

# NEPTUNE

Interaktionen von "Clubdrogen" mit  
HIV- Medikamenten

SuPraT - Suchtfragen in Praxis und Theorie e.V.

Diese Veröffentlichung der Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE) ist durch ein Copyright geschützt. Die Reproduktion der NEPTUNE-Handlungsempfehlungen ist autorisiert, die zur Verfügung gestellten Quellen sind genehmigt.

© 2015 NEPTUNE (Novel Psychoactive Treatment UK Network) 2015

Club Drug Clinic/CAPS  
Central and North West London NHS Foundation Trust (CNWL)  
69 Warwick Road  
Earls Court  
SW5 9HB

<http://www.Neptune-clinical-guidance.com>  
<http://www.Neptune-clinical-guidance.co.uk>

Die Handlungsempfehlungen basieren auf einer Kombination aus einem Konsens aus der überprüften Literatur und Expertenmeinungen und umfassen Informationen, die bis zum 15. März 2015 zur Verfügung standen. Wir übernehmen keine Verantwortung oder Haftung für jegliche Folgen, die aus der Anwendung der Informationen, die in diesem Dokument enthalten sind, entstehen.

Zur Zitierung dieses Dokuments wird Folgendes empfohlen:

Abdulrahim D; Bowden-Jones O, on behalf of the NEPTUNE Expert Group. *Guidance on the Management of Acute and Chronic Harms of Club Drugs and Novel Psychoactive Substances*. Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE). London, 2015.

NEPTUNE wird von der Health Foundation finanziert, einer unabhängigen Hilfsorganisation, die zur Verbesserung der Qualität des Gesundheitswesens im Vereinigten Königreich tätig ist.

Diese deutsche Übersetzung und Adaption des Originaltexts wurde mit freundlicher Genehmigung der NEPTUNE-Gruppe erstellt.

SuPraT übernimmt keine Haftung und Garantie für die Richtigkeit von Originaltext und Übersetzung.

Für nähere Informationen zur deutschen Fassung sowie zum Erwerb einer Printversion dieses Dokuments (im Rahmen einer Schutzgebühr) kontaktieren Sie:

SuPraT – Suchtfragen in Praxis und Theorie e.V.

Linsenstraße 2 in 99974 Mühlhausen/ Germany

[www.suprat.de](http://www.suprat.de)

Editorial production and page design by Ralph Footring Ltd, <http://www.footring.co.uk>  
Produktion und Design der deutschen Übersetzung von SuPraT - <http://www.suprat.de>

## Anhang | Interaktionen von “Clubdrogen” mit HIV-Medikamenten

Wegen Problemen, die sich auf die Einhaltung, genauso wie auf ernstzunehmende Drogeninteraktionen beziehen, gibt es Bedenken über die Auswirkungen von Drogen, die von HIV-positiven Individuen auf antiretrovirale Medikamente gebraucht werden (Tabelle A1).<sup>1,2</sup> Es sind Fallstudien zu schweren, von Drogeninteraktionen<sup>3</sup> verursachten Problemen und sogar zu Todesfällen<sup>4</sup> veröffentlicht worden. Studien haben auch die immunsuppressiven Effekte von Substanzen gezeigt.<sup>5-7</sup> Ein gelegentlicher Drogengebrauch wurde immer wieder mit niedrigeren Einhaltungsraten von HIV-Medikamenten in Verbindung gesetzt,<sup>8,9</sup> mit besonders niedrigen Niveaus unter Mehrfachdrogengebrauchern.<sup>10</sup> Es gibt auch einige Evidenzen zu einer dosisabhängigen Beziehung zwischen dem Gebrauch bestimmter Drogen und der Einhaltung von Medikamenten, die andeuten, dass ein schwerer oder exzessiver Konsum eventuell einen besonders nachteiligen Effekt auf die Medikamenteneinhaltung hat,<sup>11</sup> obwohl dies noch weiter untersucht werden muss.

