

# Interaktionen mit Phytocannabinoiden

Daniel Schönberger

und Albert Ganz, Fachzirkel Cannabis Schweiz, Februar 2021

## 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. Das Thema Cannabis wird sowohl im medizinischen als auch im rekreativen Bereich, immer wichtiger; die Fähigkeit zur Beratung existiert in der allgemeinen Fachwelt jedoch nicht.

Für diesen Artikel wurde als erstes 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. Auch wurde immer mehr bekannt, welche pharmakodynamischen Wechselwirkungen von Cannabis oder Cannabinoiden mit anderen Arzneistoffen zu erwarten sind. In den letzten Jahren ebenfalls besser bekannt wurden die Beeinflussung der Enzymsysteme und die pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Allerdings sind Erkenntnisse darüber vor allen Dingen Wissen der Fachwelt und der Allgemeinheit des medizinischen Fachpersonals, insb. Ärzten und Apothekern, i.a. nicht bekannt.

In diesem Artikel soll es in der Hauptsache um die Wechselwirkungen von Cannabis und Cannabinoiden mit anderen Arzneistoffen gehen. Trotzdem möchten wir kurz auf die pharmakologischen Wirkungen von Cannabinoiden eingehen.

THC bindet an CB1- und CB2-Rezeptoren. Diese gelten als die klassischen (Endo-) Cannabinoidrezeptoren, und sind beide G-Protein gekoppelt. Die natürlichen bzw. endogenen Liganden (deshalb auch Endocannabinoid) dieser Rezeptoren sind:

Cannabinoid-Rezeptor 1 = CB1-Rezeptor:

primär: N-Arachidonylethanolamid (AEA) = Anandamid (ANA) als Vollagonist,  
sekundär auch 2-AG, Vollagonist

Cannabinoidrezeptor 2 = CB2-Rezeptor:

primär: 2-Arachidonylglycerol (2AG) als Vollagonist,  
sekundär auch AEA, Partialagonist

THC bindet stärker als die natürlichen Liganden an beide Rezeptoren, ist jedoch in beiden Fällen ein Partialagonist. Nicht nur bei diesen Rezeptoren, sondern auch insgesamt bei anderen Rezeptoren, die nicht zum klassischen Endocannabinodsystem gehören, ist es wesentlich weniger selektiv als die jeweiligen natürlichen Liganden.

Am CB1-Rezeptor werden vor allen Dingen die Effekte im ZNS und im peripheren Nervensystem vermittelt. Die Liganden wirken als retrograd hemmende Signalstoffe. D.h. das postsynaptische Neuron kann durch Ausschüttung von Endocannabinoiden dem präsynaptischen Neuron zurücksignalisieren, die Ausschüttung des Neurotransmitters zurückzufahren. Diese retrograde Hemmung der Transmitterfreisetzung ist ein zentraler

Regulationsmechanismus im Nervensystem, der neben der Modulation der Übertragungsstärke, auch zur Modulation von Neuroplastizität dient.

Der CB2-Rezeptor ist vor allen Dingen in Organen und auf Zellen des Immunsystems zu finden, wie Monozyten, Makrophagen, B-Zellen, T-Zellen und in der Milz, den Mandeln, aber auch im Gastrointestinaltrakt, darüber hinaus auch in Osteoklasten. Auch er hat hemmende Effekte und wirkt damit entzündungshemmend und protektiv.

Die pharmakologischen Effekte von THC sind: Sedierung, Entspannung, Euphorie, Schmerzlinderung, Krampfhemmung = antispastisch, übelkeits- und brechreizlindernd, neuroprotektiv. Daneben wirkt es appetitanregend, senkt den Augeninnendruck und führt zu Tachykardie und Mundtrockenheit.

Neben den oben erwähnten klassischen Cannabinoidrezeptoren, gibt es noch eine ganze Plethora von Angriffspunkten für (Endo-)Cannabinoiden, zu denen unter anderem Rezeptoren wie GPR55, 5-HT<sub>3A</sub> und diverse TRPs gehören.

