

Cannabisprodukte zum medizinischen und rekreativen Gebrauch: Drug-Drug-Interaktionspotenziale in der Gynäkologie

J. Neulen, M. Birkhäuser, B. Böttcher, A. Germeyer, P. Hadji, B. Imthurn, A. O. Mueck, P. Stute, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt

■ **Angesichts der veränderten rechtlichen Rahmenbedingungen für Cannabis in Deutschland rücken die pharmakologischen und klinischen Auswirkungen von THC- und CBD-haltigen Produkten verstärkt in den Fokus der Medizin. Dieser Beitrag beleuchtet die Effekte von Cannabis auf das Endocannabinoidsystem, hormonelle Regelkreise sowie die relevanten Enzymsysteme CYP450 und UGT. Besonderes Augenmerk gilt den Risiken von Arzneimittelinteraktionen und der Bedeutung ärztlicher Aufklärung.**

Allgemeine Bemerkungen

Mit dem Inkrafttreten des Cannabisgesetzes in Deutschland sind der Besitz und der rekreative Gebrauch von Δ^9 -Tetrahydro-Cannabinol (THC)-haltigen Pflanzenprodukten in Deutschland seit dem 01.04.2024 unter bestimmten Voraussetzungen erlaubt. Hierbei darf der THC-Gehalt der Pflanzenteile 10 % (Gew%) nicht überschreiten. Die maximale Menge an cannabishaltigen Pflanzenprodukten, die pro Erwachsenen und Monat von Cannabis-Clubs an Mitglieder individuell ausgegeben werden darf, beträgt 50 Gramm. (1)

Es gibt sehr gut begründete Kritik an der deutschen Gesetzgebung, deren z. T. kleinteilige Regulierung kaum zu überprüfen ist. Leider ist durch die juristische Freigabe des rekreativen Gebrauchs von THC in Teilen der Bevölkerung der Eindruck entstanden, dass Cannabisprodukte harmlos sind und bedenkenlos genutzt werden können.

In der Schweiz sind der Verkauf und der Besitz von Hanfprodukten bis zu einem THC-Wert von 1 % (Gew%) erlaubt, in Österreich bis 0,3 % (Gew%).

Cannabidiol (CBD), das keine psychotropen Effekte aufweist, ist in keinem Land durch Restriktionen begrenzt.

Als Medizinalprodukte sind Cannabisbestandteile (CBD, THC) bereits seit längerem verordnungsfähig.

Die THC-Konzentration ist in den weiblichen Blütenknospen (Buds) und den blütennahen Blättern (Gras) am höchsten. Durch gezielte Züchtungen von Cannabis sativa ist der THC-Gehalt der Blütenknospen bei einigen Cannabisarten auf bis zu 30 % (Gew%) gesteigert worden. Haschisch ist das getrocknete und zu Platten gepresste Harz der Pflanzen (10–20 % THC; Gew%).

Das Endocannabinoidsystem

Das Endocannabinoidsystem des menschlichen Körpers umfasst zwei unterschiedliche Rezeptoren (CBR-1 und CBR-2). Beide finden sich im gesamten Körper. Prädilektionsstelle des CBR-1 ist das ZNS. Aber er wird auch in praktisch allen inneren Organen wie Herz, Lunge, Darm, Nieren, Pankreas, Geschlechtsorganen, Muskulatur und Bindegewebe nachgewiesen. CBR-2 findet sich hauptsächlich in Geweben mit Bezug zum Immunsystem. Als endogen produzierter Ligand und Aktivator dieser Rezeptoren wurde vor allem Anandamid identifiziert. Anandamid ist ein Endocannabinoid und gehört wie Prostaglandine,

Thromboxane und Leukotrienen zu den Eikosanoiden.

Teleologisch betrachtet ist also das Endocannabinoidsystem, wie andere Eikanoide, ein Mediator u. a. für Schmerzwahrnehmung, Entzündungsprozesse oder Kontraktionszustände von glatter Muskulatur. Dies reflektiert auch die medizinische Anwendung von CBR-Partialagonisten (CBD und THC). Beim rekreativen Gebrauch steht eher die berauschende und entspannende Wirkung mit Aktivierung von zentralen Rewardingsystemen im Vordergrund, welche das Suchtpotenzial vermittelt. Vor allem wird dabei die zentrale Dopaminclearance blockiert. In der Folge sinkt Prolaktin ab. Zentral erhöhte Dopaminspiegel führen zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus (2). Im ZNS wird die lokale Steroidbiosynthese verändert. Insbesondere wird die 17α -Hydroxylase gehemmt, wodurch die Produktion von C19-Steroiden (Androgene) aus C21-Steroiden (Gestagene, Glukokortikoide, Mineralokortikoide) blockiert wird (3). Damit ist sekundär auch die Produktion von Estrogenen reduziert. Außerdem blockiert THC den Estrogenrezeptor α . Der Wirkmechanismus ist allerdings nicht bekannt (4).