Ein wichtiges Anliegen ist die Interaktion von GHB/GBL mit antiretrovirale Medikamenten für HIV-positive Patienten.<sup>1</sup> Romanelli et al. sagen, dass HIV-positive Patienten, die GHB/GBL konsumieren, über die potentiellen Gefahren einer Drogeninteraktion mit Proteasehemmern (insbesondere Ritonavir) gewarnt werden müssen. Dies beruht darauf, dass der Abbau von GHB teilweise durch die systemische Oxidation und teilweise durch den First-Pass-Stoffwechsel über das CYP450-System gemittelt wird. In dem von Romanelli et al. beschriebenen Fallbericht könnte die Inhibition des CYP450-Systems durch Ritonavir eventuell die übertriebenen Reaktionen des Patienten auf GHB erklären. Es illustriert die potentiell negativen Effekte, die gesehen werden können, wenn Clubdrogen wie MDMA und GHB, zusammen mit antiretrovirale Mitteln eingenommen werden, insbesondere Proteasehemmer mit CYP450 hemmenden Eigenschaften<sup>2</sup> und möglicherweise Efavirenz.<sup>1</sup>

Es wurde auch angedeutet, dass GHB/GBL von HIV-positiven Patienten mit prädisponierenden Anfallsleiden oder mit opportunistischen Infektionen, die vielleicht die Schwelle zu Anfällen (z.B. Toxoplasmose, Kryptokokkenmeningitis) herabsetzen, mit Vorsicht eingenommen wird, da GHB/GBL eventuell anfallsähnliche Aktivitäten herbeiführt. Ein Gebrauch von GHB/GBL könnte auch eine schwere Übelkeit, Erbrechen und eine Reizung des Magen-Darm-Trakts hervorrufen, die dann die Aufnahme von antiretrovirale Medikamenten negativ beeinflussen könnte.<sup>2</sup> Es gibt auch Bedenken über die Einhaltung von HIV-Medikamenten während einer Intoxikation, besonders während eines prolongierten, exzessiven Konsums.<sup>2</sup>

Der Konsum von Ketamin wirft zwei allgemeine Probleme bei der Einhaltung antiretrovirale Regimen auf und die kardiovaskulären Effekte der Droge könnten unter Patienten mit zugrunde liegenden Herzerkrankungen oder Gerinnungsanomalien schädlich sein. Als Substrat des CYP450-Systems (besonders 3A4 und 2B6) könnte Ketamin mit bestimmten antiretrovirale Medikamenten interagieren, insbesondere mit Proteasehemmern und ihren Boostern (Ritonavir und Cobicistat), da sie durch die hemmenden Eigenschaften von CYP3A4 und CYP2B6 charakterisiert werden.<sup>2</sup> Andererseits sind Nicht-Nukleosid-

Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTIs), wie Efavirenz und Nevirapin, Induktoren von CYP3A4 und 2B6 und führen zu abnehmenden Ketamineffekten. Dies könnte dazu führen, dass Individuen Ketamin intravenös gebrauchen, um den First-Pass Stoffwechsel zu umgehen und die erwünschten Effekte zu erzielen.

## Referenzen

- 1 Antoniou T, Alice Lin-in Tseng A. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002;36:1598–613.
- 2 Romanelli F, Smith KM, Pomeroy C. Use of club drugs by HIV-seropositive and HIV-seronegative gay and bisexual men. *Topics HIV Med.* 2003;11(1):25–32.
- 3 Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med.* 1999;159:2221–4.
- 4 Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet.* 1998;352:1751–2.
- 5 Connor TJ. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): a stressor on the immunesystem. *Immunology* 2004;111(4):357–67.
- 6 Pacifici R, Zuccaro P, Farre M, et al. Effects of repeated doses of MDMA ('ecstasy') on cell-mediated immune response in humans. *Life Sci.* 2001;69:2931–41.
- 7 Pacifici R, Zuccaro P, Hernandez LC, et al. Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine alone and in combination with ethanol on the immune system in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296:207–15.
- 8 Halkitis PN, Kutnick AH, Slater S. The social realities of adherence to protease inhibitor regimens: substance use, health care and psychological states. *J Health Psychol.* 2005;10:545–58.
- 9 Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS.* 1999;13:1099–107.
- 10 Peretti-Watel P, Spire B, Lert F, Obadia Y, VESPA Group. Drug use patterns and adherence to treatment among HIV-positive patients: Evidence from a large sample of French outpatients. *Drug Alcohol Depend.* 2006;82(suppl 1):S71–9.
- 11 Braithwaite RS, McGinnis KA, Conigliaro J, et al. A temporal and dose-response association between alcohol consumption and medication adherence among veterans in care. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:1190–7.