CBD greift am CB1-Rezeptor als negativer allosterischer Modulator an, am CB2-Rezeptor als schwacher Agonist, sowie an diversen GPRs, TRPs und Serotoninrezeptoren, um ein paar Beispiele zu nennen.

Pharmakologisch wirkt es entspannend und beruhigend, bzw. ausgleichend, ohne eine Rauschwirkung zu haben, wie THC. Daneben wirkt es entzündungshemmend, antiepileptisch und antipsychotisch. Deswegen kann es eine problematische Nebenwirkung von THC, das Triggern von Psychosen, hemmen.

Die Wirkungen und Nebenwirkungen von Cannabis und Cannabinoiden, rücken die meisten pharmakodynamischen Wechselwirkungen, aus Abschnitt B, weiter unten, in einen logischen Zusammenhang.

Als Kurzbeispiele mit Erklärung seien hier genannt: Die gemeinsame Anwendung von THC mit tricyclischen Antidepressiva, kann so zur Verstärkung der beiden Nebenwirkungen, Tachykardie und Blutdruckabfall führen, da diese Nebenwirkungen beider Substanzen sind. Ebenso verstärken sich die augendrucksenkenden Wirkungen von THC und Präparaten gegen Glaukom. Betablocker hingegen reduzieren die tachykarden Effekte von THC, können aber auch, bei Blutdruckabfall durch THC, eben diesem Kompensationmechanismus des Körpers, entgegenspielen. Genauso, wie sich die sedierenden Wirkungen von Benzodiazepinen und Alkohol addieren, kommt es bei der gemeinsamen Anwendung von THC mit Benzodiazepinen zu einer Verstärkung.

Über die pharmakodynamischen Wechselwirkungen von CBD ist wenig bekannt.

#### A. Cannabis und Cannabinoide – Pharmakokinetik, Metabolismus und Interaktionen

Wie fast alle Arzneistoffe sind auch Cannabinoide einem Phase-I-Metabolismus über verschiedene Isoenzyme des CYP450-Systems unterworfen. Dabei werden die Cannabinoide an verschiedenen Positionen im Molekül oxidiert, um anschliessend leichter eliminierbar zu sein. Aus THC (genau:  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol bzw.  $\Delta$ -9-THC) werden teilweise aktive Metabolite, wie 11-OH-THC (genau: 11-Hydroxy- $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol)

und durch weitere Oxidation inaktive Metabolite, wie THC-COOH (genau: 11-Nor-9-Carboxy- $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol) gebildet. Anschliessend folgt ein Phase-II-Metabolismus, wie z.B. eine Glucoronidierung, auch hier sind Cannabinoide keine Ausnahme im Vergleich zu anderen Arzneistoffen. [1]

Bei CBD sind inzwischen auch die oxidativen Abbauewege des Phase-I-Metabolismus und der nachfolgende Phase-II-Prozesse, zumindest in den Grundzügen bekannt. Aus Exkretionsstudien wurden ca. 40 oxigenierte Metabolite aus der Phase-I charakterisiert. Die Hauptmetaboliten entstehen dabei durch Oxidation der zentralen C-3"-Methylengruppe der Pentylseitenkette. Dabei entsteht 3"-OH-CBD. Ein anderer Weg, ist die Oxidation der allylischen C-7-Methylgruppe zu einem primären Alkohol, zu 7-OH-CBD. Dieser wird dann weiteroxidiert zu 7-Carboxy-Cannabidiol, 7-COOH-CBD. Die Forschung über die pharmakologische Aktivität der Metaboliten steckt jedoch noch in einer frühen Phase, so dass es bislang nur wenig gesichertes Wissen darüber gibt. Der 7-OH-Metabolit und der 7-COOH-Metabolit von CBD, haben jedoch in Tierexperimenten an Mäusen, bereits antientzündliche Effekte gezeigt. [2], [3]

**THC wird hauptsächlich durch die Leberenzym-Systeme Cytochrom P450 und seinen Untergruppen CYP 3A4 und CYP 2C9, und CBD durch CYP 3A4 und 2C19 metabolisiert**, zu geringeren Teilen auch von CYP 2C9 [4], [5], [6]. Beim Abbau von Arzneimitteln über das gleiche CYP450-Isoenzym sind Konkurrenzeffekte möglich. Kritischer sind im Allgemeinen die Wechselwirkungen über die Induktion oder Inhibition verschiedener CYP450-Isoenzyme.

