DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 51; Ausgabe 07 / 2024

Potenzielle Interaktionen Cannabidiolhaltiger Arzneimittel [CME]

Zusammenfassung

Angesichts der aggressiven Werbung für Cannabidiol(CBD)-haltige Produkte und des zunehmenden Konsums gibt es dringenden Bedarf an mehr pharmakologisch-klinischer Forschung und Aufklärung bei Ärzten und Patienten zu potenziellen Interaktionen mit (anderen) Medikamenten. Es ist unbefriedigend und im Hinblick auf die Arzneimitteltherapiesicherheit auch gefährlich, wie wenig bisher über die Interaktionen CBD-haltiger Produkte mit Arzneistoffen bekannt ist – speziell über die klinische Relevanz – obwohl zahlreiche häufig verordnete Medikamente das Potenzial haben, in ihrer Wirkung durch CBD beeinflusst zu werden. Fragen nach Einnahme von Cannabidiol sollten generell Bestandteil der Medikamenten-Anamnese sein und Verdachtsfälle von Interaktionen an die zuständigen Stellen gemeldet werden.

Anlässlich des vor kurzem in Deutschland in Kraft getretenen Cannabis-Gesetzes haben wir auf Nutzen und Gesundheitsrisiken von Cannabis-Produkten hingewiesen – soweit sie bisher bekannt sind [1]. Cannabis dürfte einen gewissen therapeutischen Nutzen haben in der Tumor- und Schmerztherapie, bei chronisch entzündlichen Darm- und einigen neurologischen Erkrankungen, wie Multiple Sklerose und Epilepsie [2]. Der Gebrauch von Cannabis erhöht aber auch das Risiko für psychische und zerebrovaskuläre Erkrankungen und beeinträchtigt die Vigilanz, das Sehvermögen sowie wichtige kognitive Funktionen. Leistungen in der Schule und am Arbeitsplatz können sich verschlechtern, und es steigt auch die Gefahr für Unfälle im Straßenverkehr. Bei Schwangeren erhöht sich das Risiko für Frühgeburten und Entwicklungsverzögerungen der Kinder; bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen verfünffacht sich das Risiko für Psychosen [2].

Cannabidiol (CBD) ist neben Tetrahydrocannabinol (THC) eines von 113 in der Cannabispflanze identifizierten Cannabinoiden. Im Unterschied zu THC wirkt CBD nicht psychoaktiv. Es ist als „novel food“ zugelassen, wird intensiv mit vielen Versprechungen in der Laienpresse beworben und ist ohne Auflagen in Apotheken, im Einzelhandel und im Internet in Kapseln oder Ölen für die orale Einnahme erhältlich. Es kann auch inhaliert werden; zudem ist es in verschiedenen Kosmetika enthalten CBD soll entkrampfend, entzündungshemmend, angstlösend und antiemetisch wirken. Der Umsatz von CBD-Produkten hat in den letzten Jahren zugenommen. Im Jahr 2024 wird der Umsatz im deutschen Cannabis-Markt voraussichtlich 965 Mio. € und in Österreich rund 146 Mio. € betragen. Die jährlichen Wachstumsraten werden auf 2,5-3,5% prognostiziert [3].

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Bislang ist noch zu wenig bekannt die Tatsache, dass CBD die Aktivität folgender Enzyme und Transportproteine (ETP) beeinflusst [4]: Cytochrom P450 (CYP) 3A4/5, CYP2C9, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1, CYP1A2, CYP2C19, Carboxylesterase 1 (CES1), Uridin 5'diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9, UGT2B7 und P-Glykoprotein (P-gp). Da zahlreiche Medikamente Substrate dieser ETP sind, besteht die Möglichkeit pharmakokinetischer Interaktionen und klinischer Auswirkungen. Kollegen aus Wien haben kürzlich einen interessanten Überblick über potenziell mit CBD interagierenden Medikamenten publiziert [4].

Methodik: Es wurden Substrate der ETP CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1, CYP1A2, CYP2C19, CES1, UGT1A9, UGT2B7 und P-gp in der pharmakologischen Literatur gesucht und deren anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifizierung erfasst [5], [6]. Außerdem wurden in PubMed Berichte zu Interaktionen von Arzneimitteln mit CBD gesucht. Die Recherche wurde auf die orale Einnahme von CBD beschränkt. Aus der Literatur und mittels Informationen der österreichischen Sozialversicherung wurden Daten in Deutschland und Österreich erhoben über die Verschreibungshäufigkeit von Medikamenten, die Substrate der oben erwähnten ETP sind.

Ergebnisse: Es fanden sich 404 Substrate der o.g. ETP. Nach der ATC-Klassifizierung handelt es sich dabei um 125 Medikamente für das Nervensystem, 74 für das kardiovaskuläre System, 66 antineoplastische und immunmodulierende Medikamente, 42 für das alimentäre System und den Metabolismus, 32 Anti-Infektiva, 20 für das respiratorische System, 14 für das muskuloskelettale System, 11 für das Blut und blutbildende Organe, 9 für das Urogenital-System, 3 Dermatologika und 8 „verschiedene".