**Tabelle A 1.1 Potential für Drogen-Drogen-Wechselwirkungen (DDIs) zwischen den am häufigsten angewendeten antiretroviralen (ARV) und Clubdrogen- / psychoaktiven Substanzen (CD/PS)**

Antiretrovirale Arznei	GHB/GBL	Ketamin und Methoxetamin	Distickstoffmonoxid	Methamphetamine	Mephedron	MDMA
CD/PS Stoffwechse	First-Pass-Stoffwechsel durch CYP2D6 und CYP3A4; Oxidation von Bernsteinsäure	First-Pass-Stoffwechsel durch CYP3A4 (hauptsächlich), CYP2D6 (untergeordnet) und CYP2C9 (untergeordnet)	Distickstoffmonoxid (N2O) wird in menschlichem Gewebe nicht metabolisiert, wird aber von den Darmbakterien von Ratten und Menschen reaktiv zu molekularem Stickstoff (N2) metabolisiert. Deshalb ist das Potential für DDI mit ARVs sehr gering.	First-Pass-Stoffwechsel durch CYP2D6	Potenitelle Involvierung von CYP2D6 und CYP3A4 beim First-Pass-Stoffwechsel von Mephedron; Involvierung der UDP Glucuronyltransferase als Ausscheidungspfad	First-Pass-Stoffwechsel durch CYP2D6 und CYP3A4 (untergeordnet)
Efavirenz	Potentieller DDI-Mechanismus	Efavirenz könnte die systemische Exposition von Ketamin durch eine Induktion von CYP3A4 und CYP2B6 reduzieren (kann aber auch CYP2C9 hemmen und zu leichten Anstiegen des Ketamins führen)	Unwahrscheinlich, dass es mit ARVs interagiert	Keine	Efavirenz könnte die systemische Exposition von Mephedron durch die Induktion von CYP3A4 und der UDP-Glucuronyltransferase reduzieren	Keine oder sehr schwache Reduktion bei der systemischen Exposition von MDMA durch die Induktion von CYP3A4
Hypothetische DDI-Folgen	Reduzierte Effekte von GBL/GHB	Abgenommene Ketamineffekte		Keine	Verringerte Effekte von Mephedron	Geringfügige Reduktion der MDMA-Effekte
Anmerkungen	Unwahrscheinlichkeit einer Signifikanz	Potential dafür, dass Ketamin weniger effektiv ist und dafür, dass Individuen es injizieren, um die Effekte zu steigern und den First-Pass-Stoffwechsel zu umgehen		Unwahrscheinlich dass es interagiert	Geringfügige Reduktion der MDMA-Effekte	Unwahrscheinlichkeit für eine Signifikanz

