

4 Wechselwirkungen

Franjo Grotenhermen

Wechselwirkungen von Cannabinoiden mit anderen Medikamenten und Substanzen können grundsätzlich pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Natur sein. Pharmakodynamische Wechselwirkungen umfassen synergistische oder antagonistische Wechselwirkungen mit denselben Angriffspunkten, z.B. Rezeptoren. Sie basieren auf den pharmakologischen Eigenschaften der Substanzen, wie beispielsweise die gegenseitige Verstärkung der Analgesie durch Tetrahydrocannabinol (THC) und Opiate oder die Blockade der THC-induzierten Tachykardie durch Beta-blocker.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen beruhen dagegen auf Veränderungen der Absorption, der Verteilung, des Metabolismus und der Ausscheidung von Arzneimitteln. So können Cannabinoide mit Medikamenten interagieren, die durch die gleichen Enzyme des Zytochrom-P450-Komplexes verstoffwechselt werden und so deren Blutspiegel beeinflussen.

Wechselwirkungen können additiv ($1 + 1 = 2$), synergistisch ($1 + 1 > 2$) oder antagonistisch ($1 + 1 < 2$) sein. Erkrankungen und der Zustand des Patienten oder der Patientin können Wechselwirkungen beeinflussen. Dies kann beispielsweise daran liegen, dass der Metabolismus eines oder mehrerer beteiligter Substanzen verändert ist. So zeigten in einer klinischen Studie Patient:innen mit Lebererkrankungen einen langsameren Abbau von Cannabidiol (CBD) als gesunde Menschen (Taylor et al. 2019).

Hollister wies in einem Buchbeitrag aus dem Jahr 1999 darauf hin, dass Cannabis seit vielen Jahren von Millionen Personen zusammen mit Medikamenten eingenommen wurde, ohne dass bis dato schwerwiegende Wechselwirkungen bekannt

III Wirkungen und Nebenwirkungen

geworden waren. MacCallum u. Russo (2018) stellten fest, dass es kein Medikament gibt, das bei Bedarf nicht mit Cannabis verwendet werden kann. Allerdings zeigen Studien der vergangenen Jahre, dass in bestimmten Situationen Dosisanpassungen von Medikamenten notwendig sind, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Dies gilt insbesondere für die Verwendung von hohen CBD-Dosen in Kombination mit bestimmten Antiepileptika, sodass wiederholte Spiegelbestimmungen sinnvoll sind.

Übersichten zu Wechselwirkungen von Cannabinoiden mit anderen Substanzen finden sich bei: Hollister 1999; Sutin u. Nahas 1999; Grotenhermen 2005; Alsherbiny u. Li 2018; Iffland u. Grotenhermen 2017; Holland et al. 2008; Bouquidé et al. 2018; Arellano et al. 2017; Zendulka et al. 2016.

4.1 Pharmakodynamische Wechselwirkungen von THC

Andere Substanzen können bestimmte Wirkungen von Cannabinoiden verstärken oder abschwächen, oder bestimmte Wirkungen dieser Medikamente können durch Cannabinoide verstärkt oder abgeschwächt werden. Es ist zudem möglich, dass gleichzeitig bestimmte Wirkungen verstärkt und andere reduziert werden, wie dies beispielsweise bei den Phenothiazinen im Zusammenhang mit den Nebenwirkungen einer Krebschemotherapie der Fall ist. Phenothiazine können die antiemetischen Effekte von THC verstärken, jedoch die psychischen Wirkungen abschwächen.

Von klinischer Bedeutung ist vor allem die Verstärkung des sedierenden Effekts anderer psychotroper Substanzen (Alkohol, Benzodiazepine) und die Wechselwirkung mit kardial wirkenden Substanzen (Amphetamine, Adrenalin, Atropin, Beta-blocker, Diuretika, trizyklische Antidepressiva, etc.).

Es gibt eine Anzahl von Untersuchungen zu additiven oder synergistischen Wirkungen von Cannabinoidrezeptor-Agonisten mit verschiedenen Analgetika. So zeigte eine Studie mit 21 Personen, dass inhaliertes Cannabis die analgetische Wirkung von Opioiden erhöht, ohne die Plasma-Opioidspiegel zu verändern (Abrams et al. 2011). Eine tierexperimentelle Studie für neuropathischen Schmerz bei Mäusen ergab eine synergistische Wechselwirkung zwischen Gabapentin und THC, wobei Gabapentin nicht nur das therapeutische THC-Fenster verbesserte, sondern auch dessen antiallodynische Aktivität wirksam verstärkte (Atwal et al. 2019).

