

Kommentar

Beim Menschen hat die ajulemische Säure ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als THC zur Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen

Sumner H. Burstein

Abteilung für Biochemie und molekulare Pharmakologie, medizinische Fakultät der Universität von Massachusetts, Worcester, MA 01655, USA

Zusammenfassung

Dies ist ein Kommentar zu einem Bericht von Vann et al. (2006) zu den pharmakologischen Wirkungen der ajulemischen Säure im Vergleich zu CB₁-Rezeptoragonisten. Ihre Daten, die unter der Verwendung von Tiermodellen gewonnen wurden, legen einen ungünstigen therapeutischen Index als Schmerzmittel nahe. Allerdings unterstützen die verfügbaren klinischen Daten solche Schlussfolgerungen nicht und weisen auf ein Defizit in einigen ihrer Modelle.

Dieser Artikel kann unter der Maßgabe, dass die Originalarbeit korrekt zitiert ist (siehe unten stehende Copyright-Informationen), für alle nicht-kommerziellen Zwecke frei aus dem Internet heruntergeladen, gedruckt und verteilt werden. Verfügbar online unter www.cannabis-med.org

Adresse des Autors: Sumner H. Burstein, sumner.burstein@umassmed.edu

Hunderte von Cannabinoidanaloga wurden über die Jahre synthetisiert, mit dem Ziel die psychotrope Aktivität von den therapeutischen Eigenschaften zu trennen. Nur eine Hand voll sind über das vorklinische Stadium hinaus gelangt, von denen die ajulemische Säure (AJA) ein Beispiel darstellt [1]. AJA durchläuft zurzeit eine Entwicklung zu einer möglichen Therapie für die interstizielle Zystitis, eine chronisch entzündliche Blasenkrankung, für die es keine wirksame Behandlung gibt. Eine wiederholt aufgeworfene Frage hinsichtlich AJA betrifft die Vorhersagbarkeit möglicher psychotroper Wirkungen beim Menschen auf Basis der vorklinischen Literatur. Die vielen Berichte von einer Vielzahl unabhängiger Labore haben gelegentlich zu widersprüchlichen Schlussfolgerungen geführt [11]. Die mäßig starke Affinität von AJA für den CB₁-Rezeptor scheint die Inspirationsquelle für Schlussfolgerungen zu sein, die cannabimimetische Wirkungen beim Menschen voraussagen. Allerdings unterstützen die verfügbaren klinischen Daten solche Schlussfolgerungen bisher nicht [6,9].

Vann et al. (2006) haben in ihrem jüngsten Papier versucht, Licht auf diese lang anhaltende Debatte zu werfen, die den therapeutischen Index von AJA betrifft [10]. In ihrem Bericht nehmen sie Bezug auf das Verhältnis einer analgetischen Wirkung und der Reaktion in einem Drogenunterscheidungstest, wobei sie keine Trennung der Wirkungen fanden. Die Autoren behaupten, dass ihre Befunde bestimmte unerwünschte Wirkungen von AJA voraussagen, wenn sie Menschen verabreicht wird. Bisher wurden sowohl in Phase-1- als auch in Phase-2-Studien [6] solche Wirkungen nicht beobachtet, was Begrenzungen der Modelle, die von Vann et al. verwendet wurden, nahe legt. Obwohl die Autoren dieses Problem für den Tetrad-Test anerkennen, sind sie der Auffassung, dass der Drogenunterscheidungstest sehr genau ist. Ein Beispiel für einen abweichenden Befund ist in einer jüngeren Studie von Dyson et al. (2005) dargelegt [5]. Unter Verwendung einer anderen Reihe von Modellen erhielten sie einen therapeutischen Index von 5-10 beim Vergleich der psychotropen Wirkung mit der Analgesie, im Gegensatz zu der Schlussfolgerung von

Vann et al. In einer jüngeren Übersicht stellten Pacher et al. (2006) fest, dass "vorklinische Studien (Burstein et al., 1998; Burstein, 2000; Burstein und Zurier, 2004; Dyson et al., 2005; Mitchell et al., 2005) und eine jüngere klinische Studie mit 24 Patienten mit neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Ursachen zeigten, dass die ajulemische Säure, ein wichtiges Stoffwechselprodukt von THC mit CB₁-agonistischer Aktivität, wirksam bei der Reduzierung von Schmerzen war, ohne Cannabinoid-ähnliche ZNS-Nebenwirkungen zu verursachen, der erste Beweis für die Trennbarkeit psychotroper und analgetischer Wirkungen eines Analogs von THC beim Menschen (Karst et al., 2003)" [8]. Zudem sollte erwähnt werden, dass für AJA einige weitere therapeutische Einsatzgebiete vorgeschlagen wurden, namentlich wurden Krebs, Zystitis, Entzündungen, multiple Sklerose und Störungen des Fettstoffwechsels in einer jüngeren Übersicht von AJA durch eine der Autoren des Papiers von Vann et al. [11] beschrieben. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die therapeutischen Indizes für jedes dieser Einsatzgebiete unterschiedlich von dem von Vann et al. in ihren Modellen beschrieben sind. So ist Vorsicht bei der Generalisierung der Drogenunterscheidung gegenüber Analgesiedaten auf andere therapeutische Einsatzgebiete angeraten.

Zusammengefasst, wird die umfangreiche Studie von Vann et al. die Diskussion sicherlich anheizen, sollte jedoch nicht als das letzte Wort betrachtet werden. Nur weitere Studien mit Menschen in therapeutischen Dosen werden einige Antworten liefern.

Literaturliste

1. Burstein S. Ajulemic acid (IP-751): synthesis, proof of principle, toxicity studies, and clinical trials. *Aaps J* 2005;7:E143-148.
2. Burstein S, Zurier RB. Pain reduction and lack of psychotropic effects with ajulemic acid: comment on the article by Sumariwalla et al. *Arthritis Rheum* 2004;50:4078-4079; author reply 4079-4080.
3. Burstein SH. Ajulemic acid (CT3): a potent analog of the acid metabolites of THC. *Curr Pharm Des* 2000;6:1339-1345.
4. Burstein SH, Friderichs E, Kogel B, Schneider J, Selve N. Analgesic effects of 1',1' dimethylheptyl-delta8-THC-11-oic acid (CT3) in mice. *Life Sci* 1998;63:161-168.
5. Dyson A, Peacock M, Chen A, Courade JP, Yaqoob M, Groarke A, Brain C, Loong Y, Fox A. Antihyperalgesic properties of the cannabinoid CT-3 in chronic neuropathic and inflammatory pain states in the rat. *Pain* 2005;116:129-137.
6. 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;290:1757-1762.
7. Mitchell VA, Aslan S, Safaei R, Vaughan CW. Effect of the cannabinoid ajulemic acid on rat models of neuropathic and inflammatory pain. *Neurosci Lett* 2005;382:231-235.
8. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006;58:389-462.
9. Salim K, Schneider U, Burstein S, Hoy L, Karst M. Pain measurements and side effect profile of the novel cannabinoid ajulemic acid. *Neuropharmacology* 2005;48:1164-1171.
10. Vann RE, Cook CD, Martin BR, Wiley JL. Cannabimimetic Properties of Ajulemic Acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Nov 14; [Epub ahead of print]
11. Wiley JL. Ajulemic acid. *IDrugs* 2005;8:1002-1011.