Daneben ergeben sich weitere Effekte auf das CYP450-System:

#### **Induktion:**

Das Rauchen generell, auch von Cannabis-Blüten, induziert CYP 1A2 (ab 2 Joints/Zigaretten pro Woche bereits zu erwarten). [4]

Da die Induktion von CYP 1A2 durch Verbrennungsprodukte zustande kommt, ist diese Wechselwirkung bei der oralen Einnahme von Cannabinoiden nicht zu erwarten. Die Induktion von CYP 1A2 findet in erster Linie durch die Verbrennungsprodukte, wie polycyclische Aromaten, etc. statt. Beim Benutzen von Vaporizern, ist die Lage nicht ganz klar. Aber Untersuchungen ähnlicher Anwendungsmethoden im Bereich des Tabakrauchens, legen nahe, dass die Benutzung von Vaporizern wahrscheinlich zu keiner Induktion führen wird, denn bei rauchfreien Zigarettenersatzprodukten (tobacco heatings systems – THS), wie IQOS und HEET, wo der Tabak nicht verbrannt, sondern verbrennungsfrei erhitzt wird (sozusagen geröstet), ist beschrieben, dass die CYP 1A2-Aktivität nach Umstellung von normalen Zigaretten auf THS wieder auf das Niveau von Nichtrauchern zurückgeht. [7]

#### **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**

[4], [6]

die Stärke der Interaktion wurde anhand dieser Tabelle [5] abgeschätzt

**Zusammenstellung der folgenden CYP450-System Tabellen zu kleineren Teilen aus den Quellen 1,2 hauptsächlich aus den Quellen 8-14.**

### **1. Arzneimittel als CYP 1A2 Substrate:**

Aminophyllin, Koffein, Clozapin, Duloxetine, Estradiol, Estrogene, Flutamid, Fluvoxamin, Frovatriptan, Lidocaine, Melatonin, Mexiletin, Mirtazapin, Olanzapin, Propranolol, Ramelteon, Rasagilin, Ropinirol, Theophyllin, Tizanidin, Triamteren, trizyklische Antidepressiva, 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 ausschliesslich 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 oder Produkte zur Einnahme per os, zum Abfallen der CYP 1A2-Aktivität führen, was dann innerhalb der Folgetage zu einem Anstieg der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel führen kann, der auch zu Intoxikationen oder Nebenwirkungen führen kann. Als besonders kritische Beispiele seien hier erwähnt: Theophyllin – Intoxikationsrisiko, 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 den folgenden Substraten:**

Alfuzosin, Alprazolam, Budesonid, Carbamazepin, Colchicin, Cyclosporin, Dexamethason, Diphenhydramin, Disopyramid, Ergotamin (und andere Ergot-Alkaloide), Fluticason, Fovastatin, Methylprednisolon, Midazolam (oral), Pimozid, Chinidin, Repaglinid, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Tadalafil, Triazolam, tricyclische Antidepressiva, Vardenafil, Vinblastin, Vincristin

Von diesen Medikamenten wird bei gleichzeitigen Einnahmen von THC/CBD ein langsamerer Abbau, verstärkte Nebenwirkungen und eine raschere Erreichung der toxischen Grenze erwartet, bzw. eine verlängerte Wirkdauer. Die Dosierung muss unter Umständen angepasst, d.h. vermindert werden.

#### **Starke CYP 3A4 Induktoren:**

Bosentan, Carbamazepin, Dexamethason, Enzalutamid, Etravirin, Fosphenytoin, Nevirapin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifabutin, Rifampin, Rifapentin, 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 und Dosierung abhängig. Eine Induktion von CYP 3A4 durch Medikamente, andererseits, führt zu niedrigeren Plasmaspiegeln von THC und CBD.