Nachfolgend findet sich eine (nicht vollständige) Übersicht über mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen von THC mit anderen Medikamenten:

- **Anticholinergika:** Atropin und Scopolamin können die tachykarden THC-Effekte verstärken
- **Antidepressiva** (selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer): THC kann die Wirkung von Fluoxetin verstärken
- **Antidepressiva** (Trizyklika): die tachykarden, hypotensiven und sedativen Wirkungen von Amitriptylin können verstärkt werden
- **Äthanol:** ZNS-Beeinträchtigung kann verstärkt werden
- **Barbiturate:** ZNS-Depression kann durch THC verstärkt werden; Barbiturate können die tachykarden Effekte von THC verstärken

- **Benzodiazepine:** ZNS- und respiratorische Depression können verstärkt werden; die antiepileptische Wirkung kann verstärkt werden
- **Betablocker:** vermindern die THC-assoziierte Tachykardie
- **Cholinesterasehemmer:** Physostigmin antagonisiert die psychotropen und tachykarden THC-Effekte; Physostigmin, das vor THC gegeben wurde, potenziert die kataleptischen Wirkungen des THC bei Mäusen; diese Wirkung wird durch Atropin abgemildert
- **Dopaminagonisten:** experimentelle Studien legen nahe, dass Dopamin-D₂-Rezeptoragonisten den analgetischen Effekt von THC verstärken könnten
- **Glaukommedikamente:** augeninnendrucksenkende Wirkungen verschiedener Glaukommedikamente und von Cannabinoiden können additiv wirken
- **Ketamin:** mögliche additive Sedierung und Schmerzlinderung; wechselseitige Verstärkung der Analgesie
- **Kokain:** nasale Absorption von Kokain und die Tachykardie können verstärkt werden
- **Neuroleptika:** THC kann möglicherweise die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika abschwächen; es kann ihre klinische Ansprechbarkeit bei motorischen Störungen verbessern
- **Opiate:** Verstärkung von Sedierung und Analgesie
- **Phenothiazine:** Prochlorperazin und andere Phenothiazine vermindern die psychotropen Effekte von THC und verstärken den antiemetischen Effekt
- **Reserpin:** THC potenzierte die Reserpin-induzierte Hypokinesie bei Ratten
- **Sympathomimetika:** additive Tachykardie und Hypertension mit Amphetaminen und Epinephrin

Eine Anzahl natürlicher und synthetischer Substanzen bzw. deren Stoffwechselprodukte binden an den Cannabinoid-2-Rezeptor, darunter Caryophyllen, Wirkstoffe von Echinacea und Tamoxifen. Ein Metabolit von Tamoxifen ist ein inverser Agonist am CB₂-Rezeptor, sodass unerwünschte Wechselwirkungen möglich sind (Franks et al. 2018).

4.2 Pharmakokinetische Wechselwirkungen von THC

Cannabinoiden werden überwiegend in der Leber durch Enzyme des P-450-Enzymkomplexes verstoffwechselt. Daher können klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auftreten, die die gleichen Enzyme nutzen (s. Tab. 9 u. 10). Zum Beispiel hemmt THC die Aktivität des P-450-Enzyms CYP2C19, das ebenfalls den Abbau von Warfarin beeinflusst. Aufgrund eines Fallberichts wurde in einem Artikel Patient:innen, die Warfarin erhalten, davon abgeraten, Cannabis wegen des erhöhten Blutungsrisikos zu konsumieren (Damkier et al. 2019).

CYP450 kann sowohl durch Induktion als auch durch Hemmung verändert werden. Für die Induktion von CYP450 ist in der Regel ein längerer Zeitraum von mehreren Tagen erforderlich, was über eine verstärkte Verstoffwechslung zu einer Verringerung von Arzneimittelkonzentrationen im Blut und damit zu einer Verringerung der Arzneimittelwirkungen führen kann. Im Gegensatz dazu tritt die CYP450-Hemmung normalerweise unmittelbar auf und kann über einen verstärkten Metabolismus zu einem Anstieg der Arzneimittelplasmaspiegel führen, wodurch Arzneimit-

III Wirkungen und Nebenwirkungen

Tab. 9 Überblick über die jüngsten Übersichten über die Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und Cannabinoiden (modifiziert nach Alsherbiny u. Li. 2018)

