

Leserbrief

Brief: Vorklinische Beurteilung der Missbrauchsanfälligkeit der ajulemischen Säure

Jenny L. Wiley

Abteilung für Pharmakologie und Toxikologie, Commonwealth Universität von Virginia, Richmond, VA, USA

Adresse des Autors: Jenny L. Wiley, jwiley@vcu.edu

Das wichtigste zugrundeliegende Thema, das Dr. Burstein in seinem Kommentar [4] zu dem Manuskript von Vann et al. [7] anspricht, ist das der voraussagenden Gültigkeit, das heißt des Grades, zu dem vorklinische Befunde verwendet werden können, um die klinische Wirksamkeit und/oder Nebenwirkungen einer neuen Substanz beim Menschen vorherzusagen. Dieses Thema hat die vorklinische Forschung seit Beginn der Verwendung dieser Art von Forschung im Prozess der Medikamentenentwicklung belastet. Allerdings ist die Nützlichkeit dieser Forschung breit akzeptiert, bis zu dem Punkt, dass die Vorlage viel versprechender vorklinischer Ergebnisse (als auch Abschätzungen der Toxizität) verlangt wird, um in den USA mit klinischen Studien fortzufahren. In der Tat beruhen die Entwicklung und Unterstützung der ajulemischen Säure (AJA) auf solchen Ergebnissen. Im Falle von Substanzen (wie AJA), die bekannten missbrauchten Substanzen ähneln (z. B. in Struktur, Bindungsstärke oder anderen biochemischen oder verhaltensbezogenen Eigenschaften), ist die Vorhersage psychotroper Wirkungen von besonderer Wichtigkeit, und die vorklinische Beurteilung der Missbrauchsanfälligkeit wird oft durchgeführt, bevor diese neuen Medikamente breit vermarktet werden.

Vier wichtige Verfahren werden meistens bei der vorklinischen Beurteilung der Missbrauchsanfälligkeit verwendet: pharmakologische Äquivalenz, Drogenunterscheidung, Selbstverabreichung und die Abschätzung der körperlichen Abhängigkeit [1]. Die Tetrad-Tests sind repräsentativ für die Testung auf pharmakologische Äquivalenz. Cannabinoide verursachen charakteristische Wirkungen in diesen Tests, und man würde erwarten, dass ein neues psychoaktives Cannabinoid das auch macht. Unsere Forschung [7] hat gezeigt, dass AJA im Tetrad-Test ähnliche Wirkungen verursacht wie Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), ein Befund, der durch die Ergebnisse einiger, jedoch nicht aller empirischer Forschungsbemühungen, die dieses Thema zum Gegenstand hatten, verifiziert wurde [siehe 9 zur Übersicht]. Allerdings sind die Tetrad-Tests nicht vollständig selektiv für Cannabinoide, wie es auch bei Vann et al. [7] zugestanden und in früherer Forschung

empirisch bestätigt wurde [11]. Daher kann dieses Modell nicht allein zur Vorhersage der Psychoaktivität von Cannabinoiden verwendet werden. Im Gegensatz dazu ist die Δ^9 -THC-Unterscheidung das pharmakologisch selektivste verfügbare Verfahren, um Marihuana-ähnliche subjektive Wirkungen neuer Substanzen vorherzusagen [siehe 2 zur Übersicht]. Seine pharmakologische Selektivität wurde empirisch bei Ratten [3], nicht menschlichen Primaten [12] und beim Menschen [8] nachgewiesen. Während pflanzliche und synthetische Cannabinoide, die an CB_1 -Rezeptoren binden und/oder eine Marihuana-ähnliche Berausung bei Menschen verursachen, bei diesem Verfahren leicht und dosisabhängig Δ^9 -THC ersetzen, machen dies Substanzen von einer großen Anzahl anderer pharmakologischer Klassen nicht [10]. Zudem ist die Potenz der Cannabinoide, Δ^9 -THC zu ersetzen, hoch mit der Potenz für Marihuana-ähnliche subjektive Wirkungen beim Menschen korreliert [2]. Basierend auf den Δ^9 -THC-Unterscheidungsergebnissen, die bei Vann et al. [7] berichtet werden, lässt sich voraussagen, dass es Δ^9 -THC-ähnliche subjektive Wirkungen beim Menschen haben wird, zumindest bei einigen Dosen. Ob diese Wirkungen bei therapeutischen Dosen auftreten, ist die entscheidende Frage.