#### **Starke CYP 3A4 Inhibitoren:**

Atazanavir, Clarithromycin (nicht Azithromycin), Cobicistat, Darunavir, Efavirenz, Fosamprenavir, Grapefruitsaft, Idelalisib, Imatinib, Indinavir, Isoniazid, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir, Mifepriston, Nefazodon, Nelfinavir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Posaconazol, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Tipranavir, Verapamil, Voriconazol

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

### 3. Wichtige CYP 2C9 Substrate:

#### Kritische Substanzen:

Celecoxib, Phenytoin, Warfarin

Insbesondere bei den letzten beiden Substanzen ist eine kritische klinische Überwachung angezeigt

#### Andere Substrate:

Amitriptylin, Apixaba, Azilsartan, Bosentan, Candesartan, Carvedilol, Clopidogrel, Diclofenac, Diphenhydramin, Etodolac, Febuxostat, Fluoxetin, Fluvastatin, Formoterol, Glimepirid, Losartan, Ibuprofen, Indomethacin, Irbesartan, Isotretinoin, Mefenaminsäure, Meloxicam, Methadon, Montelukast, Nateglinid, Naproxen, Prasugrel, Phenobarbital, Phenprocumon, Piroxicam, Pitavastatin, Rosiglitazone, Rosuvastatin, Tamoxifen, Terbinafin, Tolbutamid, Torasemide, trizyklische Antidepressiva, Valproinsäure, Vardenafil, Voriconazol, 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 potentiell sehr problematisch zu erachten.

#### Starke CYP 2C9 Induktoren:

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin, Rifapentine, Johanniskraut

Da CBD CYP 2C9 eher hemmt, sind die Auswirkungen auf die Biotransformation schwer vorhersehbar, da sich die Effekte entgegenstehen. Allerdings ist mit erniedrigten Spiegeln von THC zu rechnen, bzw. mit einer kürzeren Wirkdauer.

#### Starke CYP 2C9 Inhibitoren:

Amiodarone, Capecitabin, Cimetidin, Clopidogrel, Delavirdin, Disulfiram, Fluconazol, Fluorouracil, Gemfibrozil, Ibuprofen, Indometacin, Mefenaminsäure, Metronidazol, Phenytoin, Piroxicam, Sulfadiazin, Sulfamethoxazol, Tolbutamid, Valproinsäure, Voriconazol

Die Verstärkung der Inhibition durch CBD kann bei den Medikamenten mit geringer toxischer Grenze kritisch werden. Auch der Effekt von THC kann verstärkt und verlängert werden.

### 4. CYP 2C19 Substrate:

Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Clopidogrel, Cyclophosphamid, Fluvastatin, Imipramin, Indomethacin, Lansoprazole, Moclobemid, Nelfinavir, Omeprazol, Pantoprazol, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Progesteron, Proguanil, Propranolol, tricyclische Antidepressiva, Warfarin

CBD hemmt den Abbau dieser Substanzen und wird auch gleichzeitig über dieses Enzym abgebaut. Andererseits kann es durch die abgeschwächte Bioaktivierung eine Therapie mit Clopidogrel unzuverlässig machen, so dass keine ausreichende Thrombozytenaggregationshemmung mehr erreicht werden kann, da Clopidogrel ein Prodrug ist, und der aktive Metabolit durch CYP 2C19-Hemmung möglicherweise nicht mehr in ausreichendem Masse gebildet werden kann. Als Vorsichtsmassnahme soll analog z.B. keine Komedikation von Clopidogrel mit Omeprazol erfolgen [15], [16]. Solange keine Daten vorliegen, sollte in Anbetracht dessen aus Vorsichtsgründen Clopidogrel nicht mit CBD kombiniert werden.

#### **Starke CYP 2C19 Induktoren:**

Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Primidone, Rifampin, Rifapentin, Johanniskraut

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

#### **Starke CYP 2C19 Inhibitoren:**

Chloramphenicol, Cimetidin, Clopidogrel (Prodrug, Aktivierung über CYP 2C19), Delavirdin, Efavirenz, Esomeprazol, Felbamat, Fluconazol, Fluoxetin, Fluvoxamin, Isoniazid, Modafinil, Omeprazol, Ticlopidin, Voriconazol

Da hier das Abbauenzym von CBD gehemmt wird ist neben einer stärkeren Medikamentenwirkung auch eine Erhöhung der Spiegel von CBD zu erwarten – bei der Medikation wird die toxische Grenze rascher erreicht.

