

Wechselwirkungen

CBD und Opiate/Benzodiazepine

- Wechselwirkungen
- CBD kann als Inhibitor Abbau hemmen
- Pharmakokinetische Wechselwirkungen
- Pharmakodynamische Wechselwirkungen
- CBD und Opiate/Benzodiazepine

Wechselwirkungen

Cannabis wird in Deutschland meist als Drittlinien- bzw. Add-on-Therapie eingesetzt. Dementsprechend sind ein Großteil der Cannabispatienten polymedikalisiert und weisen ein erhöhtes Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen auf. Eine unerlegte Verschreibung verschiedener Arzneimittelgruppen ohne Abwägung möglicher Wechselwirkungen kann folglich das Risiko an Nebenwirkungen erhöhen und den Therapieerfolg und Gesundheitszustand des Patienten beeinträchtigen. Cannabinoide werden über verschiedene Subtypen des Cytochrom P450 abgebaut und können gleichzeitig dessen enzymatische Aktivität beeinflussen. Der Cytochrom-P450-Komplex ist für den Abbau einer Vielzahl verschiedener Medikamente verantwortlich; Veränderungen seiner Enzymaktivität wirken sich auf die Serumspiegel der verabreichten Substanzen aus; Wirkung und Nebenwirkungen werden beeinflusst.

CBD kann als Inhibitor Abbau hemmen

Aus diesem Grund besteht ein potenzielles Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Cannabinoiden und allen Begleitmedikamenten, die über die entsprechenden CYP450-Subtypen verstoffwechselt werden bzw. dessen enzymatische Aktivität beeinflussen (CYP-Induktoren/CYP-Inhibitoren). Aktuell gibt es jedoch nur wenige In-vivo-Hinweise auf cannabinoidebedingte Wechselwirkungen. In-vitro-Daten zeigen, dass die hepatischen Isoenzyme 2C9 und 3A4 eine signifikante Rolle im Primärstoffwechsel von THC spielen. Die Subtypen 2C19 und 3A4 scheinen für den von CBD verantwortlich zu sein. CBD ist für beide Subtypen jedoch nicht nur Substrat, sondern auch Inhibitor und kann somit den Abbau anderer Medikamente beeinflussen.

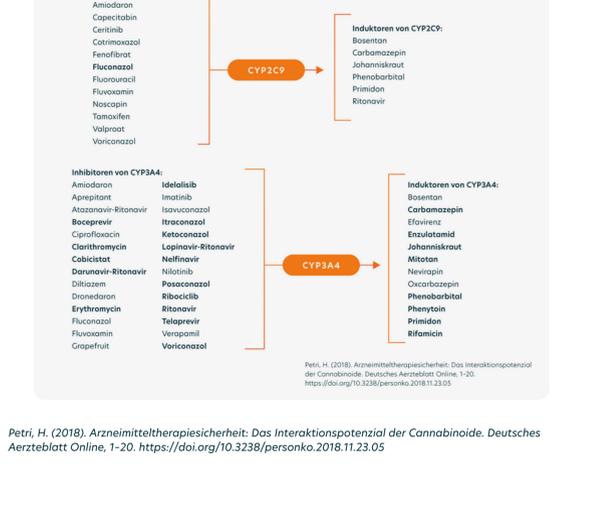
WECHSELWIRKUNGEN					
TABELLE					
Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der Cannabinoide					
Substanz	CYP450-Enzymkategorie und modifizierende Wirkung	Interaktionen durch CYP450-Medikation	Interaktionsrisiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik
Cannabidiol per se	Substrat von CYP3A4 Mikrosomal Inhibitor von CYP2C9 Mikrosomal Inhibitor von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -induktoren	CHC3A		Risiko 3B6 der Mikrosomaler und Substrat für CYP2C9 und CYP2C19 mit CYP3A4-Inhibitoren und -induktoren. Erhöhter L ₀₅₀ mit CYP2C9 und CYP2C19. Weniger häufiger und mit einer 3B6-Interaktion.
Cannabidiol geruch	Substrat von CYP2C9 Substrat von CYP3A4 Starker Induktor von CYP2C9	CYP2C9-Inhibitoren und -induktoren CYP3A4-Inhibitoren und -induktoren	CHC2C9	CYP2C9-Inhibitoren und -induktoren CYP3A4-Inhibitoren und -induktoren	
Cannabidiol vaporisiert	Substrat von CYP2C9 Substrat von CYP3A4	CYP2C9-Inhibitoren und -induktoren CYP3A4-Inhibitoren und -induktoren	CHC2C9		
Dronabinol per se	Substrat von CYP2C9 Substrat von CYP3A4	CYP2C9-Inhibitoren und -induktoren CYP3A4-Inhibitoren und -induktoren	CHC2C9		
Nabilon	Nicht bekannt	Nicht bekannt	CHC2C9	Abbau durch CYP-Isoenzyme ist nicht bekannt Pharmacogenetischer 17q-Defekt entspricht der Wirkung von 7-8 mg Dronabinol	
THC/CBD Inhalation als Mischung	Substrat von CYP2C9 Substrat von CYP3A4	CYP2C9-Inhibitoren und -induktoren CYP3A4-Inhibitoren und -induktoren	CHC2C9		

