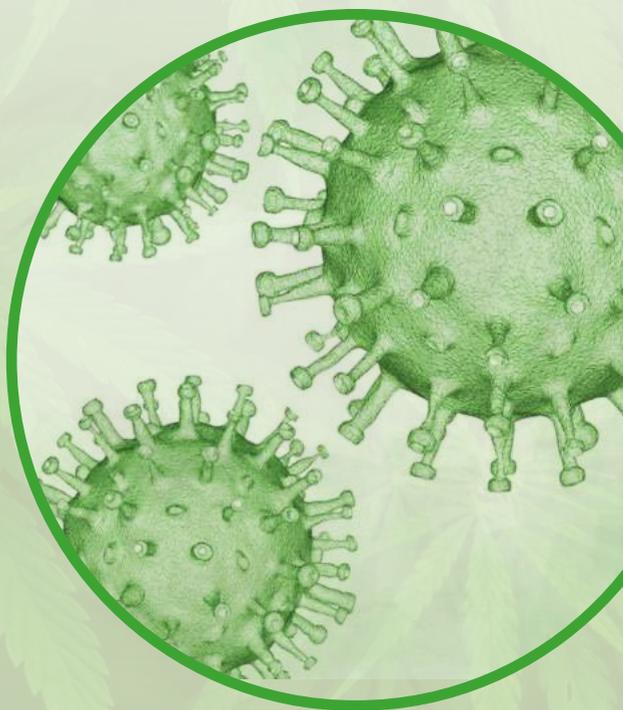


CANNABIDIOL BEI LONG-COVID

Neue Erkenntnisse – Studien – Potenziale





Medieninhaber: Trigal Pharma GmbH,
Felix-Mottl-Straße 32, 1190 Wien

Redaktion: Dr. Birgit Kofler

Wissenschaftliche Beratung: DDr. Gerhard Nahler

Grafik: R12 Spannbauer GesmbH
Fockygasse 29-31, 1120 Wien

Hersteller: Gutenberg-Werbering GmbH
Anastasio-Grün-Straße 6, 4020 Linz

Inhalt

Einleitung	4
Cannabidiol: Komplexe Wirkungsweise, vielseitige Anwendungsgebiete	6
„Orphan-Drug“-Status in einigen Indikationen	8
Long-COVID: Viele Symptome, schwere Belastung	9
Long-COVID und das Immunsystem	11
Immunmodulierende Potenziale von Cannabidiol	12
Cannabidiol und seine vielseitige Rolle in der Therapie des Long-COVID-Symptomkomplexes	13
Literatur	14

Einleitung

Schon bald nach Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie gab es erste Hinweise und in deren Folge eine wachsende Zahl an Publikationen, die sich mit dem Cannabinoid Cannabidiol (CBD) im Zusammenhang mit COVID-19-Erkrankungen beschäftigten. „Wird CBD zur Wunderwaffe gegen COVID-19?“ titelten gar einige Medien, als immer wieder Befunde veröffentlicht wurden, die das interessante Potenzial von CBD für die Prophylaxe und Therapie von COVID-19-Erkrankungen zeigten.

Eine universelle Wunderwaffe ist CBD sicherlich nicht – aber bisherige Erkenntnisse zeigen doch ein erhebliches therapeutisches Potenzial im Zusammenhang mit SARS-CoV-2. Eine wachsende Zahl von präklinischen und klinischen Veröffentlichungen beschäftigt sich mit der möglichen Rolle von CBD bei akuten COVID-19-Erkrankungen. Auch wenn weitere Studien erforderlich sind, so gibt es hier zunehmende Hinweise auf eine mögliche Rolle von CBD in der Infektionsprophylaxe. Das Cannabinoid hemmt *in vitro* das Eindringen von SARS-CoV-2 in Zellen. CBD kann die Expression jener Rezeptoren hinunterregulieren, an die das Spike-Protein des SARS-CoV-2-Virus bevorzugt andockt, und trägt so dazu bei, die Eintrittsmöglichkeiten für das Virus zu reduzieren.

