

Interaktionen mit Phytocannabinoiden

Daniel Schönberger, Valeria Dora, Ilka Wilharm, Albert Ganz, Fachzirkel Cannabis Schweiz, Februar 2018

Einleitung

Die Legalisierung von Cannabis sativa und aus der Pflanze gewonnenen Produkte ist weltweit ein Trend, wobei einzelne Länder unterschiedliche Gesetzgebungen von totalem Verbot bis zu freiem Verkauf und Konsum vorkommen. Die Tendenz geht international weg vom Verbot zu Teillegalisierung bzw. Regulierung. Dies weil der Pflanze von verschiedenen Seiten ein grosses medizinisches Potential beschieden wird. Um bei einer Liberalisierung, besonders zum Einsatz im medizinischen Bereich vorbereitet zu sein, gründeten 4 Zürcher Apothekerinnen und Apotheker den Fachzirkel Cannabis Schweiz, der sich zu Ziel setzte Informationen über die medizinischen und pharmazeutischen Eigenschaften von Cannabis der Fachwelt zugänglich zu machen.

Als erstes wurde das Potential der Interaktionen mittels einer Literaturrecherche zusammengestellt und katalogisiert. Die direkte pharmakologische Beeinflussung von Endocannabinoidrezeptoren ist Gegenstand aktueller Forschung. Da diese jedoch Jahrzehnte lang teilweise verboten oder sehr erschwert war, fehlen uns bis heute viele Erkenntnisse. Allerdings kann aus klinischen Daten auf deren Implikation geschlossen werden. In den letzten Jahren ebenfalls besser bekannt wurde die Beeinflussung der Enzymsysteme.

Recherchenresultate

A. THC und CBD Metabolisierung

Wie fast alle Arzneistoffe sind auch Cannabinoide einem Phase-I-Metabolismus über Isoenzyme des CYP450-Systems unterworfen. Dabei werden die Cannabinoide an verschiedenen Positionen im Molekül oxidiert, um anschliessend leichter eliminierbar zu sein. Es entstehen teilweise aktive (wie 11-Hydroxy-THC) und inaktive Metabolite. Anschliessend folgt (auch hier sind Cannabinoide keine Ausnahme im Vergleich zu anderen Arzneistoffen) ein Phase-II-Metabolismus, wie z.B. eine Glucuronidierung. THC wird hauptsächlich durch die Leberenzym-Systeme Cytochrom P450 und seiner Untergruppen CYP 3A4 und CYP 2C9, CBD ebenfalls durch CYP 3A4 und 2C19 metabolisiert, zu geringeren Teilen auch von CYP 2C9.

Induktion:

Das Rauchen generell, auch von Cannabis-Blüten, induziert CYP 1A2 (ab 2 Joints/Zigaretten pro Woche bereits zu erwarten).

Inhibition:

Cannabisprodukte können je nach ihrem Gehalt an Cannabinoiden unterschiedliche Enzyme hemmen:

THC: CYP 2C9, 2D6 (moderat), 3A4 (schwach)

CBD: CYP 3A4, 2C9, 2C19, 2D6

1. Arzneimittel als Cyp 1A2 Substrate:

aminophylline, caffeine, clozapine, duloxetine, estradiol, estrogens, flutamide, fluvoxamine, frovatriptan, lidocaine, melatonin, mexiletine, mirtazapine, olanzapine, propranolol, ramelteon, rasagiline, ropinirole, tizanidine, triamterene, tricyclic antidepressants, zolmitriptan

Es muss angenommen werden, dass durch die erhöhte CYP 1A2 Aktivität diese Medikamente schneller und effizienter abgebaut werden. Dieser Effekt ist mit aller Wahrscheinlichkeit auf die Aktivierung von CYP 1A2 durch das Rauchen zurückzuführen, und nicht primär auf eine Induktion durch Cannabinoide. Andererseits kann das Aufhören mit dem Rauchen/Cannabisrauchen, z.B. durch Umstieg auf Vaporizer zum Abfallen der CYP 1A2 Aktivität führen, was dann zum Anstieg der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel führen kann, der auch zu Intoxikationen oder Nebenwirkungen führen kann (als Beispiel seien hier erwähnt: Theophyllin – Intoxikation, Clozapin – erhöhtes Risiko für Agranulozytose, verlängertes QT-Intervall oder weitere Senkung der Krampfschwelle).