CHC3A Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms zu empfehlen
CHC2C9 Es gibt mehrere klinisch bedeutsame Interaktionen. Die Anwendung eines Interaktionsprogramms ist ratsam.
 Petri, H. (2018). Arzneimitteltherapiesicherheit: Das Interaktionspotenzial der Cannabinoide. Deutsches Arzteblatt Online, 1-20. <https://doi.org/10.3238/personko.2018.11.23.05>

Da bis heute leider nur wenige pharmakokinetische In-vivo-Studien mit cannabisbasierten Arzneimitteln veröffentlicht wurden, ist es umso wichtiger, Substrate, Inhibitoren und Induktoren der von CBD und THC beeinflussten Isoenzyme des Cytochrom P450 zu kennen.

WECHSELWIRKUNG		
Enzyme	Medikamentenbeispiel	Effekt/Empfehlung
CYP3A4 Substrate	Immunosuppressiva, Chemotherapeutika, Antidepressiva, Antipsychotika, Opiate, Benzodiazepine, β -Blocker, Statine, Calciumantagonisten und weitere.	Erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Substraten. Koordination vermeiden, Reduzierung der Substratdosis. Überwachung von subklinischer Wirkung und Toxizität. Vermeidung einer Kombination von Substraten/Verabreichung mit neuer Behandlungsmethode/Veränderung der Dosis.
CYP3A4 Hemmer	Stark: Protease-Inhibitoren, Ketoconazol, Itraconazol, Nifedipin Mäßig: Amiodaron, Verapamil, Cyclosporin, Aprepitant, Isoniazid	Erhöhter CBD-Bioverfügbarkeit, mögliche Erhöhung der CBD-Wirkstärke, Reduktion der CBD-Dosis.
CYP3A4 Induktoren	Stark: Rifampicin, Phenytoin Mäßig: Carbamazepin, Topiramid, Phosphoribid, Rifampicin, Efavirenz, Pregabalin	Verringerte CBD-Bioverfügbarkeit, mögliche Abnahme der CBD-Wirkstärke, Erhöhung der CBD-Dosis.
CYP2C9 Substrate	Antidepressiva, Antipsychotika, Proteaseinhibitoren, Cephalosporine, Propofol, Carbamazepin, Cyclophosphamid, Warfarin	Erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen in Zusammenhang mit dem Substrat. Koordination vermeiden, Reduzierung der Substratdosis. Überwachung auf/zu unerwünschten Wirkungen und Toxizität. Vermeidung einer Kombination von Substraten/Verabreichung mit neuer Behandlungsmethode/Veränderung der Dosis.
CYP2C9 Hemmer	Stark: Fluconazol, Fluorinil Mäßig: Proteaseinhibitoren, Cyclosporin, Ketoconazol, Efavirenz	Erhöhter CBD-Bioverfügbarkeit, mögliche Abnahme der CBD-Wirkstärke, Reduktion der CBD-Dosis.
CYP2C9 Induktoren	Rifampin, Carbamazepin, Phosphoribid, Phenytoin, Isoniazid	Verringerte CBD-Bioverfügbarkeit, mögliche Abnahme der CBD-Wirkstärke, Erhöhung der CBD-Dosis.
CYP2C9 Substrate	Phosphoribid, Proteaseinhibitoren, Cyclosporin, Ketoconazol, Efavirenz, Nifedipin, Rifampin, Carbamazepin, Phenytoin, Isoniazid	Erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen in Zusammenhang mit dem Substrat. Koordination vermeiden, Reduzierung der Substratdosis. Überwachung auf/zu unerwünschten Wirkungen und Toxizität. Vermeidung einer Kombination von Substraten/Verabreichung mit neuer Behandlungsmethode/Veränderung der Dosis.

