordat de hiv-infectie was opgetreden. De medicatie bij opname staat in **TABEL 1**.

Het lukte patiënt abtinent te blijven van genotsmiddelen zonder verandering in psychotische klachten. In eerste instantie werd de olanzapine stapsgewijs verhoogd tot 40 mg/dag. Ondanks deze verhoging was er na 6 weken geen verbetering van de psychotische klachten. Vanwege de theoretische interactie tussen ritonavir en olanzapine werd van de laatste een serumspiegel bepaald. Deze bedroeg 26 µg/l (laagnormaal, referentiewaarden lab: 20-75 µg/l).

Olanzapine werd vervolgens stapsgewijs verhoogd tot 80 mg waarna de positieve symptomen van schizofrenie volledig verdwenen. De serumspiegel olanzapine bedroeg op dat moment 77 µg/l. Patiënt kreeg geen metabool syndroom of extrapiramidale symptomen en meldde geen bijwerkingen.

DISCUSSIE

Antiretrovirale medicatie en cytochromeale enzymen

Er zijn vier klassen antiretrovirale middelen. De invloed van deze middelen op cytochromaal metabolisme verschilt per klasse en soms binnen de klasse. Daarnaast worden veel middelen samen gebruikt, waardoor er combinaties van effecten mogelijk zijn (Gallego e.a. 2012). Een uitgebreid overzicht is onder andere te vinden op de web-

site van de *Liverpool HIV Pharmacology Group* (www.hiv-druginteractions.org) en staat samengevat in **TABEL 2**.

Literatuuroverzicht

We doorzochten PubMed naar Engelstalige en Nederlandstalige artikelen over de interactie tussen antipsychotica en antiretrovirale medicatie. We beperkten ons tot de middelen die op de Nederlandse en Belgische markt verkrijgbaar zijn. Hiervoor gebruikten we de MeSH-termen ‘antipsychotic agents’ OR ‘neuroleptic agents’ OR ‘antiretroviral agent’ OR ‘highly active antiretroviral therapy’ gecombineerd met de zoekopdracht ‘ariprazole’ OR ‘bromperidol’ OR ‘chlorprothixene’ OR ‘clozapine’ OR ‘droperidol’ OR ‘flufenazine’ OR ‘flupentixol’ OR ‘fluspirilene’ OR ‘haloperidol’ OR ‘lurasidon’ OR ‘olanzapine’ OR ‘paliperidon’ OR ‘penfluridol’ OR ‘perphenazine’ OR ‘periciazine’ OR ‘pimozide’ OR ‘pipamperon’ OR ‘quetiapine’ OR ‘risperidone’ OR ‘sertindole’ OR ‘tiapride’ OR ‘zuclopenthixol’.

Na selectie van de 62 gevonden artikelen op basis van abstracts bleven 21 artikelen over waarvan we de volledige tekst opvroegen. Het betrof 4 reviews, 9 gevalbeschrijvingen en 5 *case-series*. Drie artikelen waren niet relevant voor de zoekvraag. De antipsychotica waarvan gegevens beschikbaar zijn, vatten we in het navolgende samen.

OLANZAPINE

Olanzapine wordt voornamelijk afgebroken via CYP1A2 en UDP-glucuronosyltransferase. Ritonavir heeft een induceerend effect op beide enzymen, naast een remmend effect op CYP3A4. In een studie met 14 vrijwilligers uit de algemene bevolking liet de combinatie van ritonavir en olanzapine een daling zien met 40% van de maximale olanzapineserumspiegel en met 50% van de halfwaardetijd ($t_{1/2}$) (Penzak e.a. 2002). Een andere studie met 24 vrijwilligers uit de algemene bevolking vergeleek de farmacokinetiek van olanzapine 10 mg met olanzapine 15 mg samen met fosamprenavir/ritonavir. Deze antiretrovirale middelen

AUTEURS

THIJS VAN OEFFELT, ten tijde van het schrijven: arts in opleiding tot psychiater, Reinier van Arkel, Den Bosch; thans: psychiater, Altrecht, Utrecht.