Ist das Virus einmal in die Zelle eingedrungen, so zeigt CBD auch da weitere Potenziale, es zu bekämpfen. Zum Beispiel, indem es den Anstieg von zellulärem Stress nach Befall einer Zelle durch das Virus verhindert und damit die Bildung des Proteins GRP 78 hemmt, welches seinerseits wieder neue Andockmöglichkeiten für das Virus schafft. Zudem steigert CBD die Synthese zytoprotektiver Enzyme wie HO1 und blockiert Enzyme, welche für die Aktivierung SARS-CoV-2-eigener Proteine wichtig sind.

Mehrfach wurde gezeigt, dass CBD eine aktive Rolle beim Schutz von infizierten Zellen und Organen vor einer überschießenden Reaktion des Immunsystems spielt, die zu einem massiven Entzündungsgeschehen bis zu einem Zytokinsturm führen kann. CBD hat

also über unterschiedliche Mechanismen ein mehrfaches Potenzial, Zellen zu schützen, Infektionen zu verhindern oder den Infektionsprozess einzudämmen, unter anderem, indem es zytoprotektive Proteine bildet und die Synthese proinflammatorischer Proteine hemmt.

CBD kann im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung Organe vor den Folgen einer Hypoxie schützen und ist – im Gegensatz zu anderen COVID-19-Medikamenten – gut in der Lage, die Blut-Hirnschranke zu überwinden. Mangels relevanter Wechselwirkungen ist eine Kombination mit anderen COVID-19-Therapeutika unproblematisch, wie der supportive Einsatz von reinem CBD bei COVID-19 in Fallstudien an verschiedenen Kliniken – in Österreich etwa am Klinikum Klagenfurt – zeigte. Bisherigen Erfahrungen zufolge konnte reines CBD, kombiniert mit Standard-Therapien, sogar bei intensivpflichtigen COVID-19-Patientinnen und -Patienten die Laborwerte besser normalisieren als die Standardbehandlung allein. Diese Beobachtungen passen sehr gut zu präklinischen Befunden zum Potenzial von CBD bei dieser Erkrankung.

Inzwischen werden neben der akuten COVID-19-Erkrankung zunehmend Nacherkrankungen wie Post- bzw. Long-COVID zu einer erheblichen Herausforderung und Belastung unserer Gesundheitssysteme. Und es verdichten sich die Befunde, dass CBD auch hier ein Stellenwert im Management des vielfältigen Symptomkomplexes zukommen könnte. Genau mit dieser Fragestellung setzt sich die vorliegende Broschüre auseinander und fasst zusammen, welche neuen Erkenntnisse zu diesen Fragestellungen bereits vorliegen und wo hier die Anwendungsbereiche für CBD liegen könnten.

Weitere Informationen sowie aktuelle Publikationen zum Themenbereich CBD und COVID-19 sowie Long-COVID können Sie beim Team von Trigal Pharma gerne anfordern (office@trigal.at).



„Orphan-Drug“-Status in einigen Indikationen

Von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA sowie der Europäischen Arzneimittelagentur EMA hat CBD sogar in einigen Indikationen den Status als „Orphan Drug“ erhalten, so etwa – in Kombination mit THC – für das Glioblastom, Chorea Huntington oder das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CPRS). Als Monosubstanz hat es diesen Status unter anderem für verschiedene seltene Erkrankungen im Kindesalter wie zum Beispiel infantile Spasmen oder auch für die Autoimmun-Hepatitis. Daten gibt es auch zum Nutzen von CBD unter anderem bei M. Parkinson, bei mehreren psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Depression, bipolaren Störungen, Angststörungen, Sozialphobien oder Posttraumatische Belastungsstörungen (PTSD), bei Schlafstörungen und Sucht, bei der Alzheimer Erkrankung, sowie bei verschiedenen Formen von Schmerzen und bei entzündlichen Erkrankungen wie Multipler Sklerose und Rheumatoider Arthritis. Viele dieser Hinweise müssen noch in größeren klinischen Studien bestätigt werden, aber das große Potenzial von CBD bei einem breiten Spektrum von Erkrankungen und Symptomen wird deutlich. Genau das macht diese Substanz auch zu einem interessanten Kandidaten für Long-COVID, wie noch gezeigt wird.