Brown JD, Winterstein AG. Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med.* 2019 Jul 8;8(7):989. doi: 10.3390/jcm807989. PMID: 31288397; PMCID: PMC6678684.
 Petri, H. (2018). Arzneimitteltherapiesicherheit: Das Interaktionspotenzial der Cannabinoide. Deutsches Arzteblatt Online, 1-20. <https://doi.org/10.3238/personko.2018.11.23.05>



Petri, H. (2018). Arzneimitteltherapiesicherheit: Das Interaktionspotenzial der Cannabinoide. Deutsches Arzteblatt Online, 1-20. <https://doi.org/10.3238/personko.2018.11.23.05>

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In-vivo-Studien mit dem Fertigarzneimittel Sativex (2,7 mg THC + 2,5 mg CBD/Sprühstoß) haben gezeigt, dass die gemeinsame Verabreichung mit Ketoconazol, einem potenten CYP3A4-Inhibitor, zu erhöhten Serumspiegeln von CBD und THC führt.

Verabreicht man Sativex zusammen mit Rifampicin, einem potenten CYP3A4- und CYP2C19-Induktor, konnten deutlich reduzierte Serumspiegel festgestellt werden. Durch die Verabreichung zusammen mit Omeprazol (einem CYP19-Inhibitor) wurden keine Veränderungen festgestellt.

Die gleichzeitige Verabreichung von bestimmten Cannabinoiden und CYP-Inhibitoren kann die Stoffwechselaktivität des Enzymkomplexes hemmen und somit den Leberabbau der Cannabinoide verlangsamen. Es kommt zu erhöhten Serum-Cannabinoidspiegeln und somit zu einem verstärkten Risiko an Nebenwirkungen. Die verabreichte Cannabinoide Menge sollte reduziert werden.

CBD selbst kann bei hohen Behandlungsmengen eine hemmende Wirkung auf CYP2C19 und CYP3A4 haben und somit den Serumspiegel der verschiedenen CYP450-Substrate beeinflussen.

CYP-Induktoren erhöhen die Stoffwechselaktivität des Enzymkomplexes und beschleunigen somit den Abbauprozess der Cannabinoide in der Leber. Die Cannabinoide Menge muss gegebenenfalls erhöht werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von bestimmten Cannabinoiden zusammen mit Alkohol oder Medikamenten mit anticholinerg (z. B. Antihistaminika usw.), sedierender (Benzodiazepine, Opiate, etc.) oder psychotroper Wirkung ist besondere Vorsicht geboten, da es zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen kommen kann. Besonders bei älteren Patienten ist das Sturzrisiko erhöht.