AJA hat gute Aussichten für eine Anzahl therapeutischer Indikationen [9], mit möglicherweise variierenden wirksamen Dosisspannweiten. Da die einzige potenzielle therapeutische Indikation von AJA, die empirisch in der Studie von Vann et al. [7] beurteilt wurde, entzündliche Schmerzen sind (abgeschätzt durch ein durch Freund'sches Adjuvant induziertes mechanisches Hyperalgesiemodell), können die Ergebnisse nur zur Abschätzung des therapeutischen Index für diese Indikation angewendet werden. Jede Folgerung, dass diese Ergebnisse auf therapeutische Wirkungen, die bei geringeren Dosisbereichen auftreten, war nicht beabsichtigt und, wie in Dr. Bursteins Kommentar angemerkt, "...Vorsicht bei der Generalisierung der Drogenunterscheidung gegenüber Analgesiedaten auf andere therapeutische Einsatzgebiete ist angeraten" [4]. Allerdings wird zudem erwähnt, dass Schmerzen bisher die einzige Indikation darstellt, zu der empirische Daten zur

klinischen Wirksamkeit von AJA veröffentlicht wurden. Darin liegt ein Problem: Die veröffentlichten Daten über AJA als Schmerzmittel sind viel versprechend, aber hinsichtlich ihres therapeutischen Index nicht als endgültig zu betrachten. Es mag zutreffen, dass weder gesunde Freiwillige noch Schmerzpatienten in den klinischen Studien von Marihuana-ähnlichen subjektiven oder kognitiven Wirkungen bei den getesteten Dosen (bis zu 10 mg/Tag bei den gesunden Freiwilligen, bzw. bis zu 80 mg/Tag bei den Schmerzpatienten) berichteten [5, 6]; es ist jedoch unklar, in welchem Umfang therapeutisch wirksame schmerzlindernde Dosen in diesen Studien getestet wurden (siehe 9 für weitere Erörterungen). Statistisch signifikante schmerzlindernde Wirkungen durch AJA wurden nur bei einer der zwei täglichen Beurteilungen erzielt, mit einem nicht signifikanten Trend für den anderen Zeitpunkt.

Zudem entsprach der Umfang der schmerzlindernden Wirkung ungefähr dem Umfang der Veränderungen der Schmerzlinderung zwischen den Patienten, die verschiedene Reihenfolgen in der Gabe des Medikamentes und der Trägersubstanz in diesem kreuzkontrollierten Design aufwiesen [siehe Tabelle 1 und Abbildung 2 in Literaturstelle 5]. Zum Beispiel lag der mittlere Schmerzausgangswert auf einer visuellen Analogskala (Woche 1, morgens) für die AJA-Placebo-Gruppe bei 45,3. Dieser Wert entsprach der Intensität der Schmerzen, vor der Verabreichung von Medikamenten. AJA verursachte eine Reduzierung um 28,84 % (ein Unterschied auf der Skala von 13,06). Der mittlere Schmerzausgangswert (Woche 1, morgens) für die Placebo-AJA-Gruppe lag bei 65,63. Die Differenz zwischen diesen beiden Ausgangswerten beträgt 20,33 (was größer ist als die Differenz, die durch AJA in der Gruppe bewirkt wurde, die die AJA-Placebo-Reihenfolge erhielt). Aufgrund dieser Befunde ist es wahrscheinlich, dass bei den meisten Patienten Dosen über 80 mg/Tag für eine adäquate Schmerzkontrolle benötigt würden. Da die Psychoaktivität höherer Dosen in dieser klinischen Studie nicht beurteilt wurde, ist es gegenwärtig unmöglich, den therapeutischen Index für die schmerzlindernden Wirkungen von AJA beim Menschen zu bestimmen. Mangels solcher klinischer Daten, möchte ich behaupten, dass empirisch validierte vorklinische Beurteilungsverfahren die beste Alternative darstellen, um vorherzusagen, inwieweit es wahrscheinlich ist, dass AJA psychotrope Wirkungen beim Menschen verursacht. Daher möchte ich, gestützt auf die Ergebnisse unserer Studie [7], vorhersagen, dass eine klinisch schmerzlindernde Wirksamkeit durch AJA von einer Marihuana-ähnlichen Berausung begleitet sein würde. Dr. Burstein erwähnte in seinem Schlusssatz, dass “[n]ur weitere Studien mit Menschen in therapeutischen Dosen einige Antworten liefern werden“ [4]. Ich möchte hinzufügen, dass derartige Studien nicht nur einige Antworten hinsichtlich des therapeutischen Indexes von AJA liefern werden, son-