Long-COVID: Viele Symptome, schwere Belastung

Im Zusammenhang mit einer vorangegangenen SARS-CoV-2-Infektion werden zahlreiche potenzielle gesundheitliche Langzeitfolgen beobachtet. Vieles, was die Ursachen und die Entwicklung von Post- bzw. Long-COVID-Symptomen betrifft, ist heute noch nicht befriedigend entschlüsselt, doch mit zunehmender Pandemie-Dauer mehren sich klinische Hinweise zu vielfältigen, länger andauernden und für Betroffene höchst belastenden Symptomen, die nach dem Abklingen einer akuten COVID-19-Erkrankung auftreten können.

Die Leitlinien des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zu den Langzeitfolgen definieren „Post-COVID“ als Beschwerden, die nach der akuten Krankheitsphase einer SARS-CoV-2-Infektion von vier Wochen fortbestehen oder neu auftreten. Als Long-COVID-Syndrom werden nach dieser Definition Beschwerden beschrieben, die noch mehr als 12 Wochen nach Beginn der SARS-CoV-2-Infektion vorhanden und durch keine andere Pathologie erklärbar sind. Bei immunkompetenten Personen kann das SARS-CoV-2-Virus im Stadium der Long-COVID-Erkrankung nicht nachgewiesen werden, die Symptome sind also nicht durch ein Fortdauern der initialen Infektion erklärbar. Langzeitfolgen sind grundsätzlich Phänomene, die durchaus auch bei anderen Virus-Erkrankungen, etwa beim Epstein-Barr- oder Zoster varizella Virus, bekannt sind und mit der Grundinfektion nicht mehr im direkten Zusammenhang stehen.

Je nach Studie entwickeln fünf bis 30 Prozent der an COVID-19 erkrankten Personen später Long-COVID – angesichts der hohen Zahl an Menschen, die sich seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie infiziert haben, wird deutlich, welche gesundheitsökonomischen und versorgungspolitischen Belastungen dadurch auf die Gesundheits- und Sozialsysteme zukommen. Warum manche akut an COVID-19 erkrankte Personen später Long-COVID entwickeln und andere nicht, ist noch nicht umfassend entschlüsselt. Bekannt ist bisher nur, dass etwas mehr Frauen als Männer von diesen belastenden Langzeitfolgen betroffen sind, dass diese bei Komorbiditäten wie Diabetes oder einem hohen Body Mass Index (BMI) häufiger auftreten, ebenso wie nach schweren Akutverläufen. Allerdings kann Long-COVID durchaus auch nach milden Erkrankungen und sogar nach asymptomatischen Infektionen vorkommen. Bei geimpften Personen ist das Long-COVID-Risiko gegenüber Nicht-Geimpften deutlich verringert und eine Impfung kann auch noch nach Einsetzen der Long-COVID-Symptome zu deren Linderung beitragen.

Die Vielfalt der Beschwerden bei Long-COVID ist erheblich – mehr als 200 Symptome wurden bereits identifiziert, deren Ausprägung individuell höchst unterschiedlich ist und die noch bis zu 15 Monate nach der Akuterkrankung beobachtet wurden. Viele Betroffene können nicht oder nur reduziert ihrer beruflichen Tätigkeit nachgehen, die Vielfalt an körperlichen, kognitiven und psychischen Symptomen beeinflusst die Funktionsfähigkeit im Alltag und die Lebensqualität massiv. Long-COVID-Patientinnen und -Patienten klagen unter anderem über chronische Müdigkeit/Fatigue (CSF), teils schwere kognitive Beeinträchtigungen, Konzentrationsstörungen, posttraumatische Stresssyndrome, Depressionen oder Schlafstörungen sowie Haarausfall. Auch Husten und Dyspnoe, Herzrhythmusstörungen, Riech- und Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen oder andere Schmerzformen gehören zu typischen Beschwerden, die bei Long-COVID berichtet werden. Es sind also die unterschiedlichsten Organsysteme involviert; neben Lunge und Herz können auch Leber, Nieren oder der GI-Trakt betroffen sein.