Substanzen	betroffene Transporter und/oder Enzyme	experimentelle Ergebnisse	Quellen
Cannabis, THC, CBD, CBN in Kombination mit Chemotherapien und anderen Substanzen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Glykoprotein P (P-gp), Brustkrebsresistenzprotein (BCRP) und Multiresistenzprotein (MRP1, 2, 3 und 4) ■ Cytochrom P450 (3A, 2D6, 2C9, 1A1, 1A2, 1B1, 2B6 und 2C8) ■ UDP-Glucuronosyltransferasen (UGTs) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ die Expression der P-gp-, BCRP- und MRP1-4-Transporter wurde durch Cannabinoide gestört, jedoch nur in extrem hohen Dosen ■ CYP3A wurde durch THC, CBD und CBN kompetitiv gehemmt ■ CYP2D6 wurde durch THC, CBD und CBN gehemmt ■ CYP2C9 wurde durch THC, CBD und CBN gehemmt ■ CYP1A1, 1A2, 1B1, 2B6, 2C19, 3A4 und 2C8 wurden durch CBD stark gehemmt ■ UGT1A9 und 2B7 wurden durch CBD gehemmt ■ UGT1A7, 1A8 und 1A9 wurden durch CBN gehemmt ■ UGT2B7 wurde durch CBN aktiviert 	<p>Bouquié et al. 2018, Arellano et al. 2017, Zendulka et al. 2016</p>
Inhalation von δ 9-THC, CBD und Cannabis mit Psychopharmaka	Cytochrom P450	<ul style="list-style-type: none"> ■ CYP2C9 und CYP3A4 wurden durch THC gehemmt ■ CYP2C19 und CYP3A4 wurden durch CBD gehemmt ■ CYP1A1 und CYP1A2 wurden durch Inhalation von Cannabis induziert 	Zendulka et al. 2016
Cannabinoide mit anderen Drogen	Cytochrom P450	CYP3A4-Inhibitoren und Stimulatoren beeinflussen die Elimination von THC und CBD	Anderson u. Chan 2016
CBD mit Antiepileptika	Cytochrom P450 oder unbekannt	<p>klinische Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ nicht signifikante Erhöhung des Clobazam-Plasmaspiegels, durch CBD durch Hemmung von CYP2C19 ■ keine signifikante Änderung des Valproat-, Stiripentol- und Levetiracetam-Spiegels ■ signifikante Veränderungen des Plasmaspiegels von Clobazam, N-Desmethylclobazam, Rufinamid und Topiramid durch CBD ■ die Plasmaspiegel von Eslicarbazepin und Zonisamid waren nur bei Erwachsenen erhöht 	Gaston et al. 2017

Tab. 10 Pharmakokinetische Wechselwirkungen (nach Fachinformation Sativex®)

Cannabinoid	Kombinationspartner	Effekt bzw. Veränderung
Nabiximols (Sativex®)	Ketoconazol (CPY3A4-Hammer) gilt analog für: Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin	Area under the curve (AUC) und C_{\max} von THC und CBD erhöht
Nabiximols (Sativex®)	Rifampicin (CYP3A4-Induktor)	Area under the curve (AUC) und C_{\max} von THC und CBD vermindert

telwirkungen verstärkt werden können, was zu Nebenwirkungen oder Toxizitäten führen kann.

Es gibt zahlreiche Studien, die zeigen, dass Cannabinoide auf P450-Isoenzyme so einwirken können, dass sie den Stoffwechsel verschiedener Arzneimittel beeinflussen. Eine systematische Übersicht von Stout und Cimino (2014) zeigte, dass P-450 an der Metabolisierung mehrerer exogener Cannabinoide beteiligt ist, darunter THC (vor allem CYP2C9 und CYP3A4) und CBD (vor allem CYP2C19 und CYP3A4). Nach einer jüngeren Untersuchung ist der CYP2C9-Weg der Hauptweg für den Abbau von THC und die Bildung des ersten Metaboliten 11-Hydroxy-THC (11-OH-THC) (Patilea-Vrana u. Unadkat 2019). Der verbleibende THC-Abbaueweg wurde auf CYP2D6 zurückgeführt. 11-OH-THC wurde durch UDP-Glycosyltransferasen (UGTs), CYP3A4 und CYP2C9 abgebaut. In vielen Fällen ist die Relevanz experimenteller Befunde in Zellen oder Tieren für den Menschen jedoch noch nicht geklärt. Klinische Studien haben beispielsweise gezeigt, dass Cannabis die Pharmakokinetik von Irinotecan und Docetaxel nicht beeinflusst.

