

Cannabis – eine neue (wiederentdeckte) Therapieoption

Manfred Fankhauser

Seit dem 1. Juli 2011 hat das Schweizerische Betäubungsmittelgesetz (BetmG) eine für die Medizin entscheidende Änderung erfahren. Im Gegensatz zu vorher ist nun der Einsatz von Cannabis für medizinische Zwecke grundsätzlich erlaubt und kann an Patienten abgegeben werden, allerdings sind bestimmte Auflagen und Pflichten Voraussetzung.

Älteste Dokumente über medizinische Anwendungen stammen aus China und Ägypten. Um zirka 800 vor Christus scheint die Pflanze nach Indien gelangt zu sein wo sie bald einen wichtigen Stellenwert in der Heilkunde einnahm.

Den alten Griechen und Lateinern war Cannabis sowohl als Faserlieferant wie auch als vielfältiges Heilmittel ein Begriff.

Zahlreiche angesehene arabische Ärzte gehen auf die medizinische Verwendbarkeit von Cannabis ein.

1880–1900: Höhepunkt der medizinischen Karriere des Hanfs

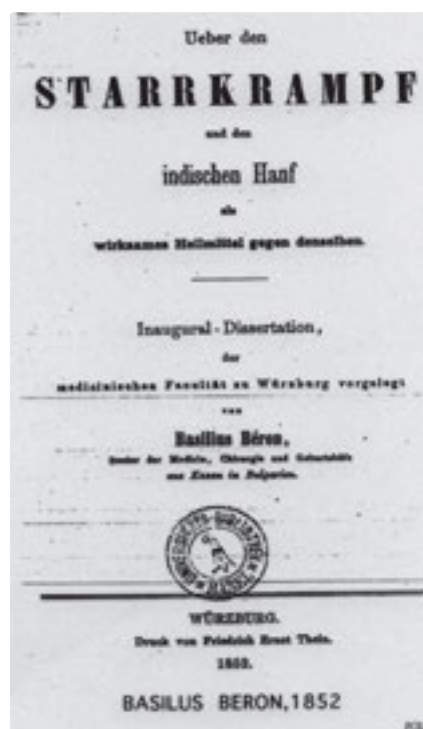
Im Mittelalter genoss vor allem der Hanfsamen als Heilmittel hohes Ansehen. Eingehend geht beispielsweise Hildegard von Bingen auf die Kultivierung und die Verwendbarkeit von Hanf ein. Die prachtvollen Kräuterbücher des späteren Mittelalters bringen wenig Neues, dafür wird Cannabis in Form von Holzschnitten sehr schön abgebildet.

Bis Mitte des 19. Jahrhunderts bleibt in Europa die medizinische Bedeutung von Cannabis relativ bescheiden. Dies änderte sich schlagartig als der in Indien stationierte irische Arzt William B. O' Shaughnessy im Jahr 1839 eine umfassende Studie über den indischen Hanf veröffentlichte. Die darin beschriebenen Erfolge bei Rheuma, Starrkrampf, Cholera etc. fanden grosse Beachtung in Europa. Als erste waren es die Franzosen, die sich intensiv mit dieser Pflanze beschäftigten und in den darauffolgenden Jahren erschienen verschiedenste medizinische Arbeiten über Hanf.

Im Laufe der Zeit konnte sich die Arzneipflanze in praktisch allen europäischen Ländern und in den Vereinigten Staaten etablieren. Neben Frankreich waren es vor allem England, die USA und

später auch Deutschland, die dem Heilmittel Cannabis in der westlichen Medizin endgültig zum Durchbruch verhalfen. Die Zeit von 1880 bis zirka 1900 kann als eigentlicher Höhepunkt der medizinischen Karriere von Hanf bezeichnet werden. Verwendet wurde Haschisch vor allem bei Schmerzzuständen (z.B. Migräne), Keuchhusten, Asthma, Schlaf- und Beruhigungsmittel; daneben wurde Cannabisextrakt als Zusatz in Hühneraugenmittel beigefügt. In dieser Zeit befanden sich verschiedenste industriell gefertigte Cannabispräparate auf dem Markt.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts übernahm auch die Schweiz eine aktive Rolle in der Cannabisforschung. Obschon der indische Hanf auch bei uns als Heilmittel geschätzt und anerkannt wurde, hatte man die medizinische Forschung bislang



Dissertation über Hanf, 1852 © Manfred Fankhauser

dem Ausland überlassen. In der klinischen Forschung übernahm insbesondere Bern eine dominierende Stellung.

