

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/23050> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Klumpers, Linda

Title: Novel approaches in clinical development of cannabinoid drugs

Issue Date: 2014-01-21

Al duizenden jaren is cannabis wereldwijd een van de meest populaire drugs. Cannabis wordt vooral gebruikt voor recreatieve en medische doeleinden. De CB₁- en CB₂-receptoren waaraan cannabinoïden (cannabisachtige stoffen) zich binden, zijn onderdeel van het endocannabinoïdesysteem, een van de oudste farmacologische systemen in de biologie die wijd verspreid in verschillende organismen voorkomen.

Ondanks haar ouderdom is het cannabinoïdesysteem pas enkele decennia geleden ontdekt en is de algemene kennis over de relevantie van het systeem in ziekte en gezondheid nog steeds erg beperkt. Bovendien levert nieuw wetenschappelijk onderzoek slechts langzaam nieuwe informatie op. Dit heeft tot gevolg dat er maar enkele geneesmiddelen geregistreerd zijn die op het endocannabinoïdesysteem werken. De meeste stoffen die hierbij gebruikt worden zijn direct afkomstig uit de plant *Cannabis sativa*. Eind 2006, toen het cannabinoïdenonderzoek op een bloeiend hoogtepunt was, verloor de industrie plotseling haar interesse. Dit werd veroorzaakt doordat de FDA zorgen uitte over de veiligheid van CB₁-antagonist rimonabant, een medicijn tegen obesitas met een werking die tegengesteld is aan de werking van cannabinoïden. De registratie van rimonabant, die werd gezien als een grote doorbraak in het geneesmiddelenonderzoek voor onder meer de behandeling van het metabool syndroom, werd bijna direct, in 2008, weer van de markt gehaald. Dit leidde ertoe dat de farmaceutische industrie indertijd vrijwel volledig stopte met het onderzoek naar CB₁-antagonisten. De consequenties daarvan zijn nog steeds voelbaar.

Buiten de grote nalatenschap van rimonabant zijn er verschillende andere moeilijkheden waarmee het cannabinoïdenonderzoek te maken heeft. Zo is er bijvoorbeeld de maatschappelijke kwestie waarbij onderzoek naar cannabinoïde stoffen vaak in verband wordt gebracht met cannabismisbruik. Bovendien zijn veel van de potentiële indicaties voor cannabinoïde middelen mikpunt van discussie: vetzucht wordt niet als een ziekte gezien door bijvoorbeeld de *American Medical Association* (AMA Council, 2013) en verslaving wordt vaak gezien als een gedragsstoornis

in plaats van een ziekte (Gartner, Carter, & Partridge, 2012). Bovendien is binnen de farmaceutische industrie de mening ontstaan dat de ontwikkeling van middelen voor psychiatrische aandoeningen in het algemeen te risicovol is (van Gerven & Cohen, 2011).

Het lot van rimonabant is ook gerelateerd aan de wetenschappelijk fundamentele complexiteiten van het endocannabinoïdenonderzoek, zoals: wijdverspreide (receptor)distributie, beperkte receptorsubtypespecificiteit, locale productie van zeer lipofiele en snel degraderende transmitters, complexe fysiologische integratie en gebrek aan goede effectmaten. Dit alles tezamen leidt tot onduidelijke betrokkenheid binnen de pathofysiologie. Aan de andere kant kan de focus van het endocannabinoïdenonderzoek misleidend zijn. Veel van de vermeende indicaties voor cannabinoïde agonisten en antagonisten worden gekoppeld aan de bekende effecten van recreationeel cannabisgebruik. Alhoewel een prettig en ‘high’ gevoel, de ‘munchies’ (hongeraanvallen) en de paniekaanvallen na cannabisgebruik ongetwijfeld diep geworteld zijn in de functionele farmacologie van het endocannabinoïdesysteem, zijn dit slechts enkele gevolgen van een excessieve overstimulatie. Door juist op deze grote effecten te focussen raken de lokale functies van cannabinoïden, die vooral een rol spelen bij subtiele regulatoire modulatie van normale fysiologische processen, en hun betrokkenheid bij intercellulaire of systemische balansverstoringen van complexe multicascadische functionele netwerken, ondergesneeuwd.