2. Cyp 3A4 Substrate sind ca. die Hälfte aller Arzneimittel.

Kritische/problematische/toxische Interaktionen mit Cyp 3A4 Inhibitoren sind bekannt von:

alfuzosin, alprazolam, budesonide, carbamazepine, colchicine, cyclosporine, dexamethasone, diphenhydramine, disopyramide, ergotamine (and other ergot alkaloids), fluticasone, fovastatin, methylprednisolone, midazolam (oral), pimoziide, quinidine, repaglinide, rifabutin, sildenafil, simvastatin, tadalafil, triazolam, tricyclic antidepressants, vardenafil, vinblastine, vincristine

Von diesen Medikamenten wird bei gleichzeitiger Einnahmen von THC/CBD einen langsameren Abbau, eine raschere Erreichung der toxischen Grenze erwartet. Die Dosierung bei dringender Benötigung muss angepasst, d.h. vermindert werden.

Starke Cyp 3A4 Induktoren:

carbamazepine, enzalutamide, fosphenytoin, phenobarbital, phenytoin, primidone, rifabutin, rifampin, rifapentine, st. john's wort (Johanniskraut)

Medikamente können natürlich auch das Cyp 3A4 System anregen. Was aus dem Zusammenspiel mit den Hemmern THC/CBD resultiert ist von der unterschiedlichen Potenz abhängig. Eine Induktion von CYP 3A4 durch Medikamente führt zu niedrigeren Plasmaspiegeln von THC und CBD.

Starke Cyp 3A4 Inhibitoren:

clarithromycin, darunavir, grapefruit juice, itraconazole, ketoconazole, lopinavir, mifepristone, nefazodone, nelfinavir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, verapamil, voriconazole

Hier ist eine additive Hemmung bis zur Potenzierung anzunehmen, dass die Cannabinoide stärker wirken, bzw. schlechter toleriert werden.

3. Wichtige Cyp 2C9 Substrate:

Konkurrenzieren beim Metabolismus können THC/CBD beim CYP 2C9-System mit den folgenden Arzneimitteln:

Kritische Substanzen:

celecoxib, phenytoin, warfarin

Hier ist eine kritische klinische Überwachung angezeigt

Andere Substrate:

amitriptyline, apixaba, azilsartan, bosentan, candesartan, carvedilol, clopidogrel, diclofenac, diphenhydramine, etodolac, febuxostat, fluoxetine, fluvastatin, formoterol, glimepiride, losartan, ibuprofen, indomethacin, irbesartan, isotretinoin, mefenamic acid, meloxicam, methadone, montelukast, nateglinide, naproxen, prasugrel, phenobarbital, phenprocumon, piroxicam, pitavastatin, rosiglitazone, rosuvastatin, tamoxifen, terbinafine, tolbutamide, torasemide, tricyclic antidepressants, valproic acid, vardenafil, voriconazole, zafirlukast

Bei all diesen Medikamenten ist eine Wirkungsverstärkung anzunehmen und die Dosierung bei gleichzeitigem CBD Konsum zu kontrollieren. Insbesondere die Interaktion mit Phenprocumon und Warfarin über CYP 2C9 ist als sehr problematisch zu erachten.

Starke CYP 2C9 Induktoren:

barbiturates, carbamazepine, phenytoin, rifabutin, rifampin, rifapentine, st. john's wort (Johanniskraut)

CYP 2C9 Induktoren schwächen die Wirkungen von THC ab.