dern auch für die übergreifende wissenschaftliche Frage, ob die psychoaktiven von den therapeutischen Wirkungen trennbar sind oder nicht. Ich möchte auch einen Vorbehalt hinzufügen: Während vorklinische Ergebnisse von Drogenunterscheidungstests psychotrope Wirkungen bei gesunden Freiwilligen (und folglich Missbrauchsanfälligkeit insgesamt) vorhersagen mögen, ist es unklar, in welchem Ausmaß diese Befunde bei Schmerzpatienten angewendet werden dürfen. Wie von jedem, der an chronischen Schmerzen leidet, bestätigt werden kann, kann der Schmerz selbst psychologische Folgen haben. Diese schmerzinduzierten Veränderungen des subjektiven Wohlbefindens dürften ihrerseits die subjektiven Wirkungen von Arzneimitteln wie AJA verändern. Dieses Thema bedarf weiterer Forschung.

Danksagungen

Diese Antwort wurde vollständig von der Autorin, die keinerlei finanzielle oder persönliche Interessenkonflikte hinsichtlich der hier aufgeführten Kommentare hat, verfasst. Die Autorin hat finanzielle Mittel von den nationalen Instituten für Gesundheit / dem nationalen Institut für Drogenmissbrauch zur Durchführung wissenschaftlicher Grundlagenforschung zu Cannabinoiden erhalten.

Literaturliste

1. Balster RL. Drug abuse potential evaluation in animals. *Br J Addict.* 1991;86:1549-58.
2. Balster RL, Prescott WR. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol discrimination in rats as a model for cannabis intoxication. *Neurosci Biobehav Rev.* 1992;16:55-62.
3. Barrett RL, Wiley JL, Balster RL, Martin BR. Pharmacological specificity of Δ^9 -tetrahydrocannabinol discrimination in rats. *Psychopharmacology* 1995;118:419-24.
4. Burstein SH. In humans, ajulemic acid has a more favorable side-effect profile than THC for the treatment of chronic neuropathic pain. *Cannabinoids* 2007; this issue.
5. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1757-62.
6. Salim K, Schneider U, Burstein S, Hoy L, Karst M. Pain measurements and side effect profile of the novel cannabinoid ajulemic acid. *Neuropharmacology* 2005;48:1164-71.
7. Vann RE, Cook CD, Martin BR, Wiley JL. Cannabimimetic Properties of Ajulemic Acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Nov 14; [Epub ahead of print]
8. Wachtel SR, ElSohly MA, Ross SA, Ambre J, de Wit H. Comparison of the subjective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology.* 2002;161:331-9.

-
9. Wiley JL. Ajulemic acid. *IDrugs* 2005;8:1002-11.
 10. Wiley J. Cannabis: Discrimination of “internal bliss”? *Pharmacol Biochem Behav.* 1999;64:257-60.
 11. Wiley JL, Martin BR. Cannabinoid pharmacological properties common to other centrally acting drugs. *Eur J Pharmacol.* 2003;471:185-93.
 12. Wiley JL, Huffman JW, Balster RL, Martin BR. Pharmacological specificity of the discriminative stimulus effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend.* 1995;40:81-86.