Het falen van rimonabant legt ook een teken van zwakte bloot van het huidige geneesmiddelenonderzoek. Rimonabant werd indertijd gezien als een wondermiddel voor de behandeling van obesitas en roken (Boekholdt & Peters, 2010) met zogenaamd ‘blockbuster’-potentieel. Rimonabants ontwikkeling was gebaseerd op het gegeven dat het blokkeren van gevoelens van honger of beloning (en de daarmee geassocieerde fysiologische processen) leidt tot afname van gewicht en verslaafbaarheid; of met andere woorden: het stopt de cannabisgeassocieerde ‘munchies’ en het misbruik. Opvallend genoeg werd de mogelijkheid genegeerd, dat

hiermee plezierige gevoelens kunnen worden geremd (als potentieel gevolg van het tegengaan van cannabiseïndeuceerde euforie). Voor zover ons bekend, zijn de emotionele of cognitieve effecten van rimonabant indertijd niet specifiek bestudeerd in klinisch onderzoek. Het lijkt erop alsof er nooit een systematische evaluatie van de balans tussen de gunstige en de nadelige effecten van rimonabant heeft plaatsgevonden, wat juist essentieel is voor het bepalen van een therapeutisch venster.

In dit proefschrift onderzochten we verbeteringen in vroege klinische ontwikkeling van cannabinoïden, waarbij we systematisch te werk probeerden te gaan. We onderzochten nieuwe cannabinoïdeliganden en formuleringen om de farmacologische activiteit te vergroten, we experimenteerden met een nieuwe methodologie om effectmetingen te optimaliseren en we pasten nieuwe concentratie-effectmodellen toe om simulaties en voorspellingen van toekomstige studies te verbeteren.

FARMACOLOGISCHE VERBETERINGEN

In hoofdstuk 2 onderzochten we de farmacologie van verschillende toedieningsmethoden van de THC-tablet Namisol®. Deze tablet is geproduceerd met een verbeterde emulsietechnologie om de absorptie te verhogen. Tegen onze verwachting in vonden we dat de orale toedieningsvorm een snellere THC-absorptie naar de bloedbaan gaf dan sublinguale toediening van een verkruimelde tablet. Hieruit leidden we af dat de absorptie via oromucosaal weefsel relatief langzaam is vergeleken met gastrointestinale absorptie. Toen we onze resultaten vergeleken met de bevindingen uit inhalatiestudies met THC (zoals bijvoorbeeld in hoofdstuk 3, 4 en 5), zagen we dat de verhouding van actieve metaboliet (11-OH-THC) tot THC groter is voor de orale toedieningen, wat betekent dat er relatief meer actieve metaboliet wordt gevormd dan bij inhalatie. Toen we Namisol® vergeleken met andere THC-formuleringen in de literatuur, bleek dat Namisol® een kortere absorptietijd (ofwel T_{MAX}) en een geringere variabiliteit heeft, wat waarschijnlijk bijdraagt aan snel-

lere en beter voorspelbare effecten. We concludeerden dat Namisol® waarschijnlijk farmacologische voordelen heeft boven de bekende orale cannabis- en THC-middelen, die zich mogelijk vertalen in therapeutische voordelen voor patiënten. Om deze hypothese te kunnen bevestigen, is een vervolgstudie nodig waarbij de farmacokinetiek (PK) [en eventueel de farmacodynamiek (PD)] van Namisol® direct wordt vergeleken met de huidige geregistreerde orale, oromucosale en sublinguale formuleringen. Er zou hierbij ook naar de absolute biologische beschikbaarheid van de verschillende middelen gekeken kunnen worden, alhoewel dit beperkt wordt door het ontbreken van een gestandaardiseerde intraveneuze toedieningsvorm.