Starke Cyp 2C9 Inhibitoren:

amiodarone, cimetidine, clopidogrel, delavirdine, disulfiram, fluconazole, fluorouracil, gemfibrozil, metronidazole, phenytoin, sulfadiazine, sulfamethoxazole, tolbutamide, valproic acid, voriconazole

Die Verstärkung der Inhibition kann bei den Medikamenten mit geringer toxischer Grenze kritisch werden. Auch der Effekt von THC kann verstärkt werden, bzw. die Verträglichkeit kann reduziert sein.

4. Cyp 2C19 Substrate:

amitriptyline, citalopram, clomipramine, clopidogrel, cyclophosphamide, fluvastatin, imipramine, indomethacin, lansoprazole, moclobemide, nelfinavir, omeprazole, pantoprazole, phenobarbital, phenytoin, primidone, progesterone, proguanil, propranolol, tricyclic antidepressants, warfarin

Cannabinoide stehen mit den Medikamenten in Konkurrenz, so dass vor allem bei höheren Mengen von CBD deren Abbau gehemmt werden kann. Andererseits kann durch die abgeschwächte Bioaktivierung eine Therapie mit Clopidogrel (so wie es von einer Komedikation mit Omeprazol bereits bekannt ist) unzuverlässig machen, so dass keine ausreichende Thrombozytenaggregationshemmung mehr erreicht werden kann.

Starke Cyp 2C19 Induktoren:

barbiturates, carbamazepine, phenytoin, primidone, rifampin, rifapentine, st. john's wort (Johanniskraut)

Vor allem die psychisch aktiven Arzneimittel werden über längere Zeitspannen verwendet, weshalb der Einsatz von CBD bei tiefer Dosierung in einen Misserfolg mündet.

Starke Cyp 2C19 Inhibitoren:

chloramphenicol, cimetidine, clopidogrel (prodrug, activated by cyp 2c19), delavirdine, efavirenz, esomeprazole, felbamate, fluconazole, fluoxetine, fluvoxamine, isoniazid, modafinil, omeprazole, oxcarbazepine, ticlopidine, voriconazole

Da hier das Abbauenzym von CBD gehemmt wird ist eine stärkere Medikamentenwirkung zu erwarten – bei der Medikation wird die toxische Grenze rascher erreicht.

5. Cyp 2D6 Substrate:

aripiprazole, atomoxetine, codeine (o-demethylation by cyp 2d6 to morphine), desipramine, dextromethorphan, dihydrocodeine, imipramine, metoprolol, nebivolol, perphenazine, propafenone, risperidone, tamoxifen (prodrug, activated by cyp 2d6), timolol, tramadol, tricyclic antidepressants, venlafaxine, vortioxetine, thioridazine

Die Hemmung von CYP2D6 durch CBD ist deutlich, die durch THC mittel stark, was z.B. zu Unverträglichkeiten bei diesen Substanzen führen kann. Die genetische Variabilität von CYP2D6 ist gross und schwankt um Faktor 10. Das ist wesentlich mehr, als bei seinen anderen Konsorten. Allerdings wird CYP2D6 in der Leber nicht so stark exprimiert wie andere Isoenzyme des P450-Systems, so dass Interaktionen auf diesem Wege teilweise eine geringere Relevanz haben, wenn z.B. der Arzneistoff gleichzeitig noch über andere Isoenzyme abgebaut wird, in bestimmten Fällen jedoch können Wechselwirkungen problematisch sein (Betablocker, Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, klassische Neuroleptika, etc.).

Tamoxifen ist ein Prodrug, das durch CYP 2D6 bioaktiviert wird. Die Wirksamkeit einer solchen Behandlung kann durch eine Therapie mit Cannabinoiden beeinträchtigt werden. Auch die schmerzstillende Wirkung von Codein kann beeinträchtigt werden, da eine Hemmung von CYP 2D6 die O-Demethylierung zu Morphin unterdrückt. Auch Tramadol wird über CYP2D6 bioaktiviert, so dass hier eine Schmerztherapie unwirksam werden kann.

