

Commentaar

Bij mensen heeft AJA (ajulemisch zuur) een voordeliger nevenwerkingprofiel dan THC voor de behandeling van chronische neuropatische pijn

Sumner H. Burstein

Afdeling Biochemie & Moleculaire Farmacologie, Universiteit faculteit Geneeskunde van Massachusetts, Worcester, MA 01655, USA

Samenvatting

Dit is een commentaar op een rapport door Vann et al. (2006) over de farmacologische werking van ajulemisch zuur (AJA) in vergelijking met CB₁ receptor agonisten. Hun gegevens die bekomen werden door het gebruik van dierenmodellen, suggereren een ongunstige therapeutische index als pijnstillers. Nochtans vormen de beschikbare klinische gegevens geen basis voor dergelijke conclusies en wijzen op een tekortkoming in sommige van hun modellen.

Dit artikel kan vrij worden gedownload, geprint en gedistribueerd voor niet-commerciele doeleinden, mits het oorspronkelijke werk op juiste wijze wordt geciteerd (zie de copyright info beneden). Beschikbaar online op: www.cannabis-med.org

Auteur's adres: Sumner H. Burstein, sumner.burstein@umassmed.edu

Er zijn letterlijk honderden cannabinoïde analogen gesynthetiseerd in de loop van de jaren, met als doel de psychotrope werking te scheiden van de therapeutische eigenschappen. Slechts een handvol zijn voorbij de preklinische fase geraakt. Ajulemisch zuur (AJA) is er een voorbeeld van [1]. AJA ondergaat momenteel een ontwikkeling als mogelijke behandeling van tussenliggende blaasontsteking, een chronische ontsteking van de blaas waarvoor geen efficiënte behandeling gekend is. Een herhaaldelijke vraag die in verband met AJA gesteld wordt is of aan de hand van de preklinische literatuur een mogelijke psychotrope activiteit bij mensen kan worden voorspeld. De talrijke rapporten van een aantal onafhankelijke laboratoria brachten conclusies met occasionele tegenstrijdigheden [11]. De bescheiden affiniteit van AJA voor de CB₁ receptor lijkt de inspiratiebron te zijn om te concluderen dat cannabis een gelijkaardige werking zal hebben bij mensen. Nochtans leveren de beschikbare klinische gegevens totnogtoe geen basis voor dergelijke conclusies [6,9].

Vann et al. (2006) hebben in een recent document geprobeerd om wat licht te brengen in dit langdurige debat over de therapeutische index van AJA [10]. In hun rapport verwijzen zij naar de verhouding van een pijnstillend effect tot de respons in een drug discriminatie analyse, waar geen scheiding van activiteit waar-

genomen werd. De auteurs claimen dat hun bevindingen bepaalde nadelige effecten kunnen voorzien met AJA wanneer het aan mensen toegediend wordt. Tot dusver, zowel in Phase 1 als in Phase 2 onderzoek [6], hebben deze effecten geen grenswaarden vertoond voor de modellen die gebruikt werden door Vann et al. Hoewel de auteurs dit probleem erkennen voor de tetrad analyse, vinden zij toch dat de drug discriminatie test erg accuraat is.

Een voorbeeld van een afwijkende bevinding is aangevoerd in een recent onderzoek door Dyson et al. (2005) [5]. Gebruik makend van een andere modellenverzameling bereikten zij een therapeutische index van 5-10 bij vergelijking van psychotrope met pijnstillende werking, in tegenstelling tot de conclusie die door Vann et al. getrokken werd. In een recente publicatie verklaarde Pacher et al. (2006) dat "Preklinisch onderzoek (Burstein et al., 1998; Burstein, 2000; Burstein and Zurier, 2004; Dyson et al., 2005; Mitchell et al., 2005) en een recent klinisch onderzoek bij 24 patiënten met neuropatische pijn van verschillende oorsprong, hebben aangevoerd dat ajulemisch zuur, een belangrijke metabooliet van THC met een CB₁ agonistische werking, effectief was in het verminderen van pijn zonder cannabinoïde-achtige bijwerkingen te veroorzaken, het eerste bewijs van de mogelijkheid om de psychotrope en de pijnstil-

lende werking van een THC analoog bij mensen te scheiden (Karst et al., 2003)” [8].

Bovendien moet er opgemerkt worden dat verscheidene andere therapeutische doeleinden voor AJA worden gesuggereerd, namelijk kanker, blaasontsteking, ontstekingen, multiple sclerose en stoornissen van vetmetabolisme, beschreven in een recent document over AJA van een van de auteurs van het Vann et al. document [11]. Het is zeer waarschijnlijk dat de therapeutische index voor elk van de doeleinden afwijkt van hetgeen Vann et al. rapporteerde in hun modellen. Het is dan ook aangewezen voorzichtig te zijn bij het veralgemenen van herkenning van medicijnen t.o.v. gegevens over pijnbestrijding voor andere therapeutische indicaties.

Om te besluiten, deze uitvoerige studie door Vann et al. zal zeker het debat voeden maar het mag niet gezien worden als laatste woord. Enkel aanvullend onderzoek met therapeutische doses bij mensen zal een aantal antwoorden opleveren.

Referenties:

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.