Die aktuelle S1-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie von Post- bzw. Long-COVID rät grundsätzlich zu einer symptomorientierten Therapie mit psychosozialer Betreuung.

Long-COVID und das Immunsystem

Auch wenn heute noch längst nicht alle Zusammenhänge im Zusammenhang mit Long-COVID aufgeklärt sind, so sprechen doch viele Hinweise für einen immunpathologischen Prozess, der zu multiplen Entzündungsvorgängen in unterschiedlichen Organsystemen führt. Der gemeinsame Nenner vieler der beschriebenen Symptome dürfte dieses zugrunde liegende Entzündungsgeschehen sein. In der überwiegenden Mehrheit von diesbezüglich untersuchten Long-COVID-Patientinnen und -Patienten konnten erhöhte Werte von inflammatorischen Zytokinen, beispielsweise IFN-beta, IFN-gamma, IL-6 und anderen gemessen werden.

Es gibt eine Reihe von Hypothesen, die diese fortdauernde oder neuerliche Aktivierung des Immunsystems trotz des Abklingens der ursprünglichen Infektionssymptomatik erklären könnten. Es spricht jedenfalls viel dafür, dass diesem Prozess unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen.

Verantwortlich könnte etwa ein „virales Reservoir“ sein, das durch eine unvollständige Eliminierung des Virus bzw. von Virusteilen entsteht. Viruspartikel wie das S1-Fragment des Spike-Proteins und Virus-mRNA können vorhanden bleiben und eine neuerliche Inflammation triggern. Das Spike-Protein scheint überhaupt ein zentraler Faktor zu sein, wenn es um die Immunogenität geht. Über den Weg von Antigen-Epitopen und Chaperon-Proteinen kann es Autoimmun-Antworten auslösen.

Neben dem Spike-Protein bzw. Spike-Proteinfragmenten dürften aber auch neu entstehende Antikörper eine Rolle bei Long-COVID bzw. dem neuerlichen Entstehen inflammatorischer Prozesse spielen – auch wenn ihre Rolle noch nicht endgültig geklärt ist. Eine mögliche Erklärung ist die Bildung „sekundärer“ oder „anti-idiotypischer“ Antikörper: Nach der ursprünglichen Erzeugung von Antikörpern, die sich im Zuge der Erstinfektion gegen das Virus selbst richten, wird durch diese protektiven Antikörper später eine neuerliche Immunantwort getriggert, diesmal allerdings gegen sich selbst. Das löst ähnlich schädliche Folgen wie das Virus selbst aus. Eine solche Hyperstimulierung des Immunsystems und damit verbundene Autoimmunreaktionen sind bei COVID-19-Patientinnen und -Patienten nicht selten. Wie Studien zeigen, können sie eine Vielfalt von Antikörpern und eine ganze Reihe von Autoimmunerkrankungen auslösen.

Immunmodulierende Potenziale von Cannabidiol

Dass CBD entzündungshemmend und immunmodulierend wirkt, konnte bereits in vielen Modellen gezeigt werden. Es ließ sich in mehreren Tiermodellen nachweisen, dass CBD die Neuroinflammation reduzieren kann – etwa in einem viralen Modell der multiplen Sklerose (MS). In verschiedenen Kardiomyopathie-Modellen konnte das Cannabinoid kardiale Schäden mildern.

Das immunmodulierende Potenzial von CBD liegt wohl insbesondere darin begründet, dass die Immunantworten und Inflammationsprozesse herunterreguliert werden. So kann CBD etwa die T-Zell-Infiltration in das Zentralnervensystem (ZNS) reduzieren und die Zahl proinflammatorischer Zellen sowie die Produktion proinflammatorischer Zytokine verringern, z.B. verschiedener Interleukine wie IL-1b, IL-6, IL-12 und IL-17a, Interferon-gamma oder TNF-alpha. Zugleich kann CBD, wie gezeigt werden konnte, die Menge antiinflammatorischer Zytokine wie IL-4-, IL-10 oder TGF-beta erhöhen.