Antiretrovirale Arznei	GHB/GBL	Ketamin und Methoxetamin	Distickstoffmonoxid	Methamphetamin	Mephedron	MDMA
Neviparin	<p>Potentieller DDI-Mechanismus</p> <p>Neviparin könnte die systemische GHB-Exposition durch die Induktion von CYP3A4 reduzieren</p>	<p>Neviparin könnte die systemische Exposition von Ketamin durch eine Induktion von CYP3A4 und CYP2C9 reduzieren</p>		Keine	<p>Neviparin könnte die systemische Exposition von Mephedron durch die Induktion von CYP3A4 und der UDP-Glucuronyltransferase reduzieren</p>	Keine oder sehr schwache Reduktion bei der systemischen Exposition von MDMA durch die Induktion von CYP3A4
	<p>Hypothetische DDI-Folgen</p> <p>Reduzierte Effekte von GBL/GHB</p>	<p>Reduzierte Ketamineffekte</p>		Keine	<p>Verringerte Effekte von Mephedron</p>	<p>Potentiell geringfügige Reduktionen der Effekte von MDMA</p>
	<p>Anmerkungen</p> <p>Unwahrscheinlichkeit einer Signifikanz</p>	<p>Potential dafür, dass Ketamin weniger effektiv ist und dafür, dass Individuen es injizieren, um die Effekte zu steigern und den First-Pass-Stoffwechsel zu umgehen</p>		<p>Unwahrscheinlichkeit einer Interaktion</p>	<p>Potential dafür, dass Mephedron weniger effektiv ist und dafür, dass Individuen es injizieren, um die Effekte zu steigern und den First-Pass-Stoffwechsel zu umgehen</p>	<p>Unwahrscheinlichkeit für eine Signifikanz</p>
Etravirin	<p>Potentieller DDI-Mechanismus</p> <p>Etravirin könnte die systemische GHB-Exposition durch die Induktion von CYP3A4 reduzieren</p>	<p>Etravirin könnte die systemische Exposition von Ketamin durch die Induktion von CYP3A4 und CYP2B6 reduzieren (könnte aber auch CYP2C9 hemmen und zu einer leichten Zunahme von Ketamin führen)</p>		Keine	<p>Etravirin könnte die systemische Exposition von Mephedron durch die Induktion von CYP3A4 und der UDP-Glucuronyltransferase reduzieren</p>	Keine oder sehr schwache Reduktion bei der systemischen Exposition von MDMA durch die Induktion von CYP3A4
	<p>Hypothetische DDI-Folgen</p> <p>Reduzierte Effekte von GBL/GHB</p>	<p>Potentiell reduzierter Effekt von Ketamin (wahrscheinlich nicht so groß wie bei Efavirenz und Neviparin)</p>		Keine	<p>Reduzierte Effekte von Mephedron</p>	<p>Potentiell geringfügige Reduktion der Effekte von MDMA</p>

Antiretrovirale Arznei	GHB/GBL	Ketamin und Methoxetamin	Distickstoffmonoxid	Methamphetamin	Mephedron	MDMA
Anmerkungen	Unwahrscheinlichkeit einer Signifikanz	Potential dafür, dass Ketamin weniger effektiv ist und dafür, dass Individuen es injizieren, um die Effekte zu steigern und den First-Pass-Stoffwechsel zu umgehen – die Auswirkungen auf die CYP2C9-Inhibition vs. die CYP3A4-Induktion ist unbekannt	Unwahrscheinlichkeit für eine Interaktion	Potential dafür, dass Mephedron weniger effektiv ist und dafür, dass Individuen es injizieren, um die Effekte zu steigern und den First-Pass-Stoffwechsel zu umgehen	Unwahrscheinlichkeit für eine Signifikanz	
Atazanavir/Ritonavir	Inhibition von CYP3A4 durch Atazanavir und Ritonavir könnte zu Anstiegen bei der GBL/GBH-Exposition führen, besonders bei langsamen Metabolisatoren von CYP2D6, da wo alternative Stoffwechselwege (z.B. CYP3A4) genutzt werden könnten		Atazanavir und niedrigdosiertes Ritonavir beeinträchtigen den Stoffwechsel von CYP2D6 eher nicht. Da CYP2D6 allerdings ein langsamer Metabolisierer ist, könnten alternative Stoffwechselwege genutzt werden (z.B. CYP3A4) und deren Aktivität wird durch Atazanavir und Ritonavir gehemmt	Inhibition von CYP3A4 durch Atazanavir und besonders durch Ritonavir könnte zu einer gesteigerten Exposition von Mephedron führen; die Rolle der Induktion von Ritonavir auf die UDP-Glucuronyltransferase (Mephedron-Metabolit-Glucuronidierung) bleibt unklar; diese bleibt durch die Inhibition von Atazanavir dieses Stoffwechselpfades ausgeglichen	Inhibition von CYP3A4 durch Atazanavir und besonders durch Ritonavir könnte zu Anstiegen bei der Exposition zu MDMA führen, besonders bei langsamen Metabolisatoren von CYP2D6, da wo alternative Stoffwechselwege (z.B. CYP3A4) genutzt werden könnten	
Hypothetische DDI-Folgen	Gestiegene systemische Exposition und Toxizität von CD/PS	Gestiegene systemische Exposition und Toxizität von CD/PS	Potentiell gestiegene, systemische Exposition und Toxizität der CD/PS bei den langsameren CYP2D6-Metabolisierern	Potentiell gestiegene, systemische Exposition und Toxizität von CD/PS	Potentiell gestiegene, systemische Exposition und Toxizität der CD/PS	