Die pharmakokinetischen Implikationen hängen stark von der Applikation ab. Beim Rauchen z.B. wird der «first pass-Effekt» umgangen, so dass der Wirkstoff, hier THC und CBD in höherer Konzentration in die Blutbahn gelangt und schneller das ZNS beeinflussen kann, andererseits aber auch die Wirkdauer kürzer ist. Bei oraler Anwendung ist der first pass Effekt gross. In dieser Arbeit wird auf die Applikationswege nicht eingegangen.

B. Pharmakodynamische Interaktionen von THC:

Neben den metabolischen Wechselwirkungen sind auch die pharmakodynamischen Interaktionen zu berücksichtigen. Die pharmakodynamischen Interaktionen wurden massgebend mit THC untersucht, über CBD bestehen viel weniger Unterlagen. Dagegen bestehen Unterlagen der Beeinflussung von Cannabis-Konsum auf die Leberfunktion und auf den Wirkmechanismus im Zellinnern.

1. Wirkungsbeeinflussung durch THC:

- Alkohol: Alkohol und THC verstärken sich hinsichtlich einiger Wirkungen, da beide sedierend wirken und das Reaktionsvermögen und die Aufmerksamkeit beeinträchtigen (cave: Teilnahme am Strassenverkehr, bedienen von Maschinen). Dazu auch Verstärkung des emetogenen Potentials, bzw. der toxischen Effekte von Alkohol.
- Anticholinergika: Atropin und Scopolamin können die herzfrequenzsteigernden THC-Effekte verstärken.
- Antidepressiva (selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer): THC kann den antidepressiven Effekt von SSRI verstärken.
- Antidepressiva (trizyklisch): Die herzfrequenzsteigernden, blutdrucksenkenden und beruhigenden Effekte von TCA können verstärkt werden. Verstärkung sedativer Effekte.
- Benzodiazepine: Die Verminderung der Aktivität der Atemorgane und des Gehirns können verstärkt werden. Der antiepileptische Effekt kann verstärkt werden.
- Betablocker: Sie reduzieren die durch THC verursachte Herzfrequenzsteigerung.
- Blutdrucksenkende Mittel: Die senkende Wirkung auf den Blutdruck kann verstärkt werden. Extreme Wechselwirkungen sind selten.
- Glaukommedikamente: Die augeninnendrucksenkenden Effekte verschiedener Glaukommedikamente und von Cannabinoiden können sich addieren.
- Insulin/Diabetes: obwohl THC Effekte auf den Stoffwechsel hat, scheinen diese in üblichen Dosen die Insulinsensitivität und die Glucosetoleranz nicht zu beeinflussen. Deutliche Effekte auf den Blutzuckerspiegel sind nicht zu erwarten. Allerdings sind ungünstige Beeinflussungen des Stoffwechsels möglich.
- Neuroleptika: THC kann möglicherweise die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika hemmen. Es kann ihre Ansprechbarkeit bei Bewegungsstörungen verbessern.
- Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID): Indometacin, Acetylsalicylsäure und andere NSAIDs können die psychischen Effekte von THC hemmen, daneben auch die herzfrequenzsteigernde Nebenwirkung aber auch den augeninnendrucksenkenden Effekt und andere therapeutisch genutzte Wirkungen. Bei CBD verstärken sich die antientzündlichen Effekte.
- Opiate: Verstärkung von Sedierung und Schmerzlinderung. THC wirkt der opiatbedingten Übelkeit entgegen. (Auch auf atemsuppressive Effekte achten, diese könnten möglich sein.)
- Phenothiazine: Prochlorperazin und andere Phenothiazine vermindern die psychotropen Effekte von THC und verstärken den brechreizhemmenden Effekt.
- Sedativa und Schlafmittel allgemein – gegenseitige additive Verstärkung der Wirkung. Auch auf atemsuppressive Effekte achten.
- Sympathomimetika: Adrenalin, Amphetamine, Kokain und andere Sympathomimetika verstärken die Herzfrequenzsteigerung und die Blutdrucksteigerung.
- Theophyllin: Der Stoffwechsel von Theophyllin wird durch THC beschleunigt (vermutlich aber letztlich durch das Rauchen). Daher sind möglicherweise höhere Dosen von Theophyllin erforderlich.