Cannabis erlebt eine Renaissance

Nachdem die Cannabispräparate um die Jahrhundertwende noch rege benutzt wurden, verschwanden sie gegen Mitte des 20. Jahrhunderts vollständig. Die Gründe dafür sind die medizinisch-pharmazeutische Entwicklung, die umstrittene Wirksamkeit der Hanfpräparate, wirtschaftliche Aspekte und nicht zuletzt massive rechtliche Einschränkungen, die mit der Aufnahme von Haschisch ins Betäubungsmittelgesetz 1951 gipfelte.

Als vor einem halben Jahrhundert die Cannabismedikamente verschwanden, war dies keine wesentliche Einschränkung der Therapiepalette. Heute jedoch ist die Situation anders. Wie moderne Cannabisforschung und traditionelle Anwendungsgebiete in seltener Übereinstimmung zeigen, können Hanfpräparate für gewisse Patienten wertvolle Arzneimittel sein.

Seit gut 20 Jahren wird weltweit vermehrt wieder intensiv mit Cannabis als Arzneistoff geforscht. Ein wichtiger Meilenstein war das Entdecken des körpereigenen Cannabinoidsystems mit den 2 Cannabinoid-Rezeptoren CB1 und CB2. Diese Forschungen tragen viel zum Verständnis und Verstehen der komplexen Wirkungen von Cannabis bei.

Indikationen

Cannabis hat ein sehr breites, vielseitiges Wirkspektrum (Abbildung 1). Aus der Fülle von möglichen Anwendungen sind die Wichtigsten: Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit und Abmagerung, Spastik (insbesondere bei MS- und querschnittgelähmten Patienten), Schmerzen und Neuropathien, Neurologische Indikationen (z.B. ALS, Tourette, Restless legs) und andere mehr.

In therapeutischen Dosen sind die Nebenwirkungen selten und treten dosisabhängig auf. Am häufigsten können

aufzutreten: Mundtrockenheit, gerötete Augen, Schläfrigkeit, Herzjagen, Blutdrucksenkung oder Schwindel.

Cannabis hat ein sehr geringes Suchtpotenzial. Bei der therapeutischen Verwendung von THC-haltigen Arzneimitteln verursachen diese keine Abhängigkeitsprobleme.

Situation in der Schweiz

Dronabinol

Vor der erwähnten Änderung des Schweizerischen Betäubungsmittelgesetzes war das Verschreiben von Cannabis- und Zubereitungen verboten. Einzig für wissenschaftliche Zwecke und für die Forschung wurden Bewilligungen zur Verwendung von Hanf erteilt.

Im Jahr 2008 hat ein Schweizer Apotheker einen Antrag ans BAG gestellt, reines Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC, Dronabinol [1] li) als Rezeptursubstanz verwenden zu dürfen. Die Begründung war, dass das verwendete Dronabinol nicht aus der Hanfpflanze, sondern aus terpenoiden Bestandteilen aus Zitrusfrüchten im Labor synthetisiert wird. Nach eingehender Prüfung des BAG und der Gewissheit, dass besagtes THC nicht aus Cannabis stammt, wurde dem Antrag stattgegeben, da das damals gültige BetmG zwar THC verbot, aber nur wenn es, wie erwähnt, von der Hanfpflanze stammt. Zudem waren zu diesem Zeitpunkt die sogenannten Dronabinol Tropfen in Deutschland im NRF (Neues Rezept Formularium) als Magistralrezeptur zugelassen und seit über 10 Jahren verkehrsfähig. Analog in Deutschland wurden nun auch in der Schweiz die öligen Dronabinoltropfen 2,5% als Magistralrezeptur zugelassen. In seltenen Fällen

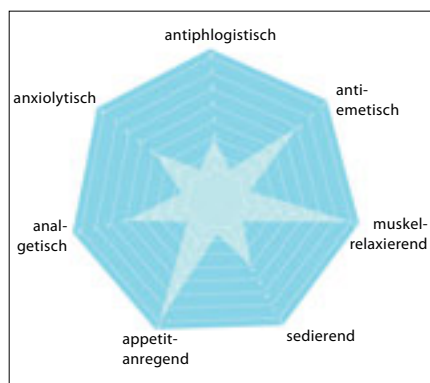


Abbildung 1: Grafische Darstellung der Wirkungen von Dronabinol ©Bionorica Ethics



Momentan ist in der Schweiz noch kein Fertigpräparat auf Cannabisbasis zugelassen. Seit einigen Jahren ist ein cannabisextraktthaltiger Spray in anderen europäischen Ländern zugelassen.