Het endocannabinoïdesysteem is onder normale omstandigheden weinig actief, waardoor cannabinoïde-antagonisten bij gezonde mensen geen directe effecten laten zien. Om in hoofdstuk 4 en 5 toch de farmacologie van nieuwe CB_1 -antagonisten te kunnen testen, hebben we een THC-challengetest toegepast bij gezonde vrijwilligers. De effecten van een THC-challenge zijn ook bij gezonden duidelijk meetbaar. Al eerder hadden we aangetoond dat deze effecten door de CB_1 -antagonisten sterk kunnen worden onderdrukt (Zuurman et al., 2010).

In hoofdstuk 4 onderzochten we de farmacokinetiek van surinabant en haar farmacodynamische effecten op THC-geïndeuceerde effecten. Door het recente gebeuren rond rimonabant wilden we de dosis-respons-relatie voor surinabant onderzoeken waarmee we een dosisvoorspelling konden doen met enerzijds optimale effecten en anderzijds een minimaal risico op ongewenste (centrale) bijwerkingen tijdens patiëntenstudies. Alhoewel surinabant zelf geen effecten liet zien in de verschillende centraal zenuwstelsel (CZS)-testen, concludeerden we dat de dosisgerelateerde remming van THC-effecten wijst op CB_1 -receptorantagonisme in mensen. Een enkele dosis surinabant tussen 5 en 20 mg kon de effecten van THC compleet antagoneren. Hogere enkelvoudige doseringen werden goed verdragen, maar lieten geen extra farmacologische remming zien. Ten tijde van de studie-uitvoer hoopten we dat onze resultaten zouden leiden tot

het bepalen van een klinisch effectieve dosering met minimale centrale bijwerkingen. Echter, kort na de uitvoer van onze studie werd de verdere ontwikkeling van surinabant gestaakt door psychiatrische bijwerkingen in een fase II-studie. Deze studie was al eerder in gang gezet met doses die op andere gronden waren gekozen. De plasmaconcentratie waarbij deze bijwerkingen duidelijk optraden was relatief hoog vergeleken met de concentraties in onze studie (Sanofi, persoonlijke communicatie).

Om het therapeutische venster te vergroten tussen metabole verbeteringen en psychiatrische bijwerkingen, is de perifeer selectieve CB₁-antagonist TM₃₈₈₃₇ ontwikkeld. Dit middel dringt bij proefdieren nauwelijks door de bloedhersenbarrière heen, in doseringen die wel gunstige metabole effecten hebben. Hoofdstuk 5 beschrijft de eerste studie met dit middel in mensen. Dit was ook de eerste keer dat twee cannabinoïde-antagonisten (namelijk TM₃₈₈₃₇ en rimonabant) direct werden vergeleken binnen dezelfde klinische studie, wat een efficiënte manier is om nieuwe middelen te karakteriseren. Deze studie verschaftte inzicht in de PK en de effectprofielen van een perifeer werkende antagonist en de verschillen met rimonabant, zoals bepaald door statistische analyses en PK- en PK-PD-modellering. Vergeleken met rimonabant veroorzaakt TM₃₈₈₃₇ een relatief grote remming op THC-geïnduceerde hartslagversnelling, een effect waarvan voorheen beredeneerd is dat het vooral samenhangt met perifere cannabinoïde werking (Zuurman, Ippel, Moin, & van Gerven, 2009; Strougo et al., 2008). Er waren relatief geringe effecten op subjectieve effecten in het CZS, zoals high gevoel en op de 'body sway', een maat van houdingsstabiliteit. De metabole effecten van de laagste dosis TM₃₈₈₃₇ van 100 mg zouden (op grond van voorspellingen vanuit knaagdiermodellen) tenminste equipotent zijn aan die van de onderzochte dosering van rimonabant. TM₃₈₈₃₇ had in deze lage dosis in onze studie geen significante CZS-effecten, in tegenstelling tot rimonabant. De resultaten bevestigen dat verdere ontwikkeling van TM₃₈₈₃₇ als een perifeer selectieve CB₁-antagonist interessant is voor indicaties zoals metabole ziekten, met daarbij een lagere kans op psychiatrische bijwerkingen.