ELNATHAN PRINSEN, psychiater, IHT-team Dimence Deventer; tevens: lid commissie Wet en Regelgeving Nvvp, en lid Landelijk platform IHT.

CORRESPONDENTIEADRES

T. van Oeffelt, Altrecht, Postbus 85,314, 3508 AH, Utrecht.
E-mail: t.van.oeffelt@altrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 30-9-2015.

gaven 32% afname van de maximale olanzapineserumspiegel en 30% reductie van de $t_{1/2}$ (Jacobs e.a. 2014).

CLOZAPINE

Er zijn 8 casussen beschreven van hiv-positieve patiënten met schizofrenie die werden behandeld met clozapine. Zowel Lera en Zirulnik (1999) als Nejad e.a. (2009) noteren dat door de frequente protocollaire serumbevestigingen van clozapine er in geen enkel geval toxische serumspiegels werden gezien. Ook waren er geen patiënten die door de comediatie geen therapeutische clozapinespiegel konden bereiken.

QUETIAPINE

Quetiapine wordt voornamelijk afgebroken door CYP3A4. Pollack e.a. (2009) beschreven 2 patiënten die een quetiapine-intoxicatie opliepen tijdens gebruik van ritonavir en atazanavir. De twee laatstgenoemde zijn sterke remmers van CYP3A4. In een andere casusbeschrijving wordt een patiënt beschreven die ritonavir, atazanavir, lamivudine en tenofovir gebruikte en een auto-intoxicatie pleegde met quetiapine. Tijdens de opname werden serumspiegels van quetiapine bepaald die een zeer sterk verhoogde $t_{1/2}$ van quetiapine lieten zien, die volgens de auteurs toe te schrijven is aan HAART (Hantson e.a. 2010).

RISPERIDON

Risperidon wordt voornamelijk afgebroken door CYP2D6 en in mindere mate door CYP3A4. Jover e.a. (2002) beschreven een patiënt die in coma raakte na gebruik van gecombineerd risperidon en HAART (ritonavir, indinavir, zidovudine, didanosine) bij eerste manische psychose. Ritonavir en indinavir zijn sterke CYP3A4-remmers. Hoewel in de studie geen serumspiegels van risperidon werden bepaald, was

TABEL 1 Medicatie die patiënt A gebruikte bij opname

Multivitaminenpreparaat (Dagravit) 30 x 1 dd1
Pantoprazol 20 mg 1 dd1
Colecalciferol 400 IE 2 dd
Calciumcarbonaat/colecalciferol 500 mg/440 IE 1 dd1
Lorazepam 2,5 mg 3 dd1
Olanzapine smelttablet 15 mg 1 dd1
Ritonavir 100 mg 1 dd1
Atazanavir 150 mg 1 dd2
Lamivudine 150 mg/zidovudine 300 mg 2 dd1

TABEL 2 Antiretrovirale middelen en hun effect op cytochrooma metabolisme

Klasse	Stofnaam	Cytochrooma effect
nucleoside/nucleotide-reversetranscriptase-remmers (NRTI's)	abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zidovudine, didanosine	renaal geklaard
	non-nucleoside-reversetranscriptase-remmers (NNRTI's)	delavirdine (in Nederland nog niet geregistreerd)
efavirenz		CYP3A4 ↑ / ↓ CYP2C9, CYP2C19 ↓
etravirine		CYP3A4 ↑ CYP2C9, CYP2C19 ↓
proteaseremmers (PI's)	nevirapine	CYP3A4, CYP2B6 ↓
	atazanavir	CYP3A4, CYP2B6, UDP-glucuronyltransferase ↓
	darunavir	CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ↑ CYP3A4, CYP2D6 ↓
	fosamprenavir	CYP3A4 ↑ / ↓
	indinavir	CYP3A4 ↓
	lopinavir	CYP3A ↓
	nelfinavir	CYP3A ↓
	ritonavir	CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP1A2, UDP-glucuronyltransferase ↑ CYP3A4, CYP2D6 ↓
	saquinavir	Onbekend
	tipranavir	CYP3A ↑ / ↓ CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6 ↓
fusieremmer	enfuvirtide	-
integraseremmer	dolutegravir	-
	elvitegravir	CYP2C9, UDP-glucuronyltransferase ↑
	raltegravir	-

