

Deel 3 Klinisch literatuur onderzoek

3.1 Onderzoek interacties

A. Uitvoeringsgegevens

Locatie:	Transvaal Apotheek, Den Haag
Rapport opgesteld door:	Wouter de Vries, apotheker
Onderwerp:	Onderzoek interacties: cannabis en geneesmiddelen
Datum uitvoering:	24-06-2016

Inleiding

In de Transvaal Apotheek worden verschillende soorten cannabisoliën geproduceerd en afgeleverd. Deze oliën bevatten als werkzame stof Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) of cannabidiol (CBD) of een combinatie van deze twee cannabinoïden. De schaal waarop dit gebeurt, blijft groeien. Veel van de patiënten aan wie de olie wordt afgeleverd, gebruiken ook andere geneesmiddelen. Er is nog geen literatuuronderzoek uitgevoerd naar de interacties tussen THC en/of CBD en andere geneesmiddelen. Deze informatie is echter essentieel voor de uitvoering van een adequate medicatiebewaking op interacties.

Doel

Het doel van dit verslag is het weergeven van een overzicht van wetenschappelijk onderzoek naar de interacties tussen THC en/of CBD en andere geneesmiddelen en het formuleren van praktisch hanteerbare adviezen.

Methode

Via zoekmachine Google werd gezocht in databank PubMed op relevante artikelen. De zoektermen werden zo uitgekozen dat aannemelijk was dat alle relevante onderzoeken gevonden werden.

De resultaten worden gepresenteerd per geneesmiddel of geneesmiddelgroep weergegeven en afgesloten met een advies.

Resultaten en discussie

Clobazam

De mate van interactie tussen clobazam en CBD is onderzocht in een klinisch onderzoek bij kinderen die CBD als additie aan clobazam ontvingen. Alle patiënten gebruikten CBD in een dosering van 20-25 mg/kg/dag voor 4 weken. De gemiddelde toename van de plasmaconcentratie van clobazam was 60% met een standaarddeviatie van 80%. De gemiddelde toename van de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet N-desmethyloclobazam (20-100% van de farmacologische potentie van clobazam) was 500% met een standaarddeviatie van 300%. De grote spreiding wordt waarschijnlijk veroorzaakt door interindividuele verschillen in CYP2C19-genotype en de kleine populatie (n = 13). CBD remt de activiteit van CYP3A4 en CYP2C19 en zorgt daardoor voor een verminderde afbraak van vooral N-desmethyloclobazam, dat bijna alleen maar door CYP2C19 wordt afgebroken. Klinisch zorgde de toevoeging aan de therapie van CBD voor een afname in frequenties en een toename in duizeligheid en ataxie.[1] De stijging van clobazam en N-desmethyloclobazam plasmaconcentraties kan schijnbaar bijdragen aan de effectiviteit van de behandeling, maar ook zorgen voor meer bijwerkingen.

Advies: Voordat patiënten die clobazam gebruiken, starten met een geneesmiddel dat CBD bevat, moet de behandelend arts op de hoogte worden gesteld en moet op geleide van de plasmaconcentratie van clobazam en N-desmethyloclobazam de dosering van clobazam worden verlaagd.

Coumarines

In een case report wordt melding gemaakt van een interactie tussen warfarine en cannabis. Een 56-jarige man die al 11 jaar werd behandeld met warfarine ontwikkelde een gastro-intestinale bloeding ten gevolge van een verhoogde INR. De patiënt rookte in de periode van de bloeding meer cannabis (2,0-2,5 g/week) dan in de lange periode daarvoor (0,25-0,5 g/week). Nadat de man was gestopt met het gebruik van cannabis, werd er geen sterk verhoogde INR waargenomen gedurende 9 maanden met hetzelfde medicatiegebruik als daarvoor. Als mogelijke verklaring wordt de inhibitie van CYP2C9 door CBD en in mindere mate verdringing van plasma-eiwitten door cannabinoïden in het algemeen gemeld.[2]

In vitro remmen zowel THC als CBD CYP2C9. De potentie van beide cannabinoïden is ongeveer gelijkwaardig aan die van amiodaron.[3] De interactie tussen amiodaron en coumarines is klinisch relevant[4], wat mogelijk betekent dat de interactie tussen cannabinoïden en coumarines ook klinisch relevant is. Mogelijk speelt genetisch polymorfisme van CYP2C9 een rol in de interindividuele variabiliteit van de mate van interactie.

