

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial der Cannabinoide

Holger Petri, Bad Wildungen*

Medizinisch finden neben pflanzlichem Cannabis die chemisch definierten Wirkstoffe Cannabidiol, Dronabinol und Nabilon Anwendung. In Abhängigkeit von der Art der Anwendung sind die Cannabinoide in unterschiedlichem Ausmaß Substrate des polymorph exprimierten Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyms 2C9 und von CYP3A4 (Tab. 1). Die Inhalation von Cannabisrauch induziert die Bildung von CYP1A2 und die systemische Einnahme von Cannabidiol in hohen Dosen hemmt die Enzyme CYP2C19 und CYP3A4.

Psychopharmakotherapie 2018;25:259–62.

Zu den Cannabis-basierten Arzneimitteln zählen die als Fertigarzneimittel verfügbaren Wirkstoffe Nabilon und Nabiximols, die Reinstoffe Cannabidiol und Dronabinol sowie Cannabisextrakte und Cannabisblüten. Die für die therapeutischen Effekte verantwortlichen Cannabinoide sind das psychoaktive Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). In Abhängigkeit der Anwendungsart unterscheidet sich die Pharmakokinetik der Cannabis-basierten Arzneimittel und damit auch das Potenzial für Cytochrom-P450-bedingte Wechselwirkungen.

Der metabolische Weg von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol führt zum pharmakologisch äquipotenten, psychoaktiven Metaboliten 11-Hydroxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (11-OH-THC). 11-OH-THC wird weiter zum inaktiven Metaboliten 11-nor-9-Carboxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Tetrahydrocannabinolsäure, THC-COOH) verstoffwechselt (Abb. 1). Cannabidiol wird zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Die Reaktionsschritte werden primär über Cytochrom-P450-Isoenzyme katalysiert [9]. Es gibt nur wenige pharmakokinetische In-vivo-Interaktionsstudien mit Cannabis-basierten Arzneimitteln.

Cannabidiol

Cannabidiol systemisch eingenommen beugt Anfällen beim Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom vor. Clobazam ist bei diesen Erkrankungen ein häufig eingesetztes Antikonvulsivum. Clobazam wird über CYP3A4 zum aktiven Metaboliten N-Desmethyloclobazam (N-CLB) verstoffwechselt. Dieser wird anschließend über CYP2C19 weiter abgebaut [4]. Cannabidiol erhöhte bei Kindern die Clobazam-Plasmaspiegel um $60 \pm 80\%$, die seines Metaboliten N-CLB um $500 \pm 300\%$ [7]. In einer weiteren Untersuchung wurden Plasmaspiegeländerungen häufig eingesetzter Antikonvulsiva durch Cannabidiol bei Erwachsenen und Kindern gemessen. Mit zunehmender Cannabidiol-Dosis stiegen die AUC-Werte (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) von Clobazam, Topiramid und Rufinamid. Bei Erwachsenen stiegen auch die Plasmaspiegel von Eslicarbazepin und Zonisamid. Nur bei Clobazam und N-Desmethyloclobazam lagen die Plasmaspiegel im Durchschnitt überhalb der empfohlenen Referenzwerte. Bei den anderen Antikonvulsiva lagen nur in Einzelfällen zu hohe Plasmaspiegel vor, die eine Dosisreduktion erforderlich machten [6]. Zonisamid

ist ein Substrat von CYP3A4. Somit wirkt Cannabidiol in höheren Dosen als CYP3A4-Hemmer.

Cannabis geraucht und vaporisiert

Die durch den Verbrennungsprozess von Cannabis und Zigaretten gebildeten polyzyklischen Kohlenwasserstoffe induzieren die Bildung von CYP1A2 [1, 14]. Theophyllin ist ein CYP1A2-Indexsubstrat. Marihuana-Raucher hatten in einer Studie eine um 42% höhere Theophyllin-Clearance. Dieser Wert lag im Bereich von Zigaretten rauchenden Probanden. Der Nettoeffekt war bei Marihuana- und Zigaretten-Rauchern signifikant größer mit einer um 79% höheren Theophyllin-Clearance [14].