2. Wirkungen von Cannabis auf Leber und Leberenzyme:

Gleichzeitige Anwendung von CBD und Antikonvulsiva.

Im Besonderen wird geraten zur Kontrolle der Leberfunktion bei Kombination mit Valproat, da erhöhte AST- und ALT-Werte beobachtet wurden. Bei anderen Antikonvulsiva ist wenig bekannt und es ist anzuraten, bei Medikation, die die Kontrolle der Leberwerte erfordert, vorsichtig zu sein und auf regelmässige Kontrolle der Leberwerte zu achten.

Insgesamt ist die Studienlage widersprüchlich. Die potentielle Hepatotoxizität von Cannabiskonsum wurde gezeigt (erhöhte Werte von Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und alkalischer Phosphatase, auch erhöhte Rate von

Fibrosierung bei Hepatitis C-Patienten). In Mausmodellen wurde andererseits auch die hepatoprotektive Wirkung von CBD bei hepatischer Enzephalopathie gezeigt. Die Liste der Medikamente, die schädigend auf die Leber wirken ist lang, wenn man bis ins letzte Detail geht. Gegenseitige Verstärkungen dieser Nebenwirkung sind möglich, jedoch nicht untersucht. Diese Liste dient in diesem Zusammenhang zur Vorsicht. Die wichtigsten Wirkstoffe aus der täglichen Praxis sind:

(Liste unvollständig)

Acarbose, Acetylsalicylsäure, Allopurinol, Amitriptylin, Amoxicillin/Clavulansäure, anabole Steroide, Azathioprin, Bupropion, Captopril, Carbamazepin, Chlorpromazin, Clindamycin, Clopidogrel, Cyproheptadin, Cytarabin, Diclofenac, Enalapril, Erythromycin, Estrogen, Fosinopril, Fluoxetin, Flutamid, Ibuprofen, Irbesartan, Isoniazid, Ketoconazol, Lisinopril, Losartan, Nefazodon, Nevirapin, Nitrofurantoin, Paracetamol, Paroxetin, Phenobarbital, Phenothiazine, Phenytoin, Pyrazinamid, Rifampicin, Risperidon, Ritonavir, Sertralin, Statine, Sulfonamide, Sulindac, Terbinafin, Tetracycline, Trazodon, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, trizyklische Antidepressiva, Trovafloxacin, Valproinsäure, Verapamil

Aus der Praxis wichtige Heilpflanzen sind:

Amerikanische Faulbaumrinde (*Rhamnus purshianus*), Baldrian (*Valeriana officinalis*), Gemeiner Beinwell/Wallwurz (*Symphytum officinale*), Kava-Kava (*Piper methysticum*), Pestwurz (*Petasites hybridus*) – ausser Extrakte ohne Pyrrolizidinalkaloide, Sägepalme (*Serenoa repens*), Schöllkraut (*Chelidonium majus*), Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*)

3. Wirkungen von CBD auf den äquilibrativen Nucleosidtransporter ENT1:

CBD inhibiert ENT1. Dieser transportiert die folgenden Substanzen in die Zellen: azacitidine, capecitabine, cladribine, clofarabine, cytarabine, decitabine, didanoside, fialuridine, 5-fluorouracil, fludarabine, gemcitabine, mercaptopurine, nelarabine, pentostatine, ribavirin, zalcitabine, zidovudine, 5-deoxy-5-fluorouracil

Der ENT1 ist ein Diffusionskanal für Adenosin. Darauf beruht einer der Hauptmechanismen der Entzündungshemmung durch CBD. Er ist aber auch für Arzneimittelmoleküle, die DNA-Basen ähneln, ein Transportkanal. Unter den hier aufgeführten Arzneistoffen finden sich Nucleosidanaloga zur Therapie von Krebs, Hepatitis C und HIV. Es ist noch nicht klar nachvollziehbar, was diese Hemmung im Einzelnen für therapeutische Konsequenzen hat. Zur Vorsicht bei diesen Kombinationen kann allenfalls gemahnt werden, solange diese Interaktion nicht genauer erforscht ist.