© GW Pharmaceuticals

gelangt auch eine ethanolische Dronabinollösung 5% zur Inhalation mit einem vorgeschriebenen Verdampfungsgerät (Vaporizer) zur Anwendung.

Folgende Bedingungen müssen erfüllt sein, damit Patienten die THC-haltigen Tropfen erhalten: Die Herstellerapotheke muss im Besitz einer Ausnahmebewilligung des BAG und des entsprechenden Kantons sein, um diese Tropfen herzustellen. Ausserdem braucht es eine zusätzliche Bewilligung, welche den Versand der Tropfen regelt. Der verschreibende Arzt muss für den betreffenden Patienten eine Ausnahmebewilligung beim BAG einholen. Sobald die Bewilligung erteilt ist und ein entsprechendes BetmG-Rezept vorliegt, dürfen die Tropfen hergestellt und an den Patienten abgegeben werden. Beim BAG kann nachgefragt werden, welche Apotheken in der Schweiz berechtigt sind, solche Tropfen herzustellen. Eine vom BAG erstellte Checkliste hilft dem Arzt, einen korrekten und vollständigen Antrag zur Erteilung einer Ausnahmebewilligung zu erhalten.

Die Revision des BetmG hat auf das Prozedere zum Verschreiben von Dronabinol keinen Einfluss gehabt, mit der Ausnahme, dass auch natürliches, aus der Hanfpflanze isoliertes THC verwendet werden darf.

Hanf tinktur

Diese BetmG-Änderung vom 1. Juli 2011 hat dazu geführt, dass der Einsatz auch von anderen natürlichen Cannabispräpa-

raten grundsätzlich möglich ist. Allerdings sind hier die gesetzlichen Anforderungen noch restriktiver, da beispielsweise eine Ausnahmegenehmigung zum Anbau der benötigten Hanfpflanze nötig ist, unter Einhaltung aller notwendigen Sicherheitsmassnahmen, etc.

Die Pionierapotheke, welche bereits das Dronabinol in der Schweiz eingeführt hat, verfügt seit kurzer Zeit über die entsprechende Bewilligung eine normierte Cannabistinktur in den Verkehr zu bringen. Die alkoholische Tinktur enthält nicht nur das für die meisten therapeutischen Wirkungen verantwortliche THC, sondern zudem ein anderes, nicht dem

Therapiekosten

Die Therapiekosten mit der öligen Dronabinollösung sind nicht kostengünstig. Je nach Dosierung können Tageskosten zwischen Fr. 5.– bis Fr. 30.– entstehen. Ein nicht unwesentlicher Vorteil der natürlichen Tinktur ist es, dass diese um einiges günstiger ist, d. h. die Kosten für die Patienten werden fast halbiert. Allerdings kann zum jetzigen Zeitpunkt die Wirksamkeit der Tinktur noch nicht beurteilt werden, da Erfahrungen noch fehlen. Sowohl Dronabinol als auch die Cannabistinktur sind grundsätzlich nicht kassenpflichtig und die Patienten müssen damit rechnen, die Therapiekosten selber zu tragen. In der Praxis ist es so, dass in vielen Fällen aber eine Kostengutsprache durch den verschreibenden Arzt beantragt wird und diese oftmals auch erteilt wird. Das bedeutet, dass dann die Kosten über die Grundversicherung abgerechnet werden können.

BetmG unterstelltes Cannabinoid, das Cannabidiol (CBD). Das Verhältnis THC zu CBD in der Pflanze wurde so optimiert, dass eine durch Studien belegte verstärkte Wirksamkeit zu erwarten ist. Die ersten Patienten haben die Tinktur als Magistralrezeptur nun erhalten und gespannt werden erste Resultate erwartet.

Andere Cannabispräparate

Momentan ist in der Schweiz noch kein Fertigpräparat auf Cannabisbasis zugelassen. Seit einigen Jahren ist ein cannabisextrakthaltiger Spray (Markenname: Sativex®) in anderen europäischen Ländern zugelassen. Es ist davon auszugehen, dass in absehbarer Zeit auch in der Schweiz eine Zulassung angestrebt wird.