Herrn Prof. Dr. Winfried Häuser, Saarbrücken, gewidmet.

*Nachdruck aus Krankenhauspharmazie 2018;39:397–401.

Der Artikel wurde unter Einbeziehung von Diskussionsbeiträgen von Dr. Jörg Brüggmann, Berlin, Prof. Dr. Christoph Hiemke, Mainz, und Dr. Jochen Weber, Bad Wildungen, erstellt.

Holger Petri, Zentral-Apotheke der Wicker Kliniken, Im Kreuzfeld 4, 34537 Bad Wildungen, E-Mail: hpetri@werner-wicker-klinik.de

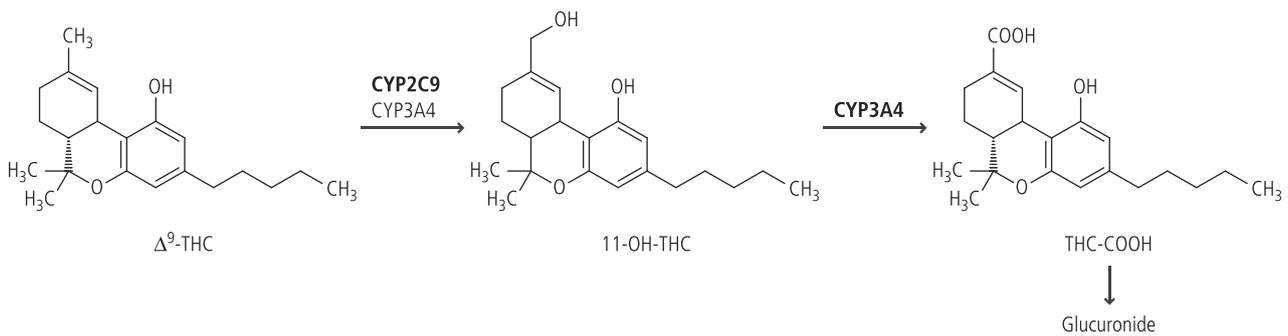


Abb. 1. Metabolismus von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC). 11-OH-THC: 11-Hydroxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol; THC-COOH: Tetrahydrocannabinolsäure

Diese Ergebnisse spiegeln sich wider in einer pharmakokinetischen Analyse bei Patienten unter Chlorpromazin-Therapie. Die geschätzte Clearance war gegenüber Nichtrauchern um 38, 50 und 107% höher bei regelmäßigen Zigaretten-Rauchern, Marihuana-Rauchern oder in Kombination [1]. Dies ist zu beachten bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, deren Metabolismus wesentlich von CYP1A2 abhängig ist, wie Clozapin, Duloxetin und Olanzapin. Die Induktion zeigt sich ab zweimaligem Cannabis-Rauchen in der Woche [14].

Der präsystemische First-Pass-Effekt wird durch die inhalative Anwendung umgangen. Somit sind die zu erwartenden pharmakokinetischen Interaktionen mit CYP-Modulatoren von geringerem Ausmaß im Vergleich zur systemischen Einnahme [8]. Untersuchungen hierzu liegen nicht vor. Beim Verdampfen mittels Vaporisator kommt es nicht zu Abbauprodukten durch Verbrennungsprozesse und somit auch nicht zur Induktion von CYP1A2.

Dronabinol

Dronabinol ist das pharmakologisch aktive (-)- Δ^9 -trans-Tetrahydrocannabinol-Isomer von THC. In Deutschland ist Dronabinol nur als Rohsubstanz verfügbar, in den USA ist es als Arzneimittel zugelassen (Marinol®). Der Abbau von THC zu seinem Hauptmetaboliten wird primär über das polymorph exprimierte Enzym CYP2C9 katalysiert (**Abb. 1**).