In verschiedenen Tiermodellen von Autoimmunerkrankungen hat CBD positive Effekte gezeigt, so etwa bei der Autoimmun-Enzephalitis, der Autoimmun-Myokarditis, Diabetes mellitus Typ 1, Rheumatoider Arthritis (RA) oder Systemischem Lupus erythematoses (SLE). Klinische Studien an Menschen sind noch rarer, aber auch hier gibt es bereits erste Arbeiten zu positiven Effekten von CBD zum Beispiel bei der Prophylaxe einer Graft-versus-Host-Reaktion, beim seltenen autoimmunen/inflammatorischen Syndrom (ASIA Syndrom) nach einer Impfung oder zur günstigen Beeinflussung der RA.

Cannabidiol und seine vielseitige Rolle in der Therapie des Long-COVID-Symptomkomplexes

Abgesehen von derartigen neuen Erkenntnissen zu immunmodulierenden Effekten des Cannabinoids ist aus früheren Erkenntnissen zum Wirkspektrum von reinem CBD abzuleiten, dass sich eine Reihe von Symptomen, wie sie auch bei Long-COVID auftreten, positiv beeinflussen lassen und CBD deshalb gerade auch bei den typischen Symptombündeln von Long-COVID seinen Nutzen entfalten kann. Das gilt etwa für

- Angst
- Schlafstörungen
- posttraumatische Belastungsstörungen
- kognitive Beeinträchtigungen
- Depression
- Schmerzen.

Präliminäre Daten und Erkenntnisse zeigen jedenfalls in die Richtung, dass Cannabidiol eine zunehmende Rolle zur entzündungshemmenden, immunmodulierenden und antipsychotischen Therapie von Long-COVID spielen kann – allerdings sind weitere klinische Studien erforderlich, um vorhandene Befunde zu belegen und abzusichern.