↑ = inductie. ↓ = inhibitie. - = geen effect.

het feit dat het coma optrad binnen 24 uur na toediening van 3 mg risperidon volgens de auteurs toe te schrijven aan een interactie tussen het antipsychoticum en HAART. Een andere gevalbeschrijving maakte melding van het optreden van zeer forse extrapiramidale bijwerkingen na het starten van ritonavir en indinavir bij gelijktijdig gebruik van risperidon 3 mg (Kelly e.a. 2002). Lee e.a. (2000) beschreven een geval van het maligne antipsychoticasyndroom bij een patiënt die risperidon 2 mg gebruikte voor een psychose waaraan ritonavir en indinavir werden toegevoegd.

ARIPIPRAZOL

Aripiprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 en CYP3A4. Aung e.a. (2010) beschrijven een patiënt die met darunavir en ritonavir werd behandeld en daarnaast duloxetine en

aripiprazol kreeg voorgeschreven voor een unipolaire depressie. De eerste drie remmen CYP2D6, de eerste twee CYP3A4. Bij een dosering van aripiprazol 50 mg werd in deze casus een serumspiegel teruggevonden van 1100 ng/ml (therapeutische waarden 100-200 ng/ml), die volgens de auteurs ten minste deels toe te schrijven was aan de antiretrovirale medicatie.

Epicrise

Gevalsbeschrijvingen zoals die in de literatuur gevonden worden, kunnen onderhevig zijn aan selectiebias waarbij gevallen waarbij interacties uitblijven niet gepubliceerd worden en een vertekend beeld ontstaat. Daar kan tegen ingebracht worden dat het aantal case-reports met antiretrovirale middelen en niet-psychofarmaca zeer groot is (Maat e.a. 2003). De gevonden serumspiegel bij onze pati-

ent is duidelijk lager dan op basis van de dosis verwacht zou worden gezien de lineaire kinetiek (Callaghan e.a. 1999). Er zijn meerdere mechanismen voorstelbaar voor deze uitslag. Gebrekkige therapietrouw kan een oorzaak zijn van het uitblijven van respons (Hill & Lee 2013). Daarnaast is de serumspiegel lager bij rokers (Penzak e.a. 2006). Cytochroomaal polymorfisme van CYP1A2 en deels CYP2D6 beïnvloedt het metabolisme van olanzapine. Daarnaast verlaagt ritonavir, zoals beschreven, de olanzapine-spiegel.

Een gebrek aan therapietrouw was niet waarschijnlijk bij onze patiënt vanwege de inname onder toezicht. Het effect van roken kan niet worden uitgesloten, maar is in vergelijking met het effect van ritonavir veel kleiner (Penzak e.a. 2006). Afwijkend cytochroomaal polymorfisme van CYP2D6 werd uitgesloten door farmacogenetisch onderzoek. Het onderzoek naar de effecten van CYP1A2-polymorfisme is beperkt in omvang, de resultaten zijn niet eenduidig en wordt om die reden afgeraden (Looman & Mulder 2013). De score op de *Drug Interaction Probability Scale* (DIPS) toont een 'waarschijnlijke interactie' (Horn e.a. 2007). DIPS kent vier klassen voor de sterkte van een causale relatie tussen geneesmiddeleninteracties: zeer onwaarschijnlijk, onwaarschijnlijk, waarschijnlijk, zeer waarschijnlijk. Het feit dat HAART om evidente redenen niet gestaakt kon worden en daarmee de relatie kracht bijgezet kon worden, maakt dat de score 'zeer waarschijnlijke interactie' niet kon worden gegeven.