In der Schwangerschaft senkt Progesteron die Endocannabinoidsynthese im Endometrium. Dies ist offensichtlich ein wichtiger Schritt für die Implantationsphase und die Frühschwangerschaft. (5)

THC interferiert in komplexer Weise mit der Gonadenfunktion bei beiden Geschlechtern und kann damit zu Fertilitätsproblemen führen (6).

Pharmakokinetik von Cannabisprodukten

CBD und THC sind partielle CBR-Aktivatoren und entsprechen in ihrer chemischen Struktur nicht Anandamid. Cannabispflanzen enthalten CBD und THC als Säuren. In dieser Form sind die Substanzen wirkungslos. Um sie in die aktiven Substanzen (phenolische Form) mit den gewünschten Effekten zu überführen, müssen sie erhitzt werden. Die intensivste Form der Resorption in den menschlichen Körper erfolgt durch Rauchinhalation (ca. 40 %). Die intestinale Aufnahme ist schwächer (ca. 6–10 %). Die Bioverfügbarkeit der freien Substanzen im Serum beträgt für CBD ca. 25 %, für THC ca. 10 %. Beide Substanzen werden im Fettgewebe gespeichert. Die Elimination verläuft langsam über mehrere Tage (7). Das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil ist von individuellen Dispositionen abhängig. Daher lassen sich gewünschte und unerwünschte Effekte nicht vorhersagen (8, 9).

Enzysystem

In diesem Artikel soll nicht zu neurotoxischen oder psychotoxischen Nebenwirkungen des Cannabisgebrauchs Stellung genommen werden, sondern zu den Veränderungen in zwei wichtigen Enzysystemen, die für viele metabolische Interaktionen Bedeutung haben: 1. Cytochrom-Protein 450 (CYP450) und 2. Uridin-5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UGT). Beim Menschen gibt es insgesamt 57 verschiedene CYP450 Enzyme und 19 unterschiedliche UGTs, wobei zwischen UGT1 (9) für planare Substrate und UGT2 (10) für nicht planare Substrate differenziert wird. Beide Enzysysteme (CYP und UGT) dienen dazu wasserunlösliche Substrate wasserlöslich zu machen und somit ihre Ausscheidung vor allem über die Nieren aber auch in den Fäces zu ermöglichen. An der Substratmetabolisierung sind beide Enzysysteme beteiligt. Der Einfluss von Cannabisprodukten (CBD und THC) auf diese Enzyme soll exemplarisch dargestellt werden.

Effekte von Cannabisprodukten auf Enzysysteme

An der Metabolisierung von THC sind 13 CYP450 Enzyme wesentlich beteiligt. Die individuellen Anteile schwanken allerdings sehr stark. Sie werden unterschiedlich stark in verschiedenen Organen exprimiert. Damit erklärt sich zumindest teilweise die unzuverlässige Prognose zu gewünschten Wirkungen und unerwünschten Nebenwirkungen (10).

CYP1A1 ist das bisher einzige bekannte CYP-Enzym, das durch CBD und THC induziert wird. Es ist beteiligt an der Metabolisierung von Estradiol. Es reguliert die Produktion von 2-OH bzw. 4-OH-Catecholestradiol (11).

Alle anderen CYP-Enzyme werden durch CBD und THC inhibiert. Hierzu zählen vor allem CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP2E1 (12). Im Stoffwechsel von Estradiol und Ethinylestradiol sind vor allem CYP1A2 und CYP3A4 involviert. Hinzu kommt, dass Ethinylestradiol ebenso die Aktivität von CYP1A2 und CYP3A4 inhibiert, sodass es zu einem sich gegenseitig verstärkenden Effekt kommt (13). Eine Hemmung dieser Enzyme bedeutet also eine Konzentrationssteigerung von Ethinylestradiol und somit möglicherweise einen Anstieg von unerwünschten Ethinylestradiol-Nebenwirkungen wie z. B. Thromboserisiken, die eindeutig dosisabhängig sind (14). CYP2C9 und CYP2C19 sind am Abbau von antithrombotischen Medikamenten beteiligt. Sie sind auch wesentliche Enzyme für den CBD- und THC-Abbau. Daher ist mit einer Verstärkung der gerinnungshemmenden Medikation durch Cannabisprodukte zu rechnen (15–17).