Träger der beiden Allele *CYP2C9*2* und **3* exprimieren Enzyme mit verminderter Enzymaktivität [2]. Etwa

1 bis 3% der Mitteleuropäer sind homozygote Träger dieser Genvarianten und können CYP2C9-Substrate nur in stark reduziertem Umfang verstoffwechseln. Wesentlich häufiger sind heterozygote Allelträger (intermediate metabolizer) (**Tab. 1**). Der Einfluss des CYP2C9-Polymorphismus auf die Exposition des oral eingenommenen Dronabinols in einer Dosis von einmalig 15 mg wurde mit gesunden Probanden in einer Studie untersucht [12]. Bei den homozygoten *CYP2C9*3*-Allelträgern waren die Plasmaspiegel von THC um das Dreifache erhöht, bei den heterozygoten verdoppelt. Die 11-OH-THC-Plasmaspiegel waren unbeeinflusst. Dies könnte auf den vermehrten Abbau von Dronabinol über CYP3A4 zurückzuführen sein. Weshalb sich die pharmakokinetischen Parameter der homo- und heterozygoten *CYP2C9*2*-Allelträger nicht von denen der Wildträger unterscheiden, kann nur vermutet werden. Studien mit potenten CYP2C9-Inhibitoren (**Abb. 2**) sind notwendig, um den Einfluss auf die Exposition von Dronabinol und THC zu evaluieren.

Nabilon

Nabilon ist ein vollsynthetisches Derivat von THC. Am extensiven Metabolismus von Nabilon sind zahlreiche Cytochrom-P450-Isoenzyme beteiligt. Durch direkte Oxidation entstehen Hydroxyl- und Carboxylanaloga [3]. Vermutlich hat CYP2C9 hier die größte Bedeutung [11]. Klinische pharmakokinetische Studien liegen nicht vor. Problematisch ist, dass Nabilon (Canemes®) in Deutschland nur als 1-mg-Kapsel vorliegt [3]. 1 mg Nabilon entspricht

der Wirkung von 7 bis 8 mg Dronabinol und somit sind Dosisanpassungen, die CYP-bedingt sein können, nur in größeren Schritten möglich [8].

THC/CBD (Nabiximols) als Mundspray

Nabiximols ist ein spezieller Cannabis-Extrakt, der THC und CBD im Verhältnis 1 : 1 enthält. In einer klinischen Studie mit Probanden wurden die Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von THC, 11-OH-THC und CBD nach Anwendung von vier Sprühstoßen des Nabiximols-Mundsprays in Kombination mit den CYP-Modulatoren Rifampicin, Ketoconazol und Omeprazol gemessen [13].

Rifampicin als mittelstarker Induktor von CYP2C9 und starker Induktor von CYP3A4 senkte die AUC von THC um 20%. Eine 87%ige Reduktion von 11-OH-THC und eine 60%ige Reduktion von CBD wurden beobachtet. Ketoconazol als starker CYP3A4-Hemmer führte zu einer Erhöhung der AUC von THC um das 1,8-Fache, von 11-OH-THC um das 3,6-Fache und von CBD um das 2-Fache. Der Einfluss von Omeprazol als mittelstarker CYP2C19-Inhibitor war ohne signifikanten Effekt auf die Bioverfügbarkeit von THC, 11-OH-THC und CBD [5, 13]. Somit sind THC, in höherem Ausmaß 11-OH-THC sowie CBD Substrate von CYP3A4. Vorsicht ist geboten in Kombination mit CYP3A4-Modulatoren (**Abb. 2**). In vitro sind THC und CBD Substrate von CYP2C19 [10, 12]. Die Ergebnisse dieser Studie deuten auf eine geringe klinische Bedeutung dieses Enzyms im Metabolismus hin.