Literatur

- (1) Ashtar Nakhaei N, Najarian A, Farzaei MH, Norooznezhad AH. Endothelial dysfunction and angiogenesis: what is missing from COVID-19 and cannabidiol story? J Cannabis Res. 2022; 4(1):21
- (2) Corpetti C, Del Re A, Seguela L, Palenca I, Rurgo S, De Conno B, Pesce M, Sarnelli G, Esposito G. Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 spike (S) protein-induced cytotoxicity and inflammation through a PPAR γ -dependent TLR4/NLRP3/Caspase-1 signaling suppression in Caco-2 cell line. Phytother Res 2021; 35(12):6893-6903
- (3) Crippa JAS, Pacheco JC, Zuardi AW, Guimarães FS, Campos AC, Osório FL, Loureiro SR, Dos Santos RG, Souza JDS, Ushirohira JM, Ferreira RR, Mancini Costa KC, Scomparin DS, Scarante FF, Pires-Dos-Santos I, Mechoulam R, Kapczinski F, Fonseca BAL, Esposito DLA, Passos ADC, Dal Fabbro AL, Bellissimo-Rodrigues F, Arruda E, Scarpelini S, Andraus MH, Nather Junior JC, Wada DT, Koenigk-Santos M, Santos AC, Busatto Filho G, Hallak JEC. Cannabidiol für COVID-19 patients with mild to moderate symptoms (CANDIDATE Study): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. Cannabis Cannabinoid Res. 2021; doi: 10.1089/can.2021.0093. Online ahead of print. PMID: 34619044
- (4) Fernandes MF, Chan JZ, Hung CCJ, Tomczewski MV, Duncan RE. Effect of cannabidiol on apoptosis and cellular interferon and interferon-stimulated gene responses to the SARS-CoV-2 genes ORF8, ORF10 and M protein. Life Sci 2022; 301:120624
- (5) Hill KP. Cannabinoids and the coronavirus. Cannabinoid Res 2020; 5(2)
- (6) Janecki M, Graczyk M, Lewandowska AA, Pawlak Ł. Anti-Inflammatory and Antiviral Effects of Cannabinoids in Inhibiting and Preventing SARS-CoV-2 Infection. Int J Mol Sci 2022; 23(8):4170
- (7) Karaźniewicz-Łada M, Głowska AK, Mikulska AA, Głowska FK. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions among Antiepileptic Drugs, Including CBD, Drugs Used to Treat COVID-19 and Nutrients. Int J Mol Sci 2021; 22(17):9582
- (8) Khalsa JH, Bunt G, Maggirwar SB, Kottlil S. COVID 19 and Cannabidiol (CBD). J Addict Med. 2021; 15(5):355-356
- (9) Khalsa JH, Maggirwar SB, Bunt G. Cannabis/Cannabinoids for Treating COVID-19 associated Neuropsychiatric Complications. J Neuroimmune Pharmacol. 2021; 16(4):718-721
- (10) Koczulla AR, Ankermann T, Behrends U, Berlit P, Böing S, Brinkmann F, Franke C,
- (11) Glöckl R, Gogoll C, Hummel T, Kronsbein J, Maibaum T, Peters EMJ, Pfeifer M, Platz T, Pletz M, Pongratz G, Powitz F, Rabe KF, Scheibenbogen C, Stallmach A, Stegbauer M, Wagner HO, Waller C, Wirtz H, Zeiher A, Zwirk R. S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID. AWMF Register 20/27
- (12) Likar R, Köstenberger M, Sommeregger SN, Nahler G. Experimental studies and first retrospective clinical data suggest a possible benefit for CBD in COVID-19. J Pharmacol Pharm Res 2021; 4:1-15
- (13) Likar R, Nahler G. Cannabidiol bei COVID-19 – Erfahrungen am Klinikum Klagenfurt. Anästhesie Nachrichten 2020, 4c Nachdruck
- (14) Lissoni P, Rovelli F, Monzon A, Messina G, Porta E. COVID-19 disease as an acute angiotensin 1-7 deficiency: A preliminary phase 2 study with angiotensin 1-7 in association with melatonin and cannabidiol in symptomatic COVID-19 infected subjects. J Infectiology 2020; 3:13-16
- (15) Nahler G. Gesundheitliche Auswirkungen und Nachwirkungen von COVID-19: Eine mögliche Rolle für Cannabidiol. PAINS Juni 2020 (www.pains.at)
- (16) Nahler G, Pirich E, Jones TM. COVID-19 Related Lung Inflammation and Oxidative Stress – a Role for Cannabidiol? J Pharmacol Pharmaceutical research 2020; 3(1):1-4
- (17) Nahler G, Pirich E. Cannabidiol - a role for COVID-19? On J Complement & Alt Med 2020; M 5(1)
- (18) Nahler G, Jones TM. Long COVID, the Mysterious Disease: A role for Cannabidiol? J Altern Complement Integr Med 2022; 8:237-242
- (19) Nguyen LC, Yang D, Nicolaescu V, Best TJ, Ohtsuki T, Chen SN, Drayman N, Mohamed A, Dann C, Silva D, Gula H, Jones KA, Dickinson BC, Tay S, Oakes SA, Pauli GF, Meltzer DO, Randall G, Rosner MR. Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses. Science Advances 2022; 8(8)
- (20) Vallée A. Cannabidiol and SARS-CoV-2 Infection. Front Immunol. 2022; 13:870787
- (21) van Breemen RB, Muchiri RN, Bates TA, Weinstein JB, Leier HC, Farley S, Tafesse FG. Cannabinoids Block Cellular Entry of SARS-CoV-2 and the Emerging Variants. J Nat Prod. 2022; 85(1):176-184
- (22) Wang B, Li D, Fiselier A, Kovalchuk I, Kovalchuk O. New AKT-dependent mechanisms of anti-COVID-19 action of hiqh-CBD cannabis sativa extracts. Cell Death Discov. 2022; 8(1):110

CANNABIDIOL (CBD)

ein naturreiner, nicht psychoaktiver Wirkstoff der Hanfpflanze (Cannabis sativa L.)



- Altersunabhängig – vom Kleinkind bis ins hohe Alter
- Keine Organtoxizität, auch bei eingeschränkten Organfunktionen
- Kombinierbar mit anderen Therapien
- Kein „Rebound-Effekt“ bei plötzlichem Absetzen
- Verbesserung der Lebensqualität



1190 Wien, Felix Mottl Straße 32
Telefon: +43 1 368 08 50