In hoofdstuk 6 worden de PK-PD-analyses in een groter perspectief geplaatst. In dit hoofdstuk worden de resultaten van hoofdstukken 4 en 5 en de resultaten van een eerdere studie met drinabant (AVE1625) (Zuurman et al., 2010) gebruikt voor het bouwen van een algemeen antagonistmodel. Deze analyses laten zien dat TM₃₈₈₃₇ relatief grotere perifere effecten dan centrale effecten veroorzaakt vergeleken met rimonabant, surinabant en drinabant. Hieruit concludeerden we dat TM₃₈₈₃₇ potentie heeft om doorontwikkeld te worden voor perifere indicaties, zoals het metaboolsyndroom, met beperkte risico's op de centrale bijwerkingen die tot de terugtrekking van rimonabant hadden geleid.

METINGEN OPTIMALISEREN

Naast de beperkte kennis over het cannabinoïdesysteem en de beperkte mogelijkheden die de farmacologische eigenschappen van dit systeem bieden, wordt geneesmiddelenontwikkeling verder beperkt door het gebrek aan gevalideerde effectmetingen. Nieuwe meetmethoden kunnen belangrijk zijn om de fysiologie van het cannabinoïdesysteem beter te begrijpen, om de juiste dosering te selecteren, om de effecten van stoffen beter te vergelijken, en om ons algehele begrip van het cannabinoïdesysteem te verbeteren.

Effecten in het CZS manifesteren zich als activiteit van neurale netwerken. Deze activiteiten kunnen direct worden gemeten, door middel van connectiviteitsanalyses. Er zijn verschillende technieken die hier gebruik van maken, met name neurofysiologische methoden ([electroencefalografie (EEG), magnetoencefalografie (MEG)] en neurovisualisatietechnologieën [*positron emissie tomografie* (PET), functionele magnetische resonantiebeeldvorming (fMRI)]. Met behulp van deze netwerkanalyses kunnen veranderingen in het CZS die door ziekten of medicijnen worden veroorzaakt, directer worden gemeten dan met testen van CZS-functies zoals gedragsmaten of subjectieve veranderingen.

In hoofdstuk 3 hebben we veranderingen in hersenconnectiviteit gemeten na THC-toediening, met behulp van de zogenaamde resting-state functionele MRI (RS-FMRI). We vonden dat THC in sommige ‘networks of interest’ een significante toename in hersenconnectiviteit veroorzaakt en in andere netwerken juist een significante afname. Deze duidelijke effecten, welke ook werden gevonden in studies van onze groep bij andere middelen, wekken de suggestie dat RS-FMRI een geschikte methode is voor vroege fase klinisch geneesmiddelenonderzoek. De hersengebieden waarin de connectiviteitsveranderingen werden gevonden waren vergelijkbaar met de functionele hersengebieden die worden geassocieerd met de bekende gedragseffecten na THC- of cannabisgebruik, zoals houdingsinstabiliteit en een veranderde tijdsperceptie (beide in het cerebellum). RS-FMRI heeft als methodologie unieke eigenschappen vergeleken met andere (gangbaardere) CZS-metingen die we in dit proefschrift hebben toegepast. In contrast met de algemeen toegepaste neurofysiologische, functionele en vooral subjectieve methoden is RS-FMRI in staat om een zeer breed spectrum van zowel directe als indirecte (acute) effectprofielen te meten. Daarbij is deze manier van meten ‘objectief’; dat wil zeggen: er is minder verborgen interferentie van compensatoire mechanismen of motivatie-aspecten of andere factoren die de respons en de uitvoering van testen kunnen beïnvloeden. Bovendien biedt deze methodologie de ruimte om in vroege fase klinisch onderzoek met zeer lage geneesmiddelenconcentraties te werken, waarvan de effecten eenvoudig gecompenseerd worden door compensatoire mechanismen, of in anderzortige testen gewoonweg niet kunnen worden waargenomen. Ook kan RS-FMRI geschikt zijn om functioneel ‘stille’ geneesmiddel effecten waar te nemen, zoals van CB₁-antagonisten die bij gezonde vrijwilligers geen acuut meetbare veranderingen laten zien van de gangbare neurofysiologische testen. Dit moet echter nog wel worden onderzocht. Samengevat concluderen we dat THC connectiviteitsveranderingen te weeg brengt in hersengebieden die geassocieerd zijn met gedragseffecten na THC- of cannabisgebruik. RS-FMRI lijkt een geschikte techniek