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der Cannabinoide

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ^I	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko*	Bemerkungen	Pharmakogenetik ^{II}
Cannabidiol per os	Substrat von CYP3A4 Mittelstarker Inhibitor von CYP2C19 Mittelstarker Inhibitor von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK		Etwa 1–3 % der Mitteleuropäer sind homozygote Träger der beiden Mutationen CYP2C9*2, und *3 mit stark verminderter Enzymaktivität (Poor metabolizer, PM). Wesentlich häufiger sind mit etwa 35 % intermediäre Metabolisierer.
Cannabis geraucht	Substrat von CYP2C9 Substrat von CYP3A4 Starker Induktor von CYP1A2	CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK	Der induktive Effekt kommt ab zweimaliger inhalativer Anwendung die Woche zu tragen.	
Cannabis vaporisiert	Substrat von CYP2C9 Substrat von CYP3A4	CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK		
Dronabinol per os	Substrat von CYP2C9 Substrat von CYP3A4	CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK		
Nabilon (Canemes)	Nicht bekannt	Nicht bekannt	CHECK	Abbau durch CYP-Isoenzyme mit nicht bekanntem Interaktionspotenzial; 1 mg Nabilon entspricht der Wirkung von 7–8 mg Dronabinol	
THC/CBD (Nabiximols) als Mundspray (Sativex) THC: Tetrahydrocannabinol; CBD: Cannabidiol	Substrat von CYP2C9 Substrat von CYP3A4	CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK		

 Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms unverzichtbar!

 Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms zu empfehlen.

 Es gibt mehrere klinisch bedeutsame Interaktionen.
Die Anwendung eines Interaktionsprogramms ist ratsam.

 Es sind vereinzelte Interaktionen zu beachten.

Die aufgeführten Daten bewerten allein die Eigenschaften der Substanzen auf Ebene der Metabolisierung über Cytochrom-P450-Isoenzyme. Da Interaktionen nur im klinischen Kontext richtig interpretiert werden können, ist es offensichtlich, dass die Interaktionstabelle keine eindeutigen Schlüsse zulässt, sondern lediglich wichtige Hinweise vermittelt^{III}. Eine pharmakologische Bewertung, beispielsweise hinsichtlich Wirksamkeit, Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, bleibt mit Ausnahmen (siehe Spalte „Bemerkungen“), unberücksichtigt.

Quellen: I: mediQ-Interaktionsprogramm, Haupt- und relevante Abbauewege (Stand 8/2018); II: Benkert O, et al. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 10. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2014; III: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wil: Informa-Verlags AG, 2009.