Darüber hinaus binden Cannabinoide an viele Membrantransporter, einschließlich Brustkrebs-resistentes Protein (BCRP) und Glycoprotein P (P-gp). Transportproteine schleusen fremde Stoffe wie etwa Zytostatika (Substrate) aus einer Zelle heraus und bestimmen damit wesentlich die Wirksamkeit einer Tumortherapie. Werden die Transportproteine in ihrer Aktivität gehemmt, kann beispielsweise die Bioverfügbarkeit der entsprechenden Krebsmedikamente steigen. In präklinischen Studien wurde über Wechselwirkungen von Cannabinoiden mit BCRP und P-gp berichtet. Die Dauer der Cannabinoidexposition beeinflusst die Expression von P-gp mit einer Herunterregulierung bei langzeitiger Exposition und einer Hochregulierung bei kurzzeitiger Exposition. Eine weitere Transporterfamilie ist das Multidrug Resistance Protein (MRP), das am Transport verschiedener Krebsmedikamente beteiligt ist. So wurde der MRP1-Transporter von verschiedenen Cannabinoiden unterschiedlich gehemmt, wobei CBD der wirksamste Inhibitor war, gefolgt von Cannabinol (CBN) und THC (Holland et al. 2008). Allerdings sind die in diesen Studien verwendeten Konzentrationen an Cannabinoiden in Bezug auf die Cannabinoidwirkungen auf Membrantransporter höher als die, die üblicherweise bei Cannabiskonsumierenden gemessen werden, sodass Wechselwirkungen aufgrund der Cannabinoid-Wirkungen auf Membrantransporter von fraglicher klinischer Relevanz sind.

4.3 Wechselwirkungen mit CBD

CBD hemmt die Enzyme CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 (Übersicht Grotenhermen 2017). Substrate von CYP2C19 sind beispielsweise Pantoprazol und Clobazam. Es hemmt auch die Aktivität des Enzyms CYP2D6, sodass Medikamente, die dieses Enzym benötigen, langsamer abgebaut werden und stärker wirken. Dazu zählen Omeprazol und Risperidon. Eine Anzahl von Medikamenten, wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir und Clarithromycin hemmen dieses Enzym, was zu einem verlangsamteten Abbau von CBD führen kann und damit zu höheren Konzentrationen. Auf der anderen Seite beschleunigen andere Medikamente wie Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin die Aktivität des CYP3A4-Enzyms, sodass CBD schneller abgebaut wird.

Mehrere Pflanzencannabinoide (THC, CBN, CBD) hemmen auch den Abbau von Warfarin und Diclofenac und verstärken so ihre Wirkung und ihre Wirkdauer. Diese Cannabinoidwirkung beruht auf einer Hemmung des CYP2C9.

In einer Studie mit 13 Kindern mit therapieresistenter Epilepsie, die mit CBD und Clobazam behandelt wurden, traten erhöhte Blutspiegel des Letzteren auf. Die mittlere Zunahme der Clobazam-Spiegel nach vierwöchiger Behandlung betrug 60%, mit einer großen Variation. Manchmal waren die Clobazam-Spiegel deutlich stärker erhöht. In einer offenen Studie mit 39 Erwachsenen und 42 Kindern erhöhte eine Epilepsiebehandlung mit CBD die Blutspiegel von Topiramaten, Rufinamid und N-Methylclobazam und senkte im Gegensatz zur vorausgegangenen Studie die Spiegel von Clobazam. Die Wirkung hing von der CBD-Dosis ab. Eine Zunahme der Blutspiegel von Zonisamid und Eslicarbazepin wurde bei steigenden CBD-Dosen bei Erwachsenen beobachtet. Mit Ausnahme der Spiegel für Clobazam und Desmethylclobazam bewegten sich alle beobachteten Spiegel innerhalb des akzeptierten therapeutischen Rahmens.

4.4 Wechselwirkungen von THC und CBD

CBD ist ein allosterischer Modulator am CB₁-Rezeptor, der damit Wirkungen von THC an diesem Rezeptor hemmt. CBD hat daher beim Menschen eine hemmende Wirkung auf die psychischen, andere subjektive und mehrere somatische Wirkungen des THC, die über den CB₁-Rezeptor vermittelt werden. CBD hemmt beispielsweise die appetitanregenden Wirkungen, die Reduzierung des Augeninnendrucks und die Tachykardie durch THC. Andererseits gibt es auch synergistische Wirkungen von THC und CBD, beispielsweise bei der Reduzierung von Entzündungen.

In einem Doppelblindversuch konnte gezeigt werden, dass die doppelte orale Menge an CBD die durch THC hervorgerufene Angst blockierte. Dieser antagonistische Effekt wurde auch bei anderen, durch THC hervorgerufenen Symptomen festgestellt, unter anderem bei Konzentrationsschwierigkeiten und inkohärenten Gedankengängen (Karniol et al. 1974). Aber: In einer Studie aus Großbritannien mit 46 gelegentlichen Cannabiskonsumierenden hatten unterschiedliche Dosen von inhaliertem CBD keine relevanten Auswirkungen auf die psychologischen und kognitiven Wirkungen von inhaliertem THC. Die Teilnehmenden inhalierten Cannabis, das 10 mg THC und entweder 0 mg (0:1 CBD:THC), 10 mg (1:1), 20 mg (2:1) oder 30 mg (3:1) CBD enthielt (Englund et al. 2023).