#### **5. CYP 2D6 Substrate:**

Aripiprazol, Atomoxetin, Codein (O-Demethylierung über CYP 2D6 zu Morphin), Desipramin, Dextromethorphan, Dihydrocodein, Imipramin, Metoprolol, Nebivolol, Perphenazin, Propafenon, Risperidon, Tamoxifen (Prodrug, Aktivierung über CYP 2D6), Timolol, Tramadol, tricyclische Antidepressiva, Venlafaxin, Vortioxetin, Thioridazin

Die Hemmung von CYP 2D6 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 CYP 2D6 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. [17]).

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 CYP 2D6 bioaktiviert, so dass hier eine Schmerztherapie an Wirksamkeit einbüßen kann, oder unwirksam werden kann. [17]

Weitere Aspekte:

Neben den metabolischen Wechselwirkungen, sind auch die pharmakodynamischen Interaktionen zu berücksichtigen. 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. Pharmakodynamische Wechselwirkungen treten beim Rauchen oder Vapen, im Vergleich zur oralen Anwendung, durch den schnelleren Anstieg der Plasmaspiegel plötzlicher auf, halten aber weniger lange an, da die Konzentration auch wieder schneller abfällt. In dieser Arbeit wird auf die Applikationswege nicht eingegangen.

## **6. Wirkungen von CBD auf den äquibrativen Nucleosidtransporter ENT1 und mögliche Beeinflussung der Verteilung von Substanzen:**

### **CBD inhibiert ENT1.**

Der äquibrative Nucleosidtransporter ENT1, ist ein Diffusionskanal für Adenosin. Auf seiner Hemmung beruht einer der Hauptmechanismen der Entzündungshemmung und Immunsuppression durch CBD. Ausserdem wird Adenosin als injizierbares Arzneimittel zur Behandlung von supraventrikulären Tachykardien in (peri)operativen und intensivmedizinischen Settings benutzt. Die Hemmung des ENT1 könnte somit auch die antiarrhythmischen Eigenschaften von CBD erklären. Der ENT1 transportiert Adenosin aus dem Blut einwärts in die Zellen. D.h., das damit aus dem Blut entfernte Adenosin, steht nicht mehr an den aussenseitig lokalisierten Rezeptoren der Zellen zur Verfügung. CBD hemmt den ENT1, wodurch mehr Adenosin im Blut verbleibt und an den Rezeptoren an der Aussenseite der Zellen wirken kann. Das ist die wahrscheinliche Grundlage der folgenden Effekte von CBD: Hemmung der Reizleitung am Herzen, Herzblock, Vasodilatation, Entzündungshemmung [18].

ENT1 fungiert auch für Arzneimittelmoleküle, die DNA-Basen ähneln, als ein Transportkanal in das Zellinnere. Unter den hier aufgeführten Arzneistoffen finden sich Nucleosidanaloga zur Therapie von Krebs, Hepatitis C und HIV, die in die Zelle gelangen müssen, um dort ihre Wirkung zu entfalten. Es ist noch nicht klar nachvollziehbar, welchen Einfluss diese Hemmung auf die Verteilung der betroffenen Arzneistoffe hat und im Einzelnen an klinisch-therapeutische Konsequenz nach sich zieht. Da es sich jedoch um Arzneimittel für kritische Erkrankungen handelt, sollte man vorsichtig sein und den Therapieverlauf des Patienten, unter einer Kombination mit Cannabis oder CBD, engmaschig und gründlich überwachen, damit man Verschlechterungen umgehend erkennt. Prinzipielle Vorsicht ist hier ratsam, zumindest solange diese Interaktion nicht genauer erforscht oder bewertet ist. Bzw., wenn es unter gleichzeitiger Behandlung mit CBD, zu einem Therapieversagen käme, läge dafür in dieser Interaktion eine plausible Erklärung.

