

## Deel 3 Klinisch literatuur onderzoek 3.5 Farmacokinetiek en metabolisme

### A. Uitvoeringsgegevens

<b>Locatie:</b>	Transvaal Apotheek, Den Haag
<b>Rapport opgesteld door:</b>	Wouter de Vries, apotheker
<b>Onderwerp:</b>	Onderzoek farmacokinetiek en metabolisme cannabis
<b>Datum uitvoering:</b>	04-07-2016

### Inleiding

In Transvaal Apotheek worden verschillende soorten cannabisoliën geproduceerd en afgeleverd. Deze oliën bevatten als werkzame stof  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) of een combinatie van deze twee cannabinoïden. De schaal waarop dit gebeurt, blijft groeien. Als onderdeel van de beoordeling aanvraag dient er onderzoek gedaan te worden naar de farmacokinetiek en het metabolisme van beide stoffen.

### Doel

Het doel van dit verslag is het weergeven van een overzicht van wetenschappelijk onderzoek naar de farmacokinetiek zodat deze informatie beschikbaar is voor mogelijke toekomstige casussen.

### 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. Omdat de farmacokinetiek en het metabolisme van CBD vrijwel gelijk is aan dat van THC, worden de resultaten van THC weergegeven en wordt vervolgens omschreven hoe CBD hiervan verschilt.

### Resultaten en discussie

#### Absorptie

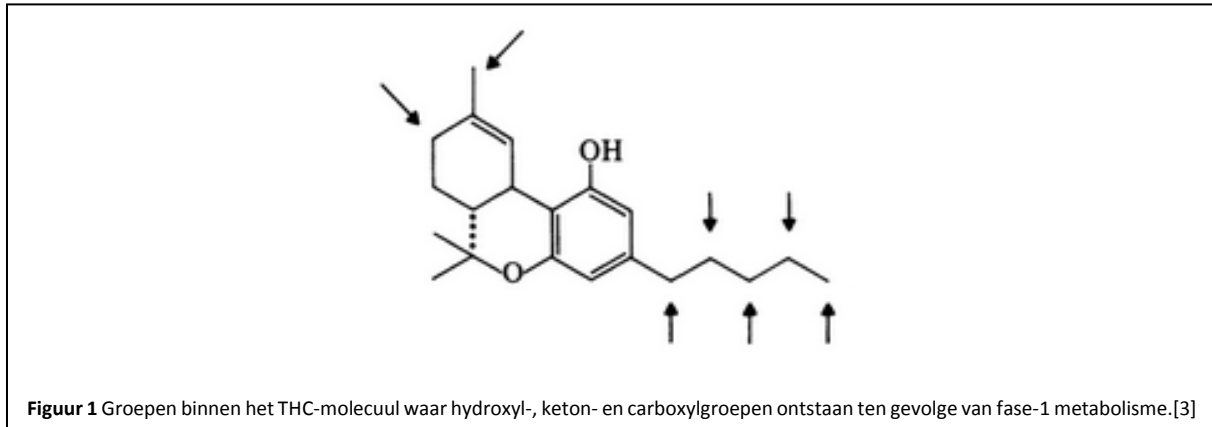
De biologische beschikbaarheid die volgt na orale toediening van THC in olie, varieert tussen 2-20%. THC is gevoelig voor degradatie in de maag. De halfwaardetijd is ongeveer 1 uur bij pH 1.0. Dit betekent dat een langere verblijfsduur in de maag leidt tot een lagere biologische beschikbaarheid. De maximale plasmaconcentratie wordt na 1-6 uur na inname van de olie bereikt. Vaak wordt er een tweede maximum van de plasmaspiegel bereikt, als gevolg van een enterohepatische kringloop. Door een groot first-pass metabolisme wordt THC voor een groot deel omgezet in actieve metabooliet 11-OH-THC, waardoor plasmawaarden van deze metabooliet meestal hoger zijn dan van THC zelf. 11-OH-THC heeft ongeveer dezelfde potentie als THC en volgt ongeveer dezelfde kinetiek.[1]  
De biologische beschikbaarheid na oromucosale toediening is niet bekend.