Durch die Hemmung von UGTs durch CBD und THC wird zudem die Ausscheidung wichtiger Medikamente verzögert: z. B. Propofol, Acetaminophen (Paracetamol), Furosemid, Codein oder dem HIV-Medikament Zidovudine (16). Politoxikomanisches Verhalten kann die Metabolisierung zusätzlich in kaum vorhersehbarer Weise verändern.

Außerdem verzögern sich der Abbau und die Ausscheidung von Nikotin mit entsprechender Wirkungsverstärkung (18).

Leider besteht immer noch große Unsicherheit wegen des Fehlens gesicherter klinischer Daten hinsichtlich der Drug-Drug-Interaktionen bei der Anwendung von Cannabisprodukten sowohl für CBD wie auch für THC. Daher ist der sorglose Umgang mit beiden Substanzen gefährlich, insbesondere wenn gleichzeitig wichtige Medikamente eingenommen werden. Es ist unabdingbar, dass die/der behandelnde Ärztin/Arzt über den Gebrauch von Cannabisprodukten, egal aus welchem Anlass, genau informiert ist und mögliche Interaktionen der Medikamente abschätzen kann. Diese ungeklärte Risikosituation sollte der Patientin vermittelt werden.

CBD ist in dieser Hinsicht nicht weniger bedeutsam als THC. Ebenso bedeutet eine ärztliche Verordnung von CBD oder THC nicht, dass diese Interaktionen bereits einkalkuliert sind. Unter dem Aspekt der Freigabe von Cannabisprodukten zur rekreativen Verwendung ist mit einer Zunahme des Gebrauchs sowohl von legal erworbenen Produkten wie auch der Verwendung von illegal gehandelten Produkten (weil höherer THC-Gehalt = „besserer“ Stoff) zu rechnen (12, 19–22).

Literatur

1. Gesetz zum kontrollierten Umgang mit Cannabis und zur Änderung weiterer Vorschriften (Cannabisgesetz — CanG) BGBl. 2024 I Nr. 109 vom 27.03.2024
2. Ranganathan M, Braley G, Pittman B et al. The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 May; 203(4): 737–744
3. Czarnywojtek A, Borowska M, Dyrka K et al. The influence of various endocrine disruptors on the reproductive system. *Endokrynol Pol*. 2023; 74(3): 221–233
4. Takeda S. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol targeting estrogen receptor signaling: the possible mechanism of action coupled with endocrine disruption. *Biol Pharm Bull*. 2014; 37(9): 1435–1438
5. Karasu T, Marczylo TH, Maccarrone M et al. *Hum Reprod Update*. 2011 May-Jun; 17(3): 347–361

6. Battista N, Pasquariello N, Di Tommaso M et al. Interplay between endocannabinoids, steroids and cytokines in the control of human reproduction. *J Neuroendocrinol.* 2008 May; 20 Suppl 1: 82–89
7. Chayasisobhon S. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *Perm J.* 2020 Dec; 25: 1–3
8. Liu Z, Martin JH. Gaps in predicting clinical doses for cannabinoids therapy: Overview of issues for pharmacokinetics and pharmacodynamics modelling. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Nov; 84(11): 2483–2487
9. Parrella NF, Hill AT, Enticott PG et al. A systematic review of cannabidiol trials in neurodevelopmental disorders. *Pharmacol Biochem Behav.* 2023 Sep; 230: 173607
10. Rao Q, Zhang T, Dai M et al. Comparative Metabolomic Profiling of the Metabolic Differences of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol. *Molecules.* 2022 Nov 4; 27(21): 7573
11. Liu Y, Chen Y, Zhang J et al. Dihydrotestosterone I-Induced CYP1 Enzyme Inhibition and Alteration of Estradiol Metabolism. *Drug Metab Dispos.* 2024 Feb 14; 52(3): 188–197
12. Smith SA, Le GH, Teopiz KM et al. Effects of cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol on cytochrome P450 enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* 2024 Feb-May; 56(2): 164–174
13. Rodrigues AD. Drug Interactions Involving 17α -Ethinylestradiol: Considerations Beyond Cytochrome P450 3A Induction and Inhibition. *Clin. Pharmacol. Ther.* 111: 1212–1221
14. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013. 12; 347: f5298
15. Boujonnier F, Lemaître F, Scailteux LM. Pharmacokinetic Interactions Between Abiraterone, Apalutamide, Darolutamide or Enzalutamide and Antithrombotic Drugs: Prediction of Clinical Events and Review of Pharmacological Information. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2024 Aug; 38(4): 757–76
16. Nasrin S, Watson CJW, Perez-Paramo YX et al. Cannabinoid Metabolites as Inhibitors of Major Hepatic CYP450 Enzymes, with Implications for Cannabis- Drug Interactions. *Drug Metab Dispos.* 2021 Dec; 49(12): 1070–1080
17. Damkier P, Lassen D, Christensen MM et al. Interaction between warfarin and cannabis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019 Jan; 124(1): 28–31
18. Nasrin S, Coates S, Bardhi K et al. Inhibition of Nicotine Metabolism by Cannabidiol (CBD) and 7-Hydroxycannabidiol (7-OH-CBD). *Chem Res Toxicol.* 2023 Feb 20; 36(2): 177–187
19. Bardhi K, Coates S, Watson CJW et al. Cannabinoids and drug metabolizing enzymes: potential for drug-drug interactions and implications for drug safety and efficacy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022 Dec; 15(12): 1443–1460
20. Tafelski S, Häuser W, Schäfer M. Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids for chemotherapy-induced nausea and vomiting – a sys-