Unter die von ENT1 transportierten Substanzen fallen:

Azacitidin, Capecitabin, Cladribin, Clofarabin, Cytarabin, Decitabin, Didanosid, Fialuridin, 5-Fluoruracil, Fludarabin, Gemcitabin, Mercaptopurin, Nelarabin, Pentostatin, Ribavirin, Zalcitabin, Zidovudin, 5-Deoxy-5-Fluoruracil

[19], [20], [21], [22]

Eine weitere Ergänzung aus aktuellem Anlass aus einer Publikation, die sich zur Zeit der Erstellung dieses Artikels (Februar 2021) im Preprint-Stadium befindet: Die im Jahr 2020 berühmt gewordene Substanz **Remdesivir**, ist ebenfalls ein Nucleosid-Analagon. Es wird durch Dephosphorylierung in seinen **aktiven Metaboliten GS-441 524** überführt. Aufgrund seiner chemischen Struktur, ist zu erwarten, dass dieser wahrscheinlich eher durch CNT2 transportiert wird, und ENT1 (und ENT2) wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle spielt. Es

lässt sich momentan nicht einschätzen, ob es mit CBD zu einer Wechselwirkung klinischer Relevanz kommen könnte. Trotzdem sei es hier erwähnt. [23]

## **B. Pharmakodynamische Interaktionen von THC:**

Die pharmakodynamischen Interaktionen wurden massgebend mit THC untersucht, über CBD bestehen viel weniger Unterlagen.

### **1. Wirkungsbeeinflussung von Arzneimitteln 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 (Verschlechterung der Insulinsekretion der Insulinsensitivität der Rezeptoren, Verschlechterung der Blutzuckerwerte).
- 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. (Anmerkung der Autoren: Die additiv atemsuppressive Wirkung von Opiaten mit Benzodiazepinen und Sedativa mit ihren Gefahren ist bekannt. Bislang sind solche Wechselwirkungen unter der Comedikation von Opiaten mit Cannabis zwar nicht beschrieben, könnten aber nach Meinung der Autoren möglich, bzw. nicht unmöglich sein, da THC ebenfalls sedierend wirkt. Man sollte deshalb bei der Therapieeinstellung aufmerksam auf die Atmung achten und langsam vorgehen, da die Datenlage dünn ist)
- 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: Genaugenommen handelt es sich hierbei um eine pharmakokinetische Wechselwirkung. Der Stoffwechsel von Theophyllin wird durch THC beschleunigt (vermutlich aber letztlich durch das Rauchen und die daraus folgende CYP1A2-Induktion, die zu beschleunigtem Theophyllin-Abbau führt, es handelt sich hierbei also eigentlich um eine pharmakokinetische Wechselwirkung.). Daher sind möglicherweise höhere Dosen von Theophyllin erforderlich, bzw. Verkürzung der Dosisintervalle.
  - Naltrexon kann die Effekte von THC verstärken.
- [24]

## **2. Wirkungen von Cannabis und Cannabinoiden auf Leber und Leberenzyme:**

Sowohl der Konsum von Cannabisblüten als auch die Einnahme von Cannabis-Vollextrakten oder reinen Cannabinoiden kann Auswirkungen auf die Leber haben. Beim Konsum von Cannabisblüten, sowie Vollextrakten, nimmt der Patient auch viele Begleitstoffe zu sich, die zum grossen Teil zur Gruppe der Terpene gehören. Terpene alleine können ebenfalls Hepatotoxizität aufweisen [25]. Das könnte auch bei dem Medikament Epidiolex eine Rolle spielen, denn es handelt sich um ein Vollextrakt.

Gleichzeitige Anwendung von Antikonvulsiva mit CBD, in diesem Fall, Epidiolex: Im Besonderen wird zur Kontrolle der Leberfunktion bei Kombination mit Valproat geraten, 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. [26], [9]

Bezüglich der Vollpflanze und deren Konsum, wurde die potentielle Hepatotoxizität von (chronischem) Cannabiskonsum bei Hepatitis C-Patienten gefunden. Es handelte sich dabei zwar um rekreativen Konsum, aber die Implikationen, bezogen auf Cannabispatienten, zeigen sich klar. Es wurden erhöhte Werte von Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und alkalischer Phosphatase (AP) gefunden und auch eine erhöhte Rate von Fibrosierung.