Dosierungen

Die Dosis für Cannabis- bzw. THC-haltige Präparate ist sehr verschieden. Sogar bei gleicher Indikation kann die thera-

peutisch wirksame Menge je nach Patient ziemlich unterschiedlich ausfallen. Auch die Häufigkeit der Einnahme kann von 1× täglich bis mehrmals täglich variieren. Eine typische (Einstiegs-)Dosierung für orale Cannabispräparate liegt, auf THC bezogen, bei 2,5 mg 2 bis 3× täglich. Das bedeutet, dass von der öligen Dronabinol-lösung 2,5% 3 bis 4 Tropfen und von der normierten Tinktur 7–8 Tropfen 2 bis 3× täglich eingenommen werden. Die öligen Tropfen werden bevorzugt mit wenig Speiseöl, Milch, Brot etc. eingenommen, während die alkoholische Tinktur in wenig Wasser gelöst wird.

Fazit

Dank der Revision des Schweizerischen Betäubungsmittelgesetzes per 1. Juli 2011 können Cannabispräparate in der Schweiz, nebst dem bereits vorher erhältlichen Dronabinol, verschrieben werden und somit aus ihrem über 60 Jahren dauernden Dornröschenschlaf erweckt

werden. Cannabis bleibt zwar weiterhin als verbotener Stoff im Sinne des BetmG bestehen, kann aber für die beschränkte medizinische Anwendung angewendet werden. Gerade die rechtlichen Einschränkungen werden Hanfpräparate nicht zu Medikamenten der ersten Wahl machen. Trotzdem können viele, bisher erfolglos behandelte Patienten von den neu zur Verfügung stehenden Therapieoptionen profitieren. ■

Korrespondenzadresse

Manfred Fankhauser, Apotheker FPH
Bahnhof Apotheke Drogerie
Dorfstrasse 2
3550 Langnau
E-Mail: fankhauser@panakeia.ch

[1] Dronabinol ist der international anerkannte Freiname für Delta-9-Tetrahydrocannabinol, (6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo(b,d)pyran-1-ol.

Phytothérapie

Cannabis: une option thérapeutique... redécouverte

Manfred Fankhauser

Le 1^{er} juillet 2011, la Loi sur les stupéfiants (LStup) a fait l'objet d'une modification importante en autorisant l'emploi du cannabis à des fins médicales. Il peut désormais être administré à des patients mais sous certaines conditions.

Les plus anciens documents évoquant l'emploi médical du cannabis ont été publiés en Chine et en Egypte. Environ 800 ans avant J.-C., la plante semble avoir gagné l'Inde où elle a rapidement occupé une place importante en médecine. Grecs et Romains l'utilisaient également, tant pour ses fibres que comme remède à usage multiple. De nombreux médecins arabes y avaient aussi recours.

Au Moyen Âge, ce sont surtout les graines de chanvre qui servaient de médicament. L'abbesse allemande Hildegard von Bingen donne ainsi de nombreux détails sur la culture et l'utilisation du chanvre. Les beaux manuels d'herboristerie du Moyen Âge tardif n'apportent rien de nouveau sur le plan médical, mais on

peut y admirer de magnifiques gravures de la plante.

«Apothéose médicale» à la fin du 19^e siècle

L'usage médical du cannabis reste relativement marginal en Europe jusqu'au milieu du 19^e siècle. Une étude sur le chanvre indien, publiée en 1839 par William B. O'Shaughnessy – un médecin irlandais établi en Inde – change radicalement les choses. Les succès obtenus dans les soins contre les rhumatismes, le choléra et le tétanos suscitent alors un vif intérêt sur notre continent. Les Français ont été les premiers à s'intéresser de près aux propriétés de cette plante. Par la suite, de

nombreux travaux médicaux sur le chanvre seront publiés.

Progressivement, son usage s'étend à pratiquement tous les pays d'Europe et aux Etats-Unis. A la suite des Français, les Britanniques, les Américains et plus tard les Allemands contribuent à donner une base scientifique à l'usage médical du cannabis. Entre 1880 et 1900, c'est «l'apothéose» du chanvre médical, utilisé contre les états douloureux (migraines), la coqueluche, l'asthme, comme tranquillisant et somnifère et même contre les cors aux pieds. Toutes sortes de préparations industrielles à base de cannabis sont alors disponibles sur le marché.

Bien que le chanvre indien était également reconnu et apprécié en Suisse comme médicament, nous avons laissé jusqu'alors aux autres pays le soin de faire des travaux scientifiques. Au début du 20^e siècle, la Suisse se lance à son tour

dans la recherche. Berne prend alors une place prépondérante dans le domaine clinique.