Antiretrovirale Arznei	GHB/GBL	Ketamin und Methoxetamin	Distickstoffmonoxid	Methamphetamin	Mephedron	MDMA
Anmerkungen	Obwohl klinisch nicht nachgewiesen, sollten Individuen, die sich auf einem durch Ritonavir geboosteten Proteasehemmer befinden, über das Potential einer DDI bei GBL/GHB in Kenntnis gesetzt werden	Obwohl klinisch nicht nachgewiesen, sollten Individuen, die sich auf einem durch Ritonavir geboosteten Proteasehemmer befinden, über das Potential einer DDI bei Ketamin in Kenntnis gesetzt werden	Eine klinische Signifikanz ist ungewiss	Obwohl klinisch nicht nachgewiesen, sollten Individuen, die sich auf durch Ritonavir geboosteten Proteasehemmern befinden, über das Potential für eine DDI zusammen mit Mephedron gewarnt werden	Obwohl klinisch nicht nachgewiesen, sollten Individuen, die sich auf durch Ritonavir geboosteten Proteasehemmern befinden, über das Potential für eine DDI zusammen mit MDMA gewarnt werden	
Darunavir/ Ritonavir	Hemmung von CYP3A4 durch Ritonavir könne zu Steigerungen der GBL/GHB-Exposition führen, besonders bei langsamen Metabolisatoren von CYP2D6, wo eventuell alternative Wege zur Metabolisierung (z.B. CYP3A4) verwendet werden könnten	Hemmung von CYP3A4, CYP2B6 und CYP2C9 durch Ritonavir könnte zu Steigerungen der Ketaminexposition führen	Niedrig dosiertes Ritonavir scheint den CYP2D6-Metabolismus nicht zu beeinträchtigen. Allerdings könnten von langsamen Metabolisierern von CYP2D6 alternative Stoffwechselwege verwendet werden (z.B. CYP3A4) und die Aktivität wird durch Ritonavir gehemmt	Eine Inhibition von CYP3A4 durch Ritonavir könnte zu Zunahmen der Mephedron-Exposition führen; die Rolle der Ritonavirinduktion auf die UDP-Glucuronyltransferase (Mephedronmetabolisierung) bleibt ungeklärt	Eine Inhibition von CYP3A4 durch Ritonavir könnte zu Zunahmen der MDMA-Exposition führen, besonders bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6, wo alternative Stoffwechselwege angewendet werden könnten (z.B. CYP3A4)	
Hypothetische DDI-Folgen	Gestiegene systemische Exposition und Toxizität der CD/PS	Gestiegene systemische Exposition und Toxizität der CD/PS	Potentiell gestiegene systemische Exposition und Toxizität der CD/PS bei CD/PS von langsamen Metabolisierern von CYP2D6	Gestiegene systemische Exposition und Toxizität der CD/PS	Potentiell gestiegene systemische Exposition und Toxizität der CD/PS bei CD/PS	