voor klinisch geneesmiddelenonderzoek, waaronder de ontwikkeling van cannabinoïde farmacotherapieën. Met behulp van verder onderzoek naar dosis-effect-relaties, bijvoorbeeld door PK-PD-modellen voor RS-FMRI te ontwikkelen, kan de toepasbaarheid van RS-FMRI verder worden uitgebouwd. Ook is het interessant om de implicaties van de methodologie in een breder perspectief te begrijpen, bijvoorbeeld door de relatie tussen connectiviteitsveranderingen en hersenfuncties verder te onderzoeken. Op deze manier kunnen we de toepassing van de techniek optimaal benutten en tegelijkertijd onze nog beperkte kennis over endocannabinoïde systemen in de hersenen vergroten.

ANALYSES VERBETEREN

In hoofdstuk 5, waarin een studie wordt beschreven met de perifeer selectieve CB₁-antagonist TM38837 en met rimonabant, ontwikkelden we PK-PD-modellen voor hartslagfrequentie, houdingsstabiliteit (body sway) en het high gevoel. Alle PK-PD-modellen bevatten een basishoofniveau (baseline), effectcompartimenten die equilibreren met de plasmaconcentratie en een model om de effectcompartimentconcentratie te relateren aan de farmacodynamische respons. De modellen voor hartslag en body sway werden het best omschreven door een maximaal-effect-model. Voor het high gevoel werd een waarschijnlijkheidsmodel (‘probability model’) gebruikt, waarbij de kans werd bepaald dat de VAS-score boven of onder de mediaan van de studiepopulatie zou liggen. Alle modellen bevatten zowel de effecten van de THC-challenge-effecten als de remmende werking van rimonabant en TM38837. De equilibratie-halfwaardetijd van TM38837 was lang vergeleken met rimonabant. Dit veroorzaakte een grotere vertraging in de aanvang van de effecten van TM38837. Hartslag liet half-maximale inhibitoire concentraties (IC₅₀) zien die voor TM38837 en rimonabant overeenkomstig waren, terwijl rimonabant bij body sway en high gevoel zelfs een IC₅₀ had van respectievelijk 4 en 56 keer groter dan voor TM38837. Dit doet vermoeden dat TM38837 relatief

kleinere centrale dan perifere effecten heeft dan rimonabant. De tijdprofielen van de effecten zijn vergelijkbaar met de PK-profielen van beide stoffen. Helaas zijn er op dit moment nog geen studies uitgevoerd die de therapeutische mogelijkheden van TM38837 nader onderzoeken en onze hypothesen over het grotere therapeutische venster van TM38837 kunnen verifiëren.

Voor vier verschillende CB₁-antagonisten, namelijk drinabant (AVE1625), surinabant (SR147778), rimonabant (SR141716) en TM38837, hebben we in hoofdstuk 6 PK-PD-modellen gebouwd, waarbij de verschillende antagonisten per PD-parameter werden geïntegreerd in één model. Deze aanpak verschafte ons inzicht in de PK- en PD-verschillen tussen de vier antagonisten en verbeterde onze kennis over het gedrag van CB₁-antagonisten in het algemeen. Vergelijken met TM38837 lieten surinabant en rimonabant effectprofielen zien met relatief grotere centraal gereguleerde PD-effecten dan effecten op de hartslag. Drinabant leek meer op TM38837 dan op de andere CB₁-antagonisten. Deze modellen kunnen onder meer worden toegepast voor de ontwikkeling en optimalisatie van toekomstige klinische studies door simulatie en voorspellingen van de PK en PD van cannabinoïde-antagonisten te genereren. Onderzoek op het gebied van ‘mechanism-based’ PK-PD-modelleren blijft zich ook vandaag de dag nog ontwikkelen met bijvoorbeeld meer nadruk op systeemanalyse van ziekten. Het is een onderzoeksveld van grote betekenis en verdere ontwikkeling in de toekomst is belangrijk; niet alleen voor de ontwikkeling van translationele modellen van gezonde personen naar patiënten, maar ook in andere fasen van geneesmiddelenontwikkeling zijn modellen voor translatie, simulatie en voorspelling van PK en PD van groot belang (bijvoorbeeld in de overgang van preklinisch naar klinisch onderzoek).