In Mausmodellen wurde andererseits auch die hepatoprotektive Wirkung von CBD bei hepatischer Enzephalopathie gezeigt [27], [28], [29]. Insgesamt ist die Studienlage widersprüchlich.

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 bei Cannabis/Cannabinoiden bislang nicht genau untersucht. Bei den Arzneistoffen sind einige Substanzen vertreten, bei denen man das bekanntermassen erwartet, wie Paracetamol und Antidepressiva oder Statine, aber auch Substanzen, von denen diese Nebenwirkung oft weniger bekannt ist, wie Acarbose, Estrogen und Ibuprofen.

Auch bei den Arzneipflanzen, finden sich bekannte Vertreter in der Liste, wie Kava-Kava, das seit 2003 in der Schweiz nicht mehr angewendet werden darf (ausser in homöopathischen Verdünnungen >D6), aber unerwarteterweise auch im Apothekenalltag häufig benutzte Vertreter, wie Baldrian, Traubensilberkerze und Wallwurz (= Beinwell).

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 Extrakten ohne Pyrrolizidinalkaloide, Sägepalme (*Serenoa repens*), Schöllkraut (*Chelidonium majus*), Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*)

[30], [31]

### C. Weitere Aspekte:

In Anbetracht der Tatsache, dass es, neben öligen, auch alkoholischen Lösungen und Tinkturen aus der Pflanze selbst und aus reinen Cannabinoiden auf dem Markt gibt, sei an dieser Stelle nochmal auf die, in pharmazeutisch-medizinischen Kreisen hinlänglich bekannten, disulfiramartigen Nebenwirkungen mancher Medikamente hingewiesen, die durch Interaktion des Alkohols mit Disulfiram, Metronidazol oder Tinidazol, und weiteren Substanzen auftreten können.

Herzlich möchten wir Herrn Dr. Christian Steuer von der ETH-Zürich danken, für die Durchsicht des Textes und sein Feedback als Beitrag zu diesem Artikel.

Zum Fachzirkel Cannabis Schweiz:

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.

Kontakt: Der Fachzirkel Cannabis Schweiz führt seine Korrespondenz nur auf elektronischem Weg. Für seine Mitglieder steht er für fachliche Auskünfte zur Verfügung.

Anfragen bitte an:

## Quellen:

- 1.) Investigation of phase II metabolism of 11-hydroxy- $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol and metabolite verification by chemical synthesis of 11-hydroxy- $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol-glucuronide  
International Journal of Legal Medicine volume 134, pages 2105–2119 (2020)  
abstract: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32808050/>  
doi: <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02387-w>  
full article: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00414-020-02387-w>
- 2.) Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy  
Cannabis Cannabinoid Res. 2016; 1(1): 90–101  
full article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576600/>  
doi: <https://doi.org/10.1089/can.2015.0012>
- 3.) Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes  
Life Sciences, Volume 89, Issues 5–6, 1 August 2011, Pages 165–170  
abstract: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21704641/>  
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2011.05.018>  
full article: [https://www.medicinalgenomics.com/wp-content/uploads/2013/11/p450\\_CBD\\_Metabolites.pdf](https://www.medicinalgenomics.com/wp-content/uploads/2013/11/p450_CBD_Metabolites.pdf)
- 4.) Drug interactions with cannabinoids  
Canadian Medical Association Journal  
CMAJ 2020 March 2;192:E206. doi: 10.1503/cmaj.191097  
full article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7055953/>
- 5.) Cytochrom-p450 Tabelle von ghmedical  
<https://ghmedical.com/endocannabinoid-system/synthesizing-degrading-enzymes/cytochrome-p450>
- 6.) Medicinal Cannabis—Potential Drug Interactions  
Medicines (Basel). 2019 Mar; 6(1): 3  
full article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473892/>
- 7.) Philip Morris Products S.A. PMI Research & Development  
IQOS Briefing Document Page  
ADVISORY COMMITTEE BRIEFING MATERIALS: Available for Public Release  
Tobacco Heating System (IQOS) Briefing Document December 2017  
Prepared by Philip Morris Products S.A. for the January 24-25, 2018 Tobacco Products Scientific Advisory Committee Meeting  
<https://www.fda.gov/media/110377/download>  
auch als Studie publiziert:  
Impact of switching to a heat-not-burn tobacco product on CYP1A2 activity  
Toxicology Reports 7 (2020) 1480–1486  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7649435/>  
Diese Studie kommt aus der gleichen Quelle PMI R&D, Philip Morris Products S.A., Quai Jeanrenaud 5, CH-2000 Neuchâtel, Switzerland
- 8.) 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.)
- 9.) Gaston TE et al. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs.  
Epilepsia 2017  
<https://doi.org/10.1111/epi.13852>
- 10.) <http://www.straighthealthcare.com/cytochrome-p450-2c9.html>
- 11.) <http://www.straighthealthcare.com/cytochrome-p450-2c19.html>
- 12.) <http://www.straighthealthcare.com/cytochrome-p450-2d6.html>
- 13.) Flockart Table  
P450 Drug Interaction Table