Publikationen über Interaktionen mit CBD-haltigen Zubereitungen fanden sich bei 53 dieser 404 Medikamente (13%; s. Tab. 1). Die Publikationen berichten über Untersuchungen beim Menschen (n = 25), *in vivo* (n = 13) oder *in vitro* (n = 15). Es fanden sich Studien, in denen die Substratspiegel im Serum gemessen wurden, sowie auch solche mit Ergebnissen zu klinischen Auswirkungen. Für nur 5 Medikamente wurden sowohl erhöhte Substratspiegel als auch klinische Effekte beschrieben. Bei 31 von 53 Medikamenten ist durch CBD eine Zunahme der Substratwirkung, bei einem Medikament eine Abnahme und bei 4 Medikamenten keine Änderung berichtet bzw. zu erwarten. Bei 5 weiteren Medikamenten waren die Ergebnisse widersprüchlich und bei 12 weiteren Medikamenten unbekannt. Die Studien zu Interaktionen von CBD wurden bei 5 Medikamenten nur an gesunden Freiwilligen durchgeführt, bei den übrigen 20 Medikamenten stammen die Daten von Patienten (s. Tab. 1).

Widersprüchliche Berichte fanden sich über die Auswirkung von CBD auf die Antikoagulation mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin. Meist wurde eine Verstärkung der antikoagulatorischen Wirkung beobachtet; allerdings gab es auch Studien, in denen kein Effekt auf den INR-Wert beschrieben wurde. Zu Interaktionen von CBD mit anderen Antikoagulanzien, wie Phenprocoumon, Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban oder Dabigatran, fanden sich keine Daten, obwohl alle diese Substanzen Substrate von ETP sind.

Bei antineoplastischen und immunmodulierenden Arzneistoffen verstärkt CBD meist die Wirkung (s. Tab. 1). Die Wirkung von Tamoxifen wird durch die gleichzeitige Einnahme von CBD abgeschwächt.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Zu Interaktionen von CBD mit Medikamenten für das Nervensystem gibt es die meisten Daten, vermutlich weil CBD zur Behandlung spezieller Formen der Epilepsie zugelassen ist. Meist verstärkt CBD die Wirkung des Substrats (s. Tab. 1).

Unter den in Deutschland und Österreich besonders häufig verordneten Medikamenten befinden sich 26 Substrate von ETP mit dem Potenzial einer Interaktion mit CBD, darunter Antikoagulanzien (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban), Antidiabetika (Dapagliflozin, Linagliptin), Betablocker (Bisoprolol, Metoprolol), Statine (Rosuvastatin, Simvastatin) und Psychopharmaka bzw. Hypnotika (Sertralin, Trazodon, Triazolam, Zolpidem; s. Tab. 2 in unserer Online-Ausgabe; [7], [8]). Lediglich zu 3 dieser 26 Medikamente gibt es Daten über eine Interaktion mit CBD: CBD verstärkt die Wirkung von Diclofenac *in vitro*. Zu Escitalopram und Sertralin gibt es Berichte bei Patienten, dass die Wirkung verstärkt wird (s. Tab. 1).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 1
Studien zu Interaktionen zwischen Cannabidiol und verschiedenen Arzneistoffen (mod. nach 4)