ALGEMENE CONCLUSIES

Het doel van dit proefschrift was om verschillende manieren te onderzoeken die kunnen bijdragen aan de verbetering van cannabinoïdege-

neesmiddelen, door te kijken naar verbeteringen in het ontwerp van vroege fase klinische studies, en door toepassing van nieuwe meetmethoden en analyses. Deze verbeteringen zijn hard nodig voor ons nog beperkte begrip van de farmacologie van cannabinoïden in gezonde personen en om cannabinoïden effectief te kunnen gebruiken voor de behandeling van ziekten.

In dit proefschrift hebben we een nieuwe orale THC-formulering en een nieuwe CB₁-antagonist geïntroduceerd in studies met gezonde personen. Hieruit concludeerden we dat de nieuwe formuleringen betere farmacologische effecten lieten zien vergeleken met de huidige behandelingen. Ook hebben we in dit proefschrift nieuwe methodologieën geoptimaliseerd en toegepast. Zo lieten we onder meer zien dat resting state-fMRI een geschikte technologie is voor vroege fase klinisch geneesmiddelenonderzoek en dat de THC-challengetest toegepast kan worden voor farmacologische karakterisering en dosioptimalisatie van antagonisten. Om dit verder uit te breiden hebben we PK-PD-modellen ontwikkeld voor THC en voor de CB₁-antagonisten drinabant, surinabant, TM38837 en de inverse agonist rimonabant. De toepassing van deze modellen is van belang voor simulatie en voorspelling van PK en PD, bijvoorbeeld om toekomstige studie-ontwerpen te kunnen optimaliseren. In vroege fasen van geneesmiddelenontwikkeling levert deze methodologie meer informatie op dan de meer traditionele aanpak waarbij de selectie van doseringen in feite voornamelijk gebaseerd wordt op extrapolatie en allometrische schalen van preklinische resultaten, PK-optimalisatie van doseringsschema's en de schatting van de maximaal getolereerde dosering – welke in het beste geval wordt aangevuld met enkele indicaties van farmacodynamische effecten. De traditionele aanpak geeft vooral gemakkelijk verkeerde informatie wanneer bijvoorbeeld het te onderzoeken geneesmiddel een nieuw werkingsmechanisme heeft, en ook wanneer er geen meetbare effecten zijn onder fysiologisch stabiele condities. Het lijkt er sterk op dat dit van toepassing was op rimonabant, dat kort na registratie van de markt af werd gehaald vanwege psychiatrische

bijwerkingen die achteraf gezien misschien verwacht hadden kunnen worden. In dit proefschrift onderzochten we op gestructureerde manier de PK-PD-relaties om zowel voor rimonabant als voor de andere nieuwe CB₁-antagonisten de farmacologisch optimale dosering te bepalen. Onze analyse geven aanwijzingen dat rimonabant in de praktijk mogelijk werd overgedoseerd, wat vermoedelijk werd veroorzaakt door de goede verdraagbaarheid van het middel in gezonde personen, die immers geen ‘spontane’ effecten lieten zien. Dit blijft speculatief zolang er geen vervolgstudie is uitgevoerd die onze hypothese bevestigt.