tematic review of systematic reviews. *Schmerz.* 2016 Feb; 30(1): 14–24

21. Oldfield K, Ryan J, Doppen M et al. A systematic review of the label accuracy of cannabinoid-based products in regulated markets: is what's on the label what's in the product? *Austral. Psychiatry* 2020 Nov. 11, 29: 88–96
22. Doggett A, Belisario KL, McDonald AJ et al. Changes in cannabis attitudes and perceptions in the five years following recreational legalization in Canada: Findings from an observational cohort study of community adults. *Int J Drug Policy.* 2025 Apr 21; 140: 104782

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Joseph Neulen
Klinik für Altersmedizin
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
jneulen@ukaachen.de



Prof. Dr. med.
Joseph Neulen

DR. LOGES 
ganz meine Natur



ganz meine Natur

femiLoges®: **belegte Wirksamkeit** bei typischen Wechseljahresbeschwerden wie Hitzewallungen/Schweißausbrüchen, Schlafstörungen, depressiven Verstimmungen und Ängstlichkeit¹ – **mit nur einer Tablette täglich.**²

Die pflanzliche Nr. 1 bei Wechseljahresbeschwerden*

*Insight Health OTC-Umsatz Produkte bei Wechseljahresbeschwerden, Apotheke YTD 10/24. ¹Heger M et al.: *Menopause* 2006; 13: 744–759. ²Fachinformation femiLoges®, aktueller Stand. femiLoges®, Wirkstoff: Rhopontikrhobarberwurzel-Trockenextrakt. 1 magensaftresistente Tablette enthält den Wirkstoff: 4 mg Trockenextrakt aus Rhopontikrhobarberwurzel (16-26:1); Auszugsmittel: wässrige Calciumoxid-Lösung (Calciumoxid : Gereinigtes Wasser im Verhältnis 1:38 (m/m)). Die sonstigen Bestandteile sind: Calciumcarbonat (E 170), Carnaubawachs, gebleichtes Wachs, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Macrogol 35000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Povidon K 25, Povidon K 90, Saccharose (Saccharose), Talkum, Triethylcitrat. Anwendungsgebiete: femiLoges® wird angewendet zur Besserung der durch die Wechseljahre bedingten psychischen und neurovegetativen Beschwerden wie Hitzewallungen/Schweißausbrüche, Schlafstörungen, depressive Verstimmungen und Ängstlichkeit. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Schwangerschaft oder Stillzeit, ungeklärte genitale Blutungen, Bestehen oder Verdacht auf einen östrogenabhängigen Tumor, da nicht bekannt ist, ob Rhopontikrhobarberwurzel-Trockenextrakt das Wachstum eines östrogenabhängigen Tumors beeinflusst. Nebenwirkungen: Häufigkeit nicht abschätzbar. Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Hautrötung, Hautausschlag, Hautschwellungen (auch im Gesichtsbereich), Juckreiz. Warnhinweise: Enthält Lactose und Saccharose. Bitte Packungsbeilage beachten. Dr. Loges + Co. GmbH, Schützenstraße 5, 21423 Winsen (Luhe). Stand: 12/2022.