Quellen:

1.) Pharmacy Times

DECEMBER 16, 2015

John R. Horn, PharmD, FCCP, and Philip D. Hansten, PharmD

Drug Interactions with CYP3A4: An Update

<http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2015/december2015/drug-interactions-with-cyp3a4-an-update>

(Reference: Hansten PD, Horn JR. Top 100 Drug Interactions 2015: A Guide to Patient Management. 16th ed.

Lenexa, KS: American College of Clinical Pharmacy; 2015.)

2.) Deutsche Apothekerzeitung (DAZ) 2017, Nr. 34, S. 30, 24.08.2017

3.) Gaston TE et al. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs.

Epilepsia 2017; doi: 10.1111/epi.13852

- 4.) <http://www.straighthealthcare.com/cytochrome-p450-2c9.html>
- 5.) <http://www.straighthealthcare.com/cytochrome-p450-2c19.html>
- 6.) <http://www.straighthealthcare.com/cytochrome-p450-2d6.html>
- 7.) Flokart Table
P450 Drug Interaction Table
Indiana University School of Medicine
<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>
- 8.) Cannabidiol improves brain and liver function in a fulminant hepatic failure-induced model of hepatic encephalopathy in mice
Br J Pharmacol. 2011 Apr; 162(7): 1650–1658.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3057300/>
- 9.) Arzneimittel und CYP2D6
Deutsche Apothekerzeitung (DAZ) 2012, Nr. 47, S. 60, 22.11.2012
<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-47-2012/arzneimittel-und-cyp2d6>
- 10.) Possible hepatotoxicity of chronic marijuana usage.
Sao Paulo Med J. 2004 May 6;122(3):110-6. Epub 2004 Sep16.
abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448809>
full article: <http://www.scielo.br/pdf/spmj/v122n3/a07v1223.pdf>
- 11.) Journal of Clinical Toxicology
Clinical Biochemistry of Hepatotoxicity
review article
Singh, J Clin Toxicol 2011, S:4
Anita Singh, Tej K Bhat and Om P Sharma
<https://www.omicsonline.org/clinical-biochemistry-of-hepatotoxicity-2161-0495.S4-001.pdf>
- 12.) Influence of Cannabis Use on Severity of Hepatitis C Disease
Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Jan; 6(1): 69–75.
Julie H. Ishida, Marion G. Peters, Chengshi Jin, Karly Louie, Vivian Tan, Peter Bacchetti, and Norah A. Terrault
abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3184401>
full article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3184401/pdf/nihms37631.pdf>
- 13.) Arzneimittel
Nebenwirkung Leberschaden
Pharmazeutische Zeitung · 154. Jahrgang · 27. August 2009
S.16-25
- 14.) Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 May 16;103(20):7895-900. Epub 2006 May 3.
abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16672367>
full article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1472541/pdf/zpq7895.pdf>
- 15.) <https://www.solvobiotech.com/transporters/ent1>
- 16.) Adenosine: An Old Drug Newly Discovered
Holger K. Eltzhig, M.D., Ph.D.
Anesthesiology 10 2009, Vol.111, 904-915. doi:10.1097/ALN.0b013e3181b060f2
<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1932514>
- 17.) Dissertation
Underlying mechanisms which regulate Equilibrative Nucleoside Transporter 1 (ENT1): From fundamental forms of regulation to unifying signalling pathways
Alex Christopher Bicket
York University
Toronto, Ontario
April 2016
(figure 7, table 3 and 4, pp. 33, 34)
https://yorkspace.library.yorku.ca/xmlui/bitstream/handle/10315/32327/Bicket_Alex_C_2016_PhD.pdf?sequence=2
- 18.) Die Behandlung mit Cannabis und THC
Dr. med Franjo Grotenhermen, Dr. rer. Nat. Britta Reckendrees
6. Auflage, 2016
Nachtschatten Verlag, Solothurn
(S. 61-64)