Seconde naissance

Très largement utilisées en Europe, les préparations au cannabis disparaissent complètement au tournant du 20^e siècle. Les raisons sont multiples: le développement médico-pharmaceutique, la controverse suscitée quant aux effets des préparations au chanvre, les aspects économiques et surtout les limitations juridiques massives qui conduisent en 1951 à l'enregistrement du haschich dans la loi suisse sur les stupéfiants.

Cette «disparition» n'a pas provoqué à l'époque de limitation notable de la palette thérapeutique. Aujourd'hui en revanche, la situation est différente. Les correspondances – certes encore rares – entre la recherche moderne sur le cannabis et les enseignements tirés des usages traditionnels montrent bel et bien que les préparations à base de chanvre peuvent représenter pour certains patients de précieux médicaments.

Depuis une vingtaine d'années, des recherches sur le cannabis en tant que substance médicinale sont à nouveau réalisées dans le monde entier. La découverte du système cannabinoïde endogène, avec ses deux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, a été un jalon important. Ces avancées contribuent fortement à la compréhension de l'action complexe du cannabis.

Nombreuses indications

Le cannabis a des effets à très large spectre (Fig. 1) et compte donc de nombreuses indications. Les plus importantes sont les nausées et vomissement, la perte

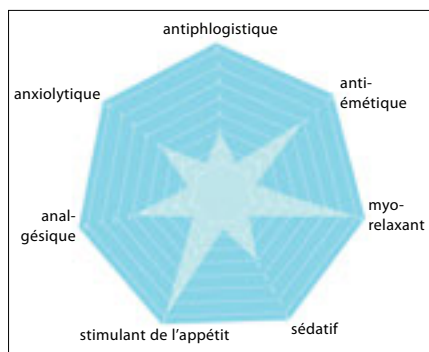


Fig. 1: Représentation graphique des actions du dronabinol © Bionorica Ethics



Anciennes fioles pour préparations au cannabis

© Manfred Fankhauser

d'appétit et l'amaigrissement, la spasticité (particulièrement pour les patients atteints de sclérose en plaques et de paralysie), les douleurs et névropathies, les indications neurologiques (p.ex. sclérose latérale amyotrophique, syndrome de Gilles de la Tourette, impatience des jambes).

Les effets secondaires dépendent de la concentration en principe actif. Ils sont rares à doses thérapeutiques. Les plus fréquents sont une sécheresse de la bouche, des rougeurs au niveau des yeux, de la somnolence, de la tachycardie, une hypotension ou des vertiges.

Le risque d'accoutumance au cannabis est très faible. Les médicaments contenant du tétrahydrocannabinol (THC) à doses thérapeutiques ne causent donc aucun problème de dépendance.

Situation en Suisse

Dronabinol

La prescription de cannabis et les préparations à base de cannabis étaient interdites avant l'entrée en vigueur de la modification de la Loi sur les stupéfiants citée plus haut. Seules des autorisations étaient données à des fins scientifiques et pour la recherche.

En 2008, un pharmacien suisse a demandé à l'OFSP l'autorisation d'utiliser du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC, dronabinol [1]) pur comme substance pour préparation magistrale. Une demande rendue possible par le fait que le

dronabinol utilisé ne provenait pas du chanvre mais était synthétisé en laboratoire à partir de terpénoïdes d'agrumes. Après examen minutieux et la certitude que le THC ne provenait pas du cannabis, la demande a été accordée par l'OFSP.

A cette époque, les gouttes de dronabinol étaient déjà autorisées en Allemagne en tant que préparation magistrale. Elles figuraient dans le NRF (Neues Rezept Formularium) et étaient sur le marché depuis plus de 10 ans. Les gouttes huileuses de dronabinol 2,5% ont été à leur tour autorisées en Suisse en tant que préparation magistrale. Dans quelques cas rares, une solution de dronabinol 5% à l'éthanol peut également être utilisée en inhalation avec un vaporisateur prescrit.

Coût du traitement

Le coût d'un traitement avec la solution huileuse de dronabinol n'est pas très bon marché. Selon le dosage, il peut se monter de CHF 5.– à presque 30.– par jour. La teinture mère naturelle a l'avantage d'être nettement plus avantageuse, réduisant presque de moitié les frais pour les patients. Cependant, à l'heure actuelle, les effets de la teinture ne sont pas encore prouvés et des données manquent encore.

Aussi bien le dronabinol que la teinture de cannabis ne sont pas remboursés par les caisses-maladie. Les patients doivent donc s'attendre à supporter seuls les frais. Cependant, il arrive souvent que le médecin prescripteur fasse une demande de garantie de paiement qui lui est généralement accordée. Les frais peuvent alors être pris en charge par l'assurance de base.