Het is nog steeds een grote vraag wat de voorspellende waarde van de toegepaste farmacologische biomarkers is voor klinische relevante therapeutische of juist ongewenste effecten van CB₁-antagonisten. Verder onderzoek is dan ook nodig naar de vraag in welke mate functionele challengestudies en PK-PD-analyses in staat zijn om een therapeutisch venster te bepalen dat groot genoeg is voor een veilig en effectief gebruik van CB₁-antagonisten. Toch vergroot een farmacologische aanpak de hoop dat geneesmiddelenonderzoek naar (endo)cannabinoiden realiseerbaar is en potentie heeft, ondanks de serieuze problemen die inherent zijn aan onderzoek naar een dergelijk complex systeem. Deze hoop voor cannabinoidenonderzoek en geneesmiddelenontwikkeling wordt mede gevoed door de afname van taboes op cannabisgebruik. Het recreatieve gebruik wordt sinds de jaren 1970 steeds meer geaccepteerd en een toenemend aantal landen en staten in de vs decriminaliseren cannabis [(Robison, 2013), voor een illustratie, zie Reeve (2013)]. Deze verspreiding, met name bij gebruik voor medische toepassingen, vergroot de algemeen maatschappelijke acceptatie van cannabis, wat een stimulans kan bieden aan verder onderzoek naar cannabisgerelateerde middelen.

ALGEHELE CONCLUSIE

Onze resultaten leidden tot de conclusie dat er veel ruimte is voor verbeteringen in het cannabinoidenonderzoek – voldoende om het vertrou-

wen te geven dat het cannabinoïdesysteem nog steeds potentie heeft in het kader van farmacologische therapieën, ondanks dat de eerste geregistreerde cannabinoïde-antagonist kort na registratie weer van de markt gehaald werd. Alhoewel er momenteel weinig cannabinoïdenonderzoek met vooral erg weinig klinisch werk plaatsvindt, kan de toenemende maatschappelijke acceptatie van cannabis, ook als een geneesmiddel, bijdragen aan een herleving van onderzoek aan het endocannabinoïdesysteem. Ons onderzoek laat zien dat hiervoor nieuwe manieren nodig zijn om cannabinoïden toe te dienen, de studies te ontwerpen en om hun effecten te meten en te analyseren. Dit reflecteert de complexiteit van het diep geïntegreerde endocannabinoïdesysteem en effent ook de weg voor andere innovatieve geneesmiddelenontwikkelingsprogramma's.

REFERENCES

- AMA Council (2013). *Obesity should be Considered a Chronic Medical Disease State* (Rep. No. Resolution 115-A-12; 3-A-13).
- Boekholdt, S. M. & Peters, R. J. (2010). Rimonabant: obituary for a wonder drug. *Lancet*, 376, 489-490.
- Gartner, C. E., Carter, A., & Partridge, B. (2012). What are the public policy implications of a neurobiological view of addiction? *Addiction*, 107, 1199-1200.
- Reeve, E. (4-8-2013). A map that shows the dramatic spread of legal weed in the U.S. <http://www.theatlanticwire.com/politics/2013/04/map-shows-dramatic-spread-legal-weed-us/63997/>.
- Robison, J. (7-2-2013). Decades of Drug Use: Data From the '60s and '70s.
- Strougo, A., Zuurman, L., Roy, C., Pinquier, J. L., van Gerven, J. M., Cohen, A. F. et al. (2008). Modelling of the concentration-effect relationship of THC on central nervous system parameters and heart rate - insight into its mechanisms of action and a tool for clinical research and development of cannabinoids. *J Psychopharmacol*, 22, 717-726.
- van Gerven, J. M. A. & Cohen, A. F. (2011). Vanishing clinical psychopharmacology. *Br J Clin Pharmacol*, 72, 1-5.
- Zuurman, L., Ippel, A. E., Moin, E., & van Gerven, J. M. A. (2009). Biomarkers for the effects of cannabis and THC in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 67, 5-21.
- Zuurman, L., Roy, C., Schoemaker, R., Amatsaleh, A., Guimaraes, L., Pinquier, J. L. et al. (2010). Inhibition of THC-induced effects on the central nervous system and heart rate by a novel CB₁ receptor antagonist AVE1625. 2010 Mar; 24 (3):363-71.