Literatur

- Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL (2011) Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 90(6):844–51
- Alsherbiny MA, Li CG (2018) Medicinal Cannabis-Potential Drug Interactions. *Medicines (Basel)* 6(1)
- Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. *Clin Pharmacokinet*. 2016 Nov;55(11):1353-1368. doi: 10.1007/s40262-016-0400-9. PMID: 27106177
- Arkell TR, Lintzeris N, Kevin RC, Ramaekers JG, Vandrey R, Irwin C, Haber PS, McGregor IS (2019) Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology (Berl)*, im Druck.
- Arellano AL, (2017) Papaseit E, Romaguera A, Torrens M, Farré M (2017) Neuropsychiatric and General Interactions of Natural and Synthetic Cannabinoids with Drugs of Abuse and Medicines. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 16(5):554–566 Arellano et al. 2017
- Atwal N, Casey SL, Mitchell VA, Vaughan CW (2019) THC and gabapentin interactions in a mouse neuropathic pain model. *Neuropharmacology* 144:115–121
- Bouquie R, Deslandes G, Mazaré H, Cogné M, Mahé J, Grégoire M, Jolliet P (2018) Cannabis and anticancer drugs: societal usage and expected pharmacological interactions – a review. *Fundam Clin Pharmacol* 32(5):462–484
- Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, Madsen KG, Hellfritsch M, Pottegård A (2019) Interaction between warfarin and cannabis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 124(1):28–31
- Englund A, Oliver D, Chesney E, Chester L, Wilson J, Sovi S, De Micheli A, Hodsoll J, Fusar-Poli P, Strang J, Murray RM, Freeman TP, McGuire P (2023) Does cannabidiol make cannabis safer? A randomised, double-blind, cross-over trial of cannabis with four different CBD:THC ratios. *Neuropsychopharmacology*. 48(6):869-876.
- Fachinformation Sativex®, Stand März 2015
- Franks LN, Ford BM, Fujiwara T, Zhao H, Prather PL (2018) The tamoxifen derivative ridaifen-B is a high affinity selective CB2 receptor inverse agonist exhibiting anti-inflammatory and anti-osteoclastogenic effects. *Toxicol Appl Pharmacol* 353:31–42
- Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP (2017) UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* 58(9):1586–1592
- Grotenhermen F (2005) Cannabinoids. *Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders* 4, 507–30
- Grotenhermen F (2017) Cannabidiol: Ein Cannabinoid mit Potenzial. Solothurn, Schweiz: Nachtschatten Verlag
- Holland ML, Allen JD, Arnold JC (2008) Interaction of plant cannabinoids with the multidrug transporter ABCB1 (MRP1). *Eur J Pharmacol* 591(1–3):128–31
- Hollister LE (1999) Interactions of marihuana and $\Delta 9$ -THC with other drugs. In: Nahas G, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S (Hrsg.) *Marihuana and Medicine*. 273–277. Humana Press, Totowa, NJ
- Iffland K, Grotenhermen F (2017) An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res* 2(1):139–154
- Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA (1974) Cannabidiol interferes with the effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol*. 28(1):172-7
- MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018 Mar;49:12-19. doi: 10.1016/j.ijim.2018.01.004. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29307505
- Patilea-Vrana GI, Unadkat JD (2019) Quantifying hepatic enzyme kinetics of (–)- $\delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC) and its psychoactive metabolite, 11-OH-THC, through in vitro modeling. *Drug Metab Dispos*, im Druck
- Stout SM, Cimino NM (2014) Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev* 46(1):86–95
- Sutin KM, Nahas GG (1999) Physiological and pharmacological interactions of marihuana ($\Delta 9$ -THC) with drugs and anesthetics. In: Nahas G, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S (Hrsg.) *Marihuana and Medicine*. 253–271. Humana Press, Totowa, NJ
- Taylor L, Crockett J, Tayo B, Morrison G (2019) A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Trial of the Pharmacokinetics and Safety of Cannabidiol (CBD) in Subjects With Mild to Severe Hepatic Impairment. *J Clin Pharmacol*, im Druck
- Zendulka O, Dovrtělová G, Nosková K, Turjap M, Šulcová A, Hanuš L, Juřica J (2016) Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Drug Metab* 17(3):206–26