Un certain nombre de conditions doivent être remplies pour qu'un patient puisse obtenir des gouttes de THC: la pharmacie qui les prépare doit être en possession d'une autorisation spéciale délivrée par l'OFSP et par le canton concerné pour pouvoir les fabriquer. En outre, une autorisation supplémentaire concernant l'expédition des gouttes est nécessaire. Le médecin prescripteur doit en parallèle demander pour le patient concerné une autorisation spéciale auprès de l'OFSP. Dès que cette autorisation est accordée et qu'une ordonnance conforme à la LStup est présentée, les gouttes peuvent être fabriquées et remises au patient.

On peut demander à l'OFSP la liste des pharmacies suisses autorisées à fabriquer de telles préparations. Une checklist établie par l'OFSP aide également le médecin dans sa procédure de demande d'autorisation.

Si la révision de la LStup n'a eu aucune influence sur la procédure de prescription du dronabinol, on peut désormais isoler du THC naturel à partir de chanvre.

Teinture mère à base de cannabis

La modification de la LStup du 1^{er} juillet 2011 a également rendu possible l'usage d'autres préparations naturelles à base de cannabis. Cependant, les exigences juridiques sont encore plus restrictives, car il faut par exemple une autorisation spéciale pour cultiver les plants de cannabis

en veillant à bien respecter toutes les mesures de sécurité, etc.

La pharmacie pionnière qui a déjà introduit l'emploi du dronabinol en Suisse dispose depuis peu d'une autorisation pour une teinture à base de cannabis répondant aux normes. Cette teinture ne contient pas seulement du THC, responsable de la plupart des effets thérapeutiques, mais aussi du cannabidiol (CBD), un autre cannabinoïde non soumis à la LStup. Le rapport THC/CBD contenu dans les plants a été optimisé afin d'obtenir une plus grande efficacité. Des patients ont commencé à recevoir cette nouvelle préparation magistrale. Les premiers résultats d'étude sont attendus avec intérêt.

Autres préparations à base de cannabis

Pour le moment, aucune spécialité à base de cannabis n'est autorisée en Suisse. Depuis quelques années, un spray contenant des extraits de cannabis (nom de marque: Sativex®) est autorisé dans les autres pays européens. Il faut donc s'attendre à ce que, dans un proche avenir, une autorisation soit accordée en Suisse.

Posologies

La posologie des préparations contenant du cannabis ou du THC peut considérablement varier selon le patient, voire pour une même indication. Tout comme la fré-

quence des prises qui va d'une à plusieurs par jour. Pour initier un traitement, le dosage standard des préparations orales à base de cannabis est de 2,5 mg de THC, 2 à 3 fois par jour. Soit 3 à 4 gouttes de solution huileuse de dronabinol 2,5% et 7 à 8 gouttes de teinture fabriquée selon les normes 2 à 3 fois par jour.

Les gouttes huileuses peuvent être ingérées de préférence avec un peu d'huile comestible, du lait ou du pain, alors que la teinture mère à base d'alcool peut être diluée dans un peu d'eau.

Conclusion

Grâce à la révision de la Loi sur les stupéfiants du 1^{er} juillet 2011, les préparations à base de cannabis, en plus du dronabinol qu'on pouvait déjà obtenir, peuvent être prescrites en Suisse et sortir ainsi de 60 ans de léthargie. Le cannabis reste cependant une substance interdite selon la LStup, mais peut être utilisé de façon limitée à des fins médicales. Les restrictions juridiques font en sorte que les préparations à base de chanvre ne sont pas des médicaments de première intention, mais malgré cela, de nombreux patients, soignés jusque-là sans succès, peuvent profiter des nouvelles options thérapeutiques disponibles. ■

Adresse de correspondance

Manfred Fankhauser
Pharmacien FPH
Bahnhof Apotheke Drogerie
Dorfstrasse 2
3550 Langnau
E-mail: fankhauser@panakeia.ch

[1] Dronabinol est la dénomination commune internationale du delta-9-tétrahydrocannabinol, (6aR-trans)-6a,7,8,10a-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-3-pentyl-6H-dibenzo(b,d)-pyran-1-ol.



Un spray contenant des extraits de cannabis est autorisé dans plusieurs pays européens. Il pourrait l'être aussi en Suisse dans un proche avenir.

© GW Pharmaceuticals