Antiretrovirale Arznei	GHB/GBL	Ketamin und Methoxetamin	Distickstoffmonoxid	Methamphetamin	Mephedron	MDMA
Anmerkungen	Obwohl klinisch nicht nachgewiesen, sollten Individuen auf durch Ritonavir geboosteten Proteasehemmern befinden, über das Potential einer DDI zusammen mit GBL/GBH aufgeklärt werden	Obwohl klinisch nicht nachgewiesen, sollten Individuen auf durch Ritonavir geboosteten Proteasehemmern befinden, über das Potential einer DDI zusammen mit Ketamin aufgeklärt werden	Klinische Signifikanz ist ungewiss	Obwohl klinisch nicht nachgewiesen, sollten Individuen auf durch Ritonavir geboosteten Proteasehemmern befinden, über das Potential einer DDI zusammen mit Mephedron aufgeklärt werden	wohl klinisch nicht nachgewiesen, sollten Individuen auf durch Ritonavir geboosteten Proteasehemmern befinden, über das Potential einer DDI zusammen mit MDMA aufgeklärt werden	
Elvitegravir/ Cobicistat	Potentieller DDI-Mechanismus Eine Inhibition von CYP2D6 und CYP3A4 durch Cobicistat könnte zu Anstiegen der GBL/GBH-Exposition führen	Potentieller DDI-Mechanismus Eine Inhibition von CYP2D6 und CYP3A4 (schwach) durch Cobicistat könnte zu Zunahmen der Ketamin-Exposition führen	Eine Inhibition von CYP2D6 durch Cobicistat könnte zu Anstiegen der MA-Exposition führen	Eine Inhibition von CYP2D6 und CYP3A4 durch Cobicistat könnte zu Anstiegen der Mephedron-Exposition führen	Eine Inhibition von CYP2D6 und CYP3A4 durch Cobicistat könnte zu Anstiegen der MDMA-Exposition führen	
Hypothetische DDI-Folgen	Gestiegene systemische Exposition und Toxizität von CD/PS	Gestiegene systemische Exposition und Toxizität von CD/PS	Gestiegene systemische Exposition und Toxizität von CD/PS	Gestiegene systemische Exposition und Toxizität von CD/PS	Gestiegene systemische Exposition und Toxizität von CD/PS	
Anmerkungen	Obwohl es klinisch nicht bestätigt ist, sollten Individuen auf Cobicistat* über das Potential einer DDI zusammen mit GBL/GBH gewarnt werden	Obwohl es klinisch nicht bestätigt ist, sollten Individuen auf Cobicistat* über das Potential einer DDI zusammen mit Ketamin gewarnt werden	Obwohl es klinisch nicht bestätigt ist, sollten Individuen auf Cobicistat* über das Potential einer DDI zusammen mit MA gewarnt werden	Obwohl es klinisch nicht bestätigt ist, sollten Individuen auf Cobicistat* über das Potential einer DDI zusammen mit Mephedron gewarnt werden	Obwohl es klinisch nicht bestätigt ist, sollten Individuen auf Cobicistat* über das Potential einer DDI zusammen mit MDMA gewarnt werden	

Hinweis: Die Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)-Klasse, die nicht-NRTI-Rilpivirin, der Integrasehemmer Raltegravir und Dolutegravir sowie der CCR5-Rezeptorantagonist Maraviroc sind in diese Tabellen nicht mit aufgenommen worden, wegen ihres geringen Potentials einer Drogen-Drogen-Interaktion mit Clubdrogen/psychoaktiven Substanzen.

\*Cobicistat kann als Booster für den Integrasehemmer Elvitegravir und für die Proteasehemmer Atazanavir und Darunavir verwendet werden.