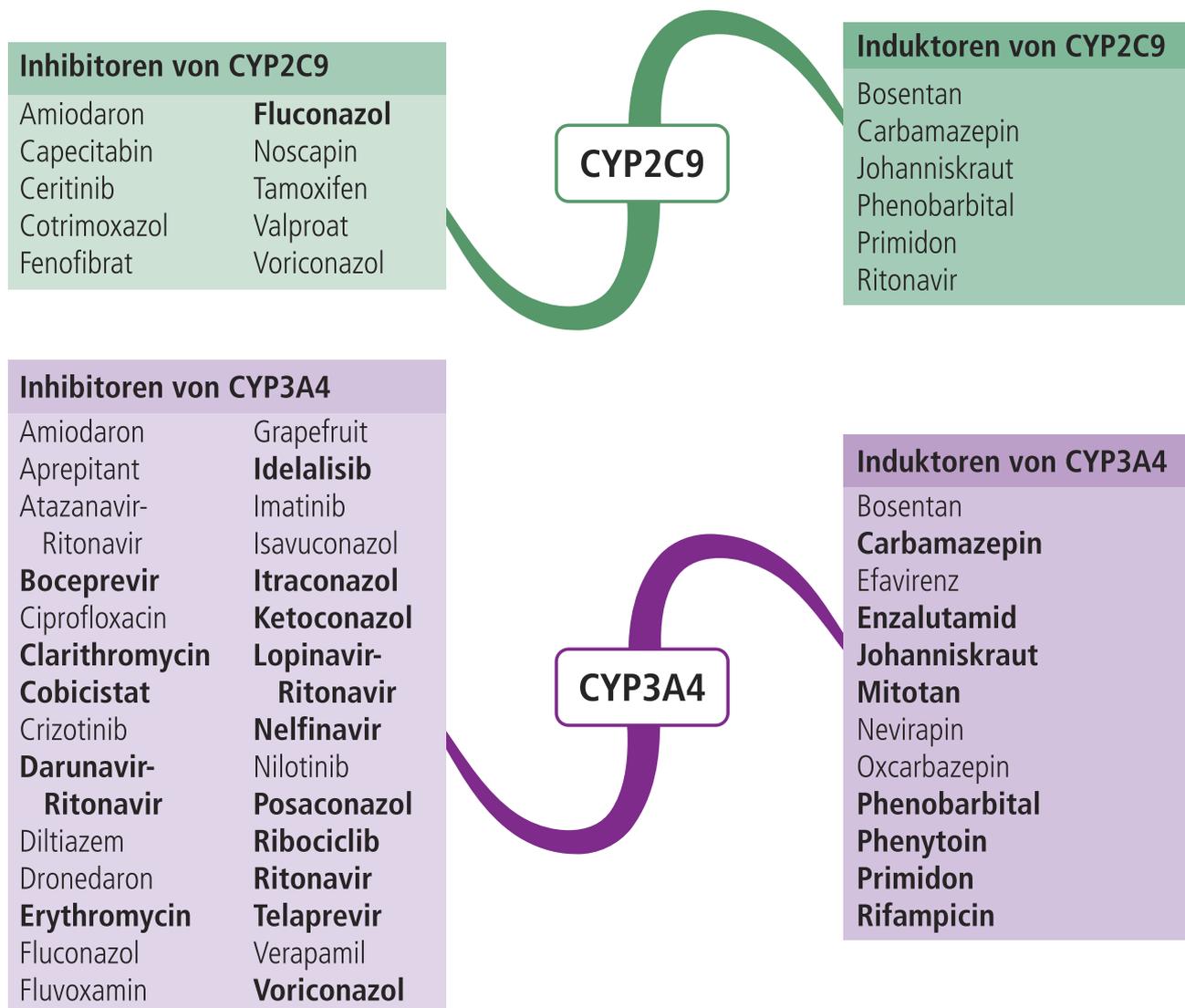


Abb. 2. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 2C9 und 3A4 (Stand 8/2018) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

Literatur

- Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic drug interactions with tobacco, cannabinoids and smoking cessation products. Clin Pharmacokinet 2016;55:1353–68.
- Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. Clin Pharmacol Ther 2014;96:542–8.
- Fachinformation Canemes®. Stand: Oktober 2016.
- Fachinformation Frisium®. Stand: März 2017.
- Fachinformation Sativex®. Stand: März 2015.
- Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, et al. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. Epilepsia 2017;58:1586–92.
- Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, et al. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. Epilepsia 2015;56:1246–51.
- Grotenhermen F, Häußermann K. Cannabis-Verordnungshilfe für Ärzte 2., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2017.
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet 2003;42:327–60.
- Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. Doi: 10.1111/bcp.1371011.
- Maida V, Daeninck PJ. A user’s guide to cannabinoid therapies in oncology. Curr Oncol 2016;23:398–406.
- Sachse-Seeboth C, Pfeil D, Sehrt D, et al. Interindividual variation in the pharmacokinetics of Delta9-tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9. Clin Pharmacol Ther 2009;85:273–6.
- Stott C, White L, Wright S, et al. A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of rifampicin, ketoconazole, and omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. Springerplus 2013 doi: 10.1186/2193-1801-2-236.
- Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. Drug Metab Rev 2014;46:86–95.