Arzneimittel/ Substrat	Studientyp/ Probanden	Substrat-spiegel	Klinische Wirkung
Acetaminophen	*in vivo*	n.b.	↑
Anthracyclin	*in vitro*	↑	n.b.
Äthanol	FS, GF	n.b.	↑
Brivaracetam	FS, P	↑	n.b.
Carbamazepin	*in vivo*	akut ↑, chronisch ↓	n.b.
Chlordiazepoxid	*in vivo*	n.b.	↓
Ciclosporin	*in vivo*	↑	n.b.
Citalopram	KS, P	↑	↑
Clobazam	KS, P	↑	↑
Cocain	*in vivo*	↑	n.b.
Coffein	KS, GF	↑	n.b.
Dextromethorphan	*in vitro*	↑	n.b.
Diclofenac	*in vitro*	↑	n.b.
Diltiazem	*in vitro*	↑	n.b.
Docetaxel	*in vitro*	↑	n.b.
Doxorubicin	*in vitro*	↑	n.b.
Erythromycin	*in vivo*	↑	n.b.
Escitalopram	KS, P	↑	↑
Eslicarbazepin	FS, P	↑	n.b.
Everolimus	KS, GF, P	↑	↑
Fentanyl	KS, GF	n.b.	±
Fluoxetin	FB, P	n.b.	↑/±
Gabapentin	*in vivo*	↑	n.b.
Imatinib	*in vitro*	↑	n.b.
Imipramin	*in vivo*	n.b.	↑
Irinotecan	*in vitro*	↑	n.b.
Isofluran	*in vivo*	n.b.	↑/↓
Ketamin	KS, GF	n.b.	↑
Lamotrigin	*in vivo*	±	±
Methadon	FB, P	↑	↑
Methotrexat	KS, P	n.b.	↑
Methylphenidat	KS, GF	±	±
Midazolam	*in vitro*	↑	n.b.
Mitoxantron	*in vitro*	↑	n.b.
Morphin	*in vivo*	n.b.	↑
Omeprazol	*in vitro*	↑	n.b.
Paclitaxel	*in vitro*	↑	n.b.
Phenobarbital	KS, P	↑/±	n.b.
Phenytoin	FS, P	±	n.b.
Risperidon	*in vivo*	n.b.	↓
Rufinamid	FS, P	↑	n.b.
Sertralin	FS, P	↑	↑
Sirolimus	KS, P	↑	n.b.
Stiripentol	KS, P	↑/±	n.b.
Tacrolimus	FB, P	↑	n.b.
Tamoxifen	FB, P	↓	n.b.
Testosteron	*in vivo*	n.b.	↓
Theophyllin	*in vitro*	↑	n.b.
Topiramat	KS, P	↑/±	n.b.
Topotecan	*in vitro*	↑	n.b.
Valproinsäure	KS, P	±	n.b.
Verapamil	*in vitro*	↑	n.b.
Warfarin	FB, P	↑/±	n.b.

FB = Fallbericht; FS = Fallserie; GF = gesunde Freiwillige; KS = Kohortenstudie; n.b. = nicht berichtet; P = Patienten; ↑ = Wirkung verstärkt; ↓ = Wirkung abgeschwächt; ± = keine Wirkung;
/ = widersprüchliche Ergebnisse

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 2
Häufig verordnete Arzneimittel in Deutschland (D) und Österreich (A) als Substrate von Enzymen und Transportproteinen, deren Aktivität durch Cannabidiol beeinflusst wird (mod. nach 4)

Arzneimittel/ Substrat	ATC	CYP 3A4/5	CYP 2C9	CYP 2B6	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 1A2	CYP 2C19	UGT 1A9	UGT 2B7	CES 1	P-gp	D 2022 (7)	A 2023 (8)
Dapagliflozin	A	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+
Esomeprazol	A	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+
Linagliptin	A	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+
Pantoprazol	A	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	+
Apixaban	B	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	+	+
Clopidogrel	B	+	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	n.b.	n.b.	+	+	n.b.	+
Edoxaban	B	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	
Rivaroxaban	B	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	+	+
Amlodipin	C	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	+
Atorvastatin	C	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	+	n.b.
Bisoprolol	C	n.b.	n.b.	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	+
Ezetimib	C	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	+
Lercanidipin	C	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	+
Metoprolol	C	n.b.	n.b.	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	n.b.
Ramipril	C	n.b.		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	n.b.	+	n.b.
Rosuvastatin	C	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+
Simvastatin	C	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	+	+	+	n.b.
Torasemid	C	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	n.b.
Diclofenac	M	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+
Ibuprofen	M	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	+	n.b.	n.b.	+	n.b.
Escitalopram	N	+	n.b.	n.b.	+	n.b.	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+
Hydromorphon	N	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	+
Sertralin	N	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+
Trazodon	N	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+
Triazolam	N	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+
Zolpidem	N	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+

ATC = Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem: A = alimentäres System und Metabolismus, B = Blut und blutbildende Organe, C = kardiovaskuläres System, M = muskuloskelettales System, N = Nervensystem; CES1 = Carboxylesterase 1; CYP = Cytochrom P450; n.b. = nicht berichtet; P-gp = P-Glykoprotein; UGT = Uridin 5'diphospho-glucuronosyltransferase

Literatur

1. AMB 2024, 58, 17. (Link zur Quelle)
2. Solmi, M., et al.: BMJ 2023, 382, e072348. (Link zur Quelle)
3. https://de.statista.com/outlook/hmo/cannabis/oesterreich (Zugriff am 17.4.2024). (Link zur Quelle)
4. Stöllberger, C., und Finsterer, J.: Eur. J. Intern. Med. 2023, 118, 6. (Link zur Quelle)
5. Page, R.L., et al.: Circulation 2020, 142, e131. (Link zur Quelle)
6. https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx (Zugriff am 17.4.2024. (Link zur Quelle)
7. Mühlbauer, B., und Ludwig, W.-D.: Arzneiverordnungen 2022 im Überblick. In: Ludwig, W.-D., Mühlbauer, B., Seifert, R. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2023. Springer, Berlin, Heidelberg, 2024. (Link zur Quelle)
8. Felix Gruber. Dachverband der Sozialversicherungsträger, Wien. 24.4.2024. (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.