LITERATUUR

- Aung GL, O'Brien JG, Tien PG, Kawamoto LS. Increased aripiprazole concentrations in an HIV-positive male concurrently taking duloxetine, darunavir, and ritonavir. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1850-4.
- Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamics profile. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 177-93.
- Gallego L, Barreiro P, López-Ibor JJ. Psychopharmacological treatments in HIV patients under antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2012; 14: 101-11.
- Hantson P, Di Fazio V, Wallemacq P. Toxicokinetic interaction between quetiapine and antiretroviral therapy following quetiapine overdose. *Drug Metab Lett* 2010; 4: 7-8.
- Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics. *Ann Pharmacother*. 2013; 47: 75-89.
- Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 674-80.
- Jacobs BS, Colbers AP, Velthoven-Graafland K, Schouwenberg BJ, Burger DM. Effect of fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of single-dose olanzapine in healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 173-7.
- Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, Merino J. Reversible coma caused by risperidone-ritonavir interaction. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 251-3.
- Kelly DV, Béique LC, Bowmer MI. Extrapyramidal symptoms with ritonavir/indinavir plus risperidone. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 827-30.
- Lee SI, Klesmer J, Hirsch BE. Neuroleptic malignant syndrome associated with use of risperidone, ritonavir, and indinavir: a case report. *Psychosomatics* 2000; 41: 453-4.
- Lera G, Zirulnik J. Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 1999; 14: 128-31.
- Looman N, Mulder H. Genotyperen van CYP1A2 in de psychiatrie: do or don't? *Psyfar* 2013; juni (2): 55-8.

Om deze reden stellen we vast dat de therapieresistentie kan worden verklaard door het farmacokinetische effect van ritonavir op olanzapine. Wanneer een patiënt met hiv voor een psychose behandeld wordt met een antipsychoticum en tegelijkertijd HAART gebruikt, moet bij het uitblijven van een respons naast de eerder genoemde factoren ook aan een klinisch relevante interactie gedacht worden. Het bepalen van serumspiegels kan de clinicus in dat geval helpen.

CONCLUSIE

Bij het voorschrijven van antipsychotica aan patiënten met een hiv-infectie en schizofrenie moet stilgestaan worden bij de mogelijke interacties tussen de verschillende groepen farmaca. Meestal veroorzaken antiretrovirale middelen een hogere serumspiegel van antipsychotica. In onze casus komt echter naar voren dat het middel ritonavir de serumspiegel van olanzapine drastisch kan verlagen. Het onderliggende mechanisme is waarschijnlijk inductie van CYP3A4 en/of verhoging van de activiteit van het enzym UDP-glucuronosyltransferase.

Bij patiënten met een hiv-infectie en schizofrenie moet daarom naast de gebruikelijke reden voor het uitblijven van een respons op antipsychotica gedacht worden aan interacties tussen de verschillende farmaca. Bij het uitblijven van respons moeten serumspiegels bepaald worden.

- Maat MM de, Ekhart GC, Huitema AD, Koks CH, Mulder JW, Beijnen JH. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 223-82.
- Nejad SH, Gandhi RT, Freudenreich O. Clozapine use in HIV-infected schizophrenia patients: a case-based discussion and review. *Psychosomatics* 2009; 50: 626-32.
- Penzak SR, Hon YY, Lawhorn WD, Shirley KL, Spratlin V, Jann MW. Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 366-70.
- Pollack TM, McCoy C, Stead W. Clinically significant adverse events from a drug interaction between quetiapine and atazanavir-ritonavir in two patients. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 1386-91.

SUMMARY

Treatment-resistant psychosis due to interaction between ritonavir and olanzapine: case report and literature review

TH. VAN OEFFELT, E.J.D. PRINSEN

Patients with schizophrenia are eight times more likely than healthy individuals to become infected with the human immunodeficiency virus (HIV). Although in vitro studies provide some data on the interaction between antipsychotics and retroviral agents, there is a lack of in vitro data on this subject. We describe the case of a 35-year-old patient who suffered from schizophrenia, polydrug abuse and an HIV infection and who also had treatment-resistant psychosis. An interaction between the antiretroviral drug ritonavir and the antipsychotic olanzapine turned out to be the cause of the treatment resistance. As far as we know, this is the first report of such a clinically relevant interaction. We present a review of the current literature on this type of interaction.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)4, 309-313

KEY WORDS antipsychotics, antiretrovirals, interaction, psychosis, schizophrenia