#### Distributie

THC en metaboolieten binden zich voor 92-99% aan plasma-eiwitten[2]. Het verdeelt zich na absorptie snel over goed doorbloedde weefsels, zoals het hart, de longen en de lever. Hierdoor vindt er een eerste daling in plasmaconcentratie plaats. THC, maar vooral 11-OH-THC penetreert de bloed-hersenbarrière snel en goed. Vervolgens vindt, gedreven door het lipofiele karakter van de stof, distributie naar vetweefsel plaats. Hier bevindt zich een significant deel van THC en 11-OH-THC als 11-OH-THC-vetzuurconjugaten. Na 6 uur is er een evenwicht ingesteld tussen het plasma en de verschillende weefsels. Op dat moment is het verdelingsvolume 10 l/kg.[1]

#### Metabolisme

Hepatisch fase-1 metabolisme wordt vooral gekatalyseerd door CYP2C-enzymen en leidt tot de vorming van hydroxylatie- en subsequeante oxidatieproducten. In figuur 1 is aangegeven waar binnen het THC-molecuul deze hydroxyl-, keton- en carboxylgroepen ontstaan. Aanvullend vindt er glucuronidering plaats en in beperkte mate conjugatie aan vetzuren.[1,3] De halfwaardetijd is moeilijk vast te stellen vanwege de lage plasmaconcentratie en lange duur van de eliminatie. In de literatuur worden meestal waarden van rond 20-30 uur genoemd, maar mogelijk is dit langer. De klaring is 200-1000 ml/min. Hepatische bloedflow is de beperkende stap in hepatische klaring. Chronische gebruikers hebben een hogere klaring dan naïeve gebruikers.[1]



#### Excretie

THC wordt uitgescheiden via de urine (20-35%) en faeces (65-80%), waarvan minder dan 5% onveranderd.[1]

#### CBD

Het metabolisme en de kinetiek van CBD zijn vrijwel volledig gelijk aan dat van THC[1,4]. Er zijn echter twee belangrijke verschillen. Ten eerste wordt CBD zover bekend niet in actieve metabolieten omgezet. Ten tweede wordt CBD voor een significant deel onveranderd via de faeces uitgescheiden.[1] In ratten is de ratio van de  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-6\text{ uur}}$  en  $AUC_{0-24\text{ uur}}$  na een eenmalige orale toediening van CBD in ratten tussen brein en plasma respectievelijk 4,1; 3,6 en 3,9. De  $t_{max}$  van concentraties in het brein is groter dan van die in het plasma.[5] Concentraties in het brein zijn dus voor het grootste deel hoger dan plasmaconcentraties. Waarschijnlijk geldt dit ook bij mensen en voor THC.

#### Interacties tussen cannabinoïden

Er wordt in de literatuur soms melding gemaakt van het feit dat CBD de plasmaconcentratie van THC zou kunnen beïnvloeden, zowel positief als negatief. Klinisch onderzoek wijst echter op geen of een zeer minimaal effect van CBD op de farmacokinetiek van THC.[1]

**Implicaties voor verminderde nier- en leverfunctie en overgewicht:** Aangezien THC en CBD vooral metabool worden geklaard, is de verwachting dat een sterk verminderde leverfunctie zal zorgen voor een lagere klaring en daarmee een lagere gewenste dosering. Er is hierover geen literatuur uit klinisch onderzoek bekend. Ook over de invloed van een verminderde nierfunctie op de klaring van THC en CBD is dergelijk onderzoek niet beschikbaar. Omdat THC en CBD weinig via de urine en bovendien weinig onveranderd wordt uitgescheiden, lijkt de invloed van een verminderde nierfunctie klein. Mogelijk zijn er actieve zure en polaire metabolieten die via de urine worden uitgescheiden. In dit geval zou er een verlaging van de dosering gewenst zijn. Ook hierover is geen literatuur beschikbaar. Vooralsnog is er dus voorzichtigheid geboden bij verminderde nier- en leverfunctie.

Overgewicht leidt tot een verhoogd verdelingsvolume vanwege de vergrootte distributie naar vetweefsel. Hierdoor is er een hogere dosering nodig. De klaring is logischerwijs lager. Bij eenzelfde doseringsschema zouden THC en CBD zich kunnen ophopen in vetweefsel en duurt het mogelijk langer voordat er zich een constante plasmaconcentratie instelt. Omdat de dosering op geleide van het effect gebeurt en met een lage dosering wordt gestart, lijkt er geen doseringsaanpassing nodig te zijn voor mensen met overgewicht.

#### Referenties

- [1] Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet 2003; 42 (4): 327-60.
- [2] Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. J Pharmacol Exp Ther 1980; 215 (1): 35-44.
- [3] Mechoulam R. Chemistry of cannabis. In: Hoffmeister F, Stille G. Psychotropic agents – Part III: alcohol and psychomimetics, psychotropic effects of central acting drugs. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1982. p 119-31.
- [4] Harvey DJ, Mechoulam R. Metabolites of cannabidiol identified in human urine. Xenobiotica 1990; 20 (3): 303-20.
- [5] Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, Amada N, Arthur M, Fleming S et al. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabivarin (CBDV),  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabivarin (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. Psychopharmacology (Berl) 2012; 219 (3): 859-73.