PHARMAKODYNAMISCHE WECHSELWIRKUNG		
Wirkstoffklasse	Theoretischer Effekt	Klinische Empfehlung
Anticholinergika, z.B.: Amitriptylin	Suchterregende Tachykardie und/oder Hypertonie	Beobachten
ZNS Sedativ, z.B.: Alkohol, Barbiturate, Benzodiazepine, Opiate	Süchtig machende Wirkung, einschließlich kognitiven Störungen, kann jedoch in Kombination mit Opioiden oder Benzodiazepinen eingesetzt werden, um die Abhängigkeit von diesen Medikamenten zu verringern	Beobachten
CYP2A2 Substrate, z.B.: Paracetamol, Duloxetine, Göttingen	Erhöhte Serumkonzentration von Substanzen	Beobachten
CYP3A4 Induktoren/Hemmer z.B.: Johanniskraut, Erythromycin	Erhöht bzw. verringert die Cannabinoidekonzentration des Serums	Beobachten
CYP2C9 Hemmer, z.B.: Fluconazol	Erhöhte Cannabinoidekonzentration des Serums	Beobachten
Dulofiran	Verbessert das Profil der unerwünschten Wirkungen/Nur aus 2 Fallberichten dokumentiert	Beobachten
Nabilon	Additive Tachykardie und stimulierende Wirkungen	Beobachten
Einige Krebstherapien z.B.: PD-1/PD-L1-Hemmer	Reduziert das Ansprechen auf die Behandlung	Generell vermeiden

Hinweis: Viele Daten, die diese Empfehlungen stützen, stammen aus Studien über den Cannabinoideinsatz in der Freizeit und sollten mit Vorsicht interpretiert werden. Individuelle Interaktionen von THC und CBD können unterschiedlich sein. Diese Liste ist nicht vollständig.
 Abkürzungen: CBD, Cannabidiol; ZNS, Zentrales Nervensystem; PD-1/PD-L1, programmierter Zelltod 1 und 2; Liganden; THC, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol.
 Published 2020 Dec 1. doi:10.2147/IJGM.S275049

Laut einem Bericht von Russo et al. konnten selbst beim Einsatz komplexer Arzneimittelschemata u. a. mit Opioiden, trizyklischen Antidepressiva und Antikonvulsiva keine schweren Arzneimittelwechselwirkungen beobachtet werden, die die Verwendung von cannabinoidehaltigen Arzneimitteln grundsätzlich kontraindizieren.

Zum aktuellen Zeitpunkt liegt nur eine begrenzte Anzahl an Daten zu signifikanten, durch Cannabinoide verursachten Arzneimittelwechselwirkungen vor. Weitere großangelegte Studien und evidenzbasierte klinische Leitlinien, die sich mit den Wechselwirkungen zwischen Cannabinoiden und den unterschiedlichen Arzneimittelgruppen auseinandersetzen, werden jedoch dringend benötigt.

Aus diesem Grund sollte besonders bei Polymedikation, älteren Menschen und Patienten mit chronischen Krankheiten oder Nieren- und Lebererkrankungen auf eine engmaschige Kontrolle der Neben- und Zwischenwirkungen geachtet werden.

CBD und Opiate/Benzodiazepine

Studien mit chronischen Schmerzpatienten lassen vermuten, dass Cannabinoide die analgetische Wirkung von Opioiden verstärken können. Auf diese Weise kann die Opiatmenge reduziert, entsprechende Nebenwirkungen gelindert und die Lebensqualität des Patienten verbessert werden.

Durch die synergistische Wirkung können bei hoher Dosierung bzw. ausbleibender gegenseitiger Dosisanpassung die Nebenwirkungen verstärkt werden. Patienten, bei denen beide Substanzgruppen parallel verabreicht werden, sollten aus diesem Grund besonders zu Beginn der Therapie engmaschig kontrolliert werden. Erste Studien lassen eine ähnliche synergistische Wirkung mit Benzodiazepinen vermuten.

Cannabinoide wirken nicht spezifisch und können bei verschiedensten Krankheitsbildern eingesetzt werden. Aus diesem Grund können z.B. Sedierung, Appetitsteigerung, Euphorie oder Muskelrelaxation je nach Zustand und Grunderkrankung des Patienten als Wirkung oder Nebenwirkungen angesehen werden.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen sollte umgehend der begleitende Arzt benachrichtigt werden. Insbesondere bei unerwünschten psychischen Wirkungen wie Angst, Panik oder Paranoia sollte die Medikation bis zur nächsten ärztlichen Beratung abgesetzt werden.

Haben Sie Fragen?

Wir helfen Ihnen gerne weiter. Füllen Sie dazu bitte den Kontaktformular aus

Zum Kontaktformular

