

Brief aan de uitgever

Brief: Preklinische beoordeling van het misbruikpotentieel van ajulemisch zuur

Jenny L. Wiley

Departement voor Farmacologie & Toxicologie, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, VS

Auteur's adres: Jenny L. Wiley, jwiley@vcu.edu

Het voornaamste onderliggende punt dat door Dr. Burstein aangehaald wordt in zijn commentaar [4] op het Vann et al. manuscript [7] is er een van voorspelbare waarde; dwz de omvang waarmee de klinische bevindingen gebruikt worden om klinische efficiëntie en/of nevenwerkingen van een nieuw medicijn bij mensen te voorspellen. Dit gegeven heeft preklinisch onderzoek bemoeilijkt sinds het begin van het gebruik van resultaten van dit onderzoekstype in het proces van medicijnontwikkeling. De bruikbaarheid van dergelijk onderzoek heeft een brede erkenning, in die zin dat de presentatie van veelbelovende preklinische resultaten (evenals de vaststelling van giftigheid) zijn vereist om in de VS klinisch onderzoek voort te zetten. Inderdaad, de ontwikkeling en promotie van ajulemisch zuur (AJA - Ajulemic Acid) is gesteund op die resultaten. In het geval van medicijnen (zoals AJA) die gelijkaardig zijn aan bekende stoffen met misbruikpotentieel (bijvoorbeeld in structuur, bindingsovereenkomsten of andere biochemische of gedragseigenschappen), is het voorzien van een psychotrope werking van bijzonder belang en preklinische evaluatie van misbruikpotentieel wordt dikwijls uitgevoerd vooraleer deze nieuwe medicijnen wereldwijd in de handel gebracht worden.

Vier hoofdprocedures worden meestal gebruikt in de preklinische evaluatie van misbruikpotentieel: farmacologische gelijkwaardigheid, medicijnherkenning, zelftoediening en beoordeling van de lichamelijke afhankelijkheid [1]. De viervoudige proef is representatief voor farmacologische gelijkwaardigheidproeven. Cannabinoïden produceren een karakteristieke werking bij deze proeven en van een nieuwe psychoactieve cannabinoïde wordt hetzelfde verwacht. Ons onderzoek [7] heeft aangetoond dat AJA gelijkwaardige effecten produceert als Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) in de viervoudige proef, een waarneming die geverifieerd werd met de resultaten van sommige, niet alle, empirische studies over dit onderwerp [zie 9 voor overzicht]. Nochtans zoals erkend in Vann et al. [7] en empirisch bevestigd in eerder onderzoek [11] zijn de tetradproeven (viervoudige proeven) niet uitsluitend selectief voor cannabinoïden. Vandaar dat dit model niet gebruikt kan worden als enige aanwijzing voor de psychoac-

tiviteit van cannabinoïden. In tegendeel, Δ^9 -THC herkenning is farmacologisch de meest selectieve procedure die beschikbaar is om een marihuana-achtige subjectieve werking van nieuwe medicijnen te voorspellen [zie 2 voor overzicht]. Het farmacologische onderscheid werd empirisch aangetoond in ratten [3], in niet-menselijke primaten [12] en in mensen [8]. Hoewel natuurlijke en synthetische cannabinoïden die zich binden aan CB₁ receptoren en/of een marihuana-achtige intoxicatie veroorzaken bij mensen, gemakkelijk en dosisafhankelijk Δ^9 -THC vervangen in deze procedure, doen medicijnen van een brede variëteit aan andere farmacologische groepen dit niet [10]. Verder is de potentie van cannabinoïden die Δ^9 -THC vervangen sterk verbonden met hun potentie voor een marihuana-achtige subjectieve werking bij mensen [2]. Op basis van de resultaten over Δ^9 -THC-herkenning die in Vann et al. [7] gerapporteerd werden, zou AJA bij mensen een Δ^9 -THC-achtige subjectieve werking hebben, minstens bij bepaalde doses. Of deze werking gebeurt bij therapeutische doses, is de cruciale vraag.

AJA wekt verwachtingen voor een aantal therapeutische indicaties [9] met een mogelijk brede marge aan effectieve doses. Vermits de enige mogelijke therapeutische indicatie van AJA, empirisch geëvalueerd in Vann et al. [7], ontstekingspijnen betrof (zoals vastgesteld in een volledige Freund's geïnduceerd mechanisch model van verhoogde pijngevoeligheid (hyperalgesie), kunnen de resultaten enkel toegepast worden voor de beoordeling van de therapeutische index van deze indicatie. Elke suggestie dat de resultaten betrekking zouden hebben op therapeutische effecten die bij lagere doses optraden, was onbedoeld en zoals in Dr. Burstein's commentaar te lezen is, "... is voorzichtig geboden bij het veralgemenen van herkenning van medicijnen t.o.v. gegevens over pijnbestrijding voor andere therapeutische indicaties" [4]. Er is echter ook opgemerkt dat pijn tot op heden de enige therapeutische indicatie is waarover empirische gegevens van de klinische werking van AJA werden gepubliceerd.