Hoewel de interactie waarschijnlijk lijkt, is het onduidelijk of deze mogelijke interactie in het algemeen klinisch relevant is. Onderzoeken hiernaar ontbreken en in de praktijk wordt een dergelijk extreme en snelle stijging van de INR zoals die in de beschreven casus werd gezien, niet vaker gerapporteerd.

Advies: Bij patiënten die een coumarine gebruiken en starten met een geneesmiddel dat cannabinoïden bevat, moet de trombosedienst hiervan op de hoogte worden gesteld. In het begin van de behandeling dient de INR frequenter te worden gecontroleerd.

Disulfiram

In een case report wordt melding gemaakt van de waarschijnlijke interactie tussen disulfiram en cannabis, die leidde tot hypomanie in een 28-jarige man. De man rookte 2-4 cannabissigaretten per dag gedurende het gebruik van disulfiram. Een onderbouwde farmacologische of farmacokinetische verklaring voor de interactie wordt niet gegeven.[5] Mogelijk verlaagt THC de activiteit van MAO, hoewel dit alleen bij sterk gebruik optreedt[6], waardoor een hogere dopamineconcentratie kan ontstaan bij gelijktijdig gebruik met disulfiram.

Advies: Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van disulfiram. Patiënten moeten worden gewezen op het feit dat ze last kunnen krijgen van impulsiviteit, overmatige vreugde, prikkelbaarheid en hyperactiviteit en dat het optreden hiervan gemeld moet worden aan de apotheker of huisarts.

CZS-suppressiva en anticholinergica

Wanneer cannabis wordt gebruikt in combinatie met middelen die sedatie, verwarring, duizeligheid of droge mond kunnen veroorzaken, kan de toevoeging van cannabis leiden tot een toename van de ernst van de bijwerking[7,8]. Dergelijke middelen waarbij dit kan optreden zijn alcohol, benzodiazepines en anticholinergica.

Advies: Aan patiënten die CZS-suppressiva of anticholinergica gebruiken en starten met een geneesmiddel met cannabinoïden, moet worden gemeld dat bijwerkingen kunnen optreden of verergeren.

Geneesmiddelen die door CYP2B6 worden gemetaboliseerd

THC, CBD en CBN zijn *in vitro* remmers van CYP2B6. Van deze cannabinoïden is CBD veruit de sterkste remmer met een potentie vergelijkbaar met sertraline[9]. Er zijn in de literatuur geen interacties beschreven tussen sertraline en geneesmiddelen die door CYP2B6 worden gemetaboliseerd. In een onderzoek in muizen is aangetoond dat sertraline in een dosering van 5mg/kg/dag het metabolisme van bupropion juist licht induceert[10]. Een kanttekening die moet worden gemaakt, is dat het onderzoek met sertraline niet één-op-één te extrapoleren is naar CBD; mogelijk verschillen de plasmaconcentraties tussen sertraline en CBD na toediening van therapeutische doseringen. Hoewel resultaten uit *in vitro*-onderzoek laten zien dat cannabinoïden CYP2B6 remmen, is het dus niet erg waarschijnlijk dat er relevante interacties optreden waaraan CYP2B6-inhibitie aan ten grondslag ligt.

Advies: Geneesmiddelen die door CYP2B6 worden gemetaboliseerd, kunnen zonder problemen gebruikt worden met een geneesmiddel dat cannabinoïden bevat.

Geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd

Indinavir en nelfinavir zijn twee antivirale middelen die voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd. Daarnaast wordt nelfinavir door CYP2C19 gemetaboliseerd tot een actieve metaboliet, die zelf weer door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd. Bij patiënten die driemaal daags 800 mg indinavir of 750 mg nelfinavir ontvingen, was na gebruik van driemaal daags 3,95% THC-sigaretten of 2,5 mg THC-capsules voor 14 dagen geen verandering van de farmacokinetiek van nelfinavir opgetreden. De C_{max} van indinavir daalde met 14% (significant verschillend) en de AUC_{0-8h} met 14,5% (niet significant verschillend) na gebruik van THC-sigaretten, maar niet na gebruik van de THC-capsules. De auteurs concluderen dat er voor deze middelen waarschijnlijk geen relevante klinische gevolgen zijn met een interactie als oorzaak.[11] Hoewel THC in de praktijk in sommige gevallen in een hogere dosering wordt gebruikt dan driemaal daags 2,5 mg, is het vooralsnog onwaarschijnlijk dat er een interactie met een geneesmiddel dat door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, zal optreden. Verder is het opvallend dat THC *in vitro* een remmer is van CYP3A4[12] en dat in het klinisch onderzoek de C_{max} van indinavir daalde. Bij orale toediening van THC werd deze daling niet gezien. Mogelijk speelt het roken zelf een rol in het veranderde metabolisme van indinavir.

Verder is er geen effect van THC in een dosering van 36 mg THC per dag oraal voor 15 dagen op de farmacokinetiek van intraveneus toegediend docetaxel en irinotecan. Dit zijn middelen die grotendeels door CYP3A-enzymen worden gemetaboliseerd.[13]

CBD remt CYP3A4 *in vitro* meer dan vijf keer zo sterk als THC[12]. Daarnaast wordt CBD in de praktijk hoger gedoseerd dan THC. Mogelijk is er tussen CBD en met geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, wel een klinisch relevante interactie. Hierover zijn geen klinische data bekend.

Advies: Geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, kunnen zonder problemen gebruikt worden met een geneesmiddel dat alleen THC bevat. Aan patiënten die een geneesmiddel gebruiken dat door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd en die starten met CBD in een hoge dosering, moet worden gemeld dat zij moeten letten op het ontstaan of verergeren van bijwerkingen.

Geneesmiddelen die door CYP3A5 worden gemetaboliseerd

Geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd worden vaak ook gedeeltelijk door CYP3A5 gemetaboliseerd. Bij de meeste geneesmiddelen is CYP3A4 het enzym met de hogere intrinsieke klaring. Midazolam en diltiazem zijn uitzonderingen, omdat deze ongeveer evenveel door CYP3A4 als door CYP3A5 worden gemetaboliseerd.[14]

Advies: CBD remt naast CYP3A4 ook CYP3A5, bijna tien keer sterker dan CYP3A4. THC remt CYP3A5 twintig keer zwakker dan CBD.[12] Omdat midazolam en diltiazem ook voor een groot deel door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, geldt hetzelfde advies als vermeld bij het advies voor geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd.

Geneesmiddelen die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd

CBD is *in vitro* een remmer van CYP2C19. De potentie van deze remming door CBD in doseringen tussen 300 en 600 mg is vergelijkbaar met fluoxetine in een therapeutische dosering. THC remt *in vitro* ook CYP2C19, maar minder efficiënt.[15] Daarnaast wordt bij epilepsiepatiënten CBD vaak hoger gedoseerd dan THC. Fenytoïne wordt voor een belangrijk deel door CYP2C19 gemetaboliseerd. Er zijn gevallen gerapporteerd van een substantiële stijging van fenytoïne plasmaconcentraties ten gevolge van toediening van fluoxetine[16]. Naast fenytoïne stijgen de plasmaconcentraties van carbamazepine ook bij gelijktijdige toediening van fluoxetine. Deze stijging is klinisch relevant.[17] Het is mogelijk dat CBD *in vivo* net als fluoxetine zorgt voor verhoogde fenytoïne en carbamazepine plasmaconcentraties, hoewel klinisch onderzoek ontbreekt.

Advies: Bij patiënten die fenytoïne of carbamazepine gebruiken en starten met een geneesmiddel met CBD, moet de fenytoïne respectievelijk carbamazepine plasmaconcentratie worden gemonitord in de beginfase van de behandeling met CBD. Daarnaast moeten patiënten die bijwerkingen ervaren na het starten van CBD, deze direct melden aan de behandelend arts. Dit geldt vooral bij CBD in een hoge dosering, zoals bij de behandeling van epilepsie vaak wordt toegepast.

Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren of remmen

Een dagelijkse dosering van 400 mg ketoconazol (een potente CYP3A4-remmer) voor 4 dagen zorgde voor een gemiddelde C_{max} -stijging van 27, 89 en 204% voor respectievelijk THC, CBD en 11-OH-THC. Een dagelijkse dosis van 600 mg rifampicine (een potente CYP3A4-inducer) voor 9 dagen zorgde voor een gemiddelde C_{max} -daling van 36, 52 en 87% voor respectievelijk THC, CBD en 11-OH-THC. De AUC veranderde in alle gevallen ongeveer evenredig aan de verandering van de C_{max} . Er is niet gemeld of de verschillen significant waren. Er is een grote spreiding bij de bepaalde gemiddelde farmacokinetische parameters, maar de data schetsen wel degelijk een beeld van veranderde farmacokinetiek van THC, CBD en 11-OH-THC.[18]

Advies: Aan patiënten die starten met een potente CYP3A4-remmer (antimycotische azolen, claritromycine of protease inhibitors) of –inducer (rifampicine, dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of hypericum) en een geneesmiddel met cannabinoïden gebruiken, moet worden gemeld dat er respectievelijk een toename van bijwerkingen of een afname van effect van het geneesmiddel met cannabinoïden kan optreden.

Referenties

- [1] Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56 (8): 1246-51
- [2] Yamreudeewong W, Wong HK, Brausch LM, Pulley KR. Probable interaction between warfarin and marijuana smoking. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (7): 1347-53
- [3] Yamaori S, Koeda K, Kushihara M, Hada Y, Yamamoto I, Watanabe K. Comparison of the in vitro inhibitory effects of major phytocannabinoids and polycyclic aromatic hydrocarbons contained in marijuana smoke on cytochrome P450 2C9 activity. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27 (3): 294-300
- [4] KNMP Kennisbank. 531 cumarines + amiodaron/propafenon. Geraadpleegd via <http://kennisbank.knmp.nl/article/interacties/531.html> op 26/05/2016.
- [5] Lacoursiere RB, Swatek R. Adverse interaction between disulfiram and marijuana: a case report. *Am J Psychiatry* 1983; 140 (2): 243-4
- [6] Fisar Z. Inhibition of monoamine oxidase activity by cannabinoids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010; 381 (6): 563-72
- [7] Grant I, Atkinson JH, Gouaux B, Wilsey B. Medical marijuana: clearing away the smoke. *Open Neural J* 2012; 6: 18-25
- [8] Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42 (4): 327-60.
- [9] Yamaori S, Maeda C, Yamamoto I, Watanabe K. Differential inhibition of human cytochrome P450 2A6 en 2B6 by major phytocannabinoids. *Forensic Toxicol* 2011; 29: 117-24
- [10] Molnari JC, Hassan HE, Myers AL. Effects of sertraline on the pharmacokinetics of bupropion and its major metabolite hydroxybupropion, in mice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 37 (1): 57-63
- [11] Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, Shade SB, Hilton JF, Lizak PS et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir en nelfinavir. *AIDS* 2002; 16 (4): 543-50
- [12] Yamaori S, Ebisawa J, Okushima Y, Yamamoto I, Watanabe K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sci* 2011; 88 (15-16): 730-6.
- [13] Engels FK, de Jong FA, Sparreboom A, Mathot RA, Loos WJ, Kitzen JJ et al. Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel. *Oncologist* 2007; 12 (3): 291-300
- [14] Soars MG, Grime K, Riley RJ. Comparative analysis of substrate and inhibitor interactions with CYP3A4 and CYP3A5. *Xenobiotica* 2006; 36 (4): 287-99
- [15] Jiang R, Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 28 (4): 332-8
- [16] Haselberger MB, Freedman LS, Tolbert S. Elevated serum phenytoin concentrations associated with coadministration of sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17 (2): 107-9
- [17] KNMP Kennisbank. 361 carbamazepine + diverse remmers. Geraadpleegd via <http://kennisbank.knmp.nl/article/interacties/361.html> op 26/05/2016
- [18] 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; 2 (1): 236