Indiana University School of Medicine

<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>

**14.)** Medscape Monographie Dronabinol, ihrerseits beruhend auf den Beipackzettelinformationen der FDA-zugelassenen Arzneimittel und wissenschaftlichen Datenbanken

<https://reference.medscape.com/drug/marinol-syndros-dronabinol-342047>

**15.)** Clopidogrel und PPI — eine schwierige Kombination entschärfen.

InFo Neurologie 20, 52 (2018)

abstract: <https://doi.org/10.1007/s15005-018-2848-7>

full article: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15005-018-2848-7>

**16.)** Clopidogrel plus PPI

H2-Antagonisten anstelle von Pantoprazol?

DAZ 2012, Nr. 29, S. 37, 19.07.2012

<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-29-2012/clopidogrel-plus-ppi>

**17.)** 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/arszneimittel-und-cyp2d6>

**18.)** DocCheck Flexikon

Adenosinrezeptor

<https://flexikon.doccheck.com/de/Adenosinrezeptor>

[abgerufen am 06.02.2021](https://flexikon.doccheck.com/de/Adenosinrezeptor)

**19.)** 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>

**20.)** Solvo Biotechnology, Human transportes, ENT1

<https://www.solvobiotech.com/transporters/ent1>

**21.)** 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>

**22.)** 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](https://yorkspace.library.yorku.ca/xmlui/bitstream/handle/10315/32327/Bicket_Alex_C_2016_PhD.pdf?sequence=2)

**23.)** Preprint: Tissue Level Profiling of SARS-CoV-2 antivirals in mice to predict their effects: comparing

Remdesivir's active metabolite GS-441 524 vs. the clinically failed Hydroxychloroquine

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.16.299537v3.full>

bzw.: <https://doi.org/10.1101/2020.09.16.299537>

**24.)** Die Behandlung mit Cannabis und THC

Dr. med Franjo Grotenhermen, Dr. rer. Nat. Britta Reckendrees

6. Auflage, 2016

Nachtschatten Verlag, Solothurn

[\(S. 61-64\)](#)

**25.)** Hepatotoxicity of monoterpenes and sesquiterpenes

Arch Toxicol. 2018 Jan;92(1):1-13

abstract: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28905185/>

doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2062-2>

**26.)** Vorsicht Interaktionen

Cannabidiol und Antikonvulsiva

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

<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2017/daz-34-2017/vorsicht-interaktionen>

**27.)** 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/>

**28.)** 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>

**29.) 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>

**30.) 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>

**31.) Arzneimittel**

Nebenwirkung Leberschaden

Pharmazeutische Zeitung · 154. Jahrgang · 27. August 2009

S.16-25

<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-352009/nebenwirkung-leberschaden/>