Dit geeft een probleem: de gepubliceerde gegevens over klinisch onderzoek met AJA als pijnstillers zijn

veelbelovend maar niet overtuigend, voor wat zijn therapeutische index aangaat. Het kan zijn dat noch gezonde vrijwilligers, noch pijnpatiënten tijdens het klinisch onderzoek enige marihuana-achtige subjectieve of cognitieve werking rapporteerden bij de beproefde doses (tot 10 mg/dag en 80 mg/dag bij resp. gezonde vrijwilligers en pijnpatiënten) [5,6]; het is nochtans niet duidelijk binnen welk bereik de therapeutisch effectieve pijnstillende doses in dit onderzoek werden getest (zie 9 voor verdere discussie). Er werd een statistisch belangrijke pijnstillende werking veroorzaakt bij slechts één van de twee dagelijkse beoordelingen, met een onbelangrijke wijziging in de toestand bij het andere tijdstip. Bovendien was de omvang van het pijnstillend effect vergelijkbaar met de omvang van de veranderingen in de pijnbestrijding die waargenomen werden tussen patiënten die in dit cross-over ontwerp verschillende opeenvolgende toedieningen kregen op verschillende manieren [zie tabel 1 en figuur 2 in referentie 5]. Bijvoorbeeld, de score van de gemiddelde aanvangspijn op een visuele analoge schaal (week 1, ochtend) voor de AJA-placebo groep was 45,3. De score was een pijnmeting die voorafging aan de toediening van eender welk medicijn. AJA veroorzaakte een vermindering van 28,84 % (een scoreverschil van 13,06). De gemiddelde pijn bij de aanvang (week 1, ochtend) voor de placebo-AJA groep was 65,63. Het verschil tussen de twee aanvangswaarden is 20,33 (wat meer is dan het huidige scoreverschil door AJA veroorzaakt bij de groep die de AJA-placebo behandeling kreeg). Volgens deze bevindingen is het waarschijnlijk dat scores die hoger zijn dan 80 mg/dag nodig zijn voor een adequate pijncontrole bij de meeste patiënten. Vermits de psychoactiviteit van hogere doses niet werd bereikt in deze klinische studie, is het momenteel onmogelijk om de therapeutische index vast te stellen voor de pijnstillende werking van AJA bij mensen. Bij gebrek aan zulke klinische gegevens wens ik te stellen dat empirisch erkende preklinische evaluatieprocedures het beste alternatief vormen voor het voorspellen van de dosisomvang waarbij AJA wellicht een psychotrope cannabinoïdenwerking zal hebben bij mensen. Vandaar dat ik op basis van de resultaten van ons onderzoek [7] zou willen vooropstellen dat een marihuana-achtige intoxicatie zal samengaan met een klinische pijnstillende werking van AJA. Dr. Burstein merkte in zijn slotcommentaar op dat "enkel aanvullend onderzoek met therapeutische doses bij mensen een aantal antwoorden zal opleveren" [4]. Ik zou er willen aan toevoegen dat dergelijk onderzoek niet alleen antwoorden kan bieden betreffende de therapeutische index van AJA, maar ook de bredere wetenschappelijke vraag kan beantwoorden of de psychoactieve en de therapeutische werking van cannabinoïden al of niet kan gescheiden worden. Ik zou hier ook een voorbehoud willen maken: terwijl preklinische resultaten van herkenningsonderzoek van medicijnen, de psychotrope effecten bij gezonde vrijwilligers voorspelbaar zijn (en vandaar de algemene potentie voor misbruik), is het

onduidelijk in hoeverre deze bevindingen van toepassing kunnen zijn voor pijnpatiënten. Wie lijdt aan chronische pijn kan bevestigen dat de pijn zelf psychologische consequenties heeft. Deze door pijn veroorzaakte veranderingen in het subjectieve welzijn kunnen daardoor de subjectieve werking veranderen van drugs als AJA. Voor dit onderzoeksgebied is bijkomend onderzoek noodzakelijk.

Erkenning

Deze reactie werd volledig door de auteur opgesteld zonder enig financieel of persoonlijk belang met betrekking tot de hier gegeven commentaren. De auteur erkent de financiële steun van de National Institutes of Health / National Institute on Drug Abuse voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek over cannabinoïden.

Referenties:

- Balster RL. Drug abuse potential evaluation in animals. *Br J Addict.* 1991;86:1549-58.
- Balster RL, Prescott WR. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol discrimination in rats as a model for cannabis intoxication. *Neurosci Biobehav Rev.* 1992;16:55-62.
- Barrett RL, Wiley JL, Balster RL, Martin BR. Pharmacological specificity of Δ^9 -tetrahydrocannabinol discrimination in rats. *Psychopharmacology* 1995;118:419-24.
- 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.
- 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.
- 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.
- Vann RE, Cook CD, Martin BR, Wiley JL. Cannabimimetic Properties of Ajulemic Acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Nov 14; [Epub ahead of print]
- 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.
- Wiley JL. Ajulemic acid. *IDrugs* 2005;8:1002-11.
- Wiley J. Cannabis: Discrimination of "internal bliss"? *Pharmacol Biochem Behav.* 1999;64:257-60.
- Wiley JL, Martin BR. Cannabinoid pharmacological properties common to other centrally acting drugs. *Eur J Pharmacol.* 2003;471:185-93.
- 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.