



Universiteit
Leiden

The Netherlands

A Markov approach to characterizing the PK-PD relationship of anti-migraine drugs

Maas, H.J.

Citation

Maas, H. J. (2007, June 5). *A Markov approach to characterizing the PK-PD relationship of anti-migraine drugs*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12040>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12040>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Algemene Inleiding Dit proefschrift heeft betrekking op de ontwikkeling van nieuwe (statistische) methoden voor de analyse van klinische trials met geneesmiddelen waarmee migraine aanvallen kunnen worden afgebroken en/of voorkomen.

Migraine is een veelvoorkomende neurologische aandoening die gekenmerkt wordt door terugkerende aanvallen van hoofdpijn, misselijkheid en overgevoeligheid voor licht en geluid. De symptomen vertonen een grote verscheidenheid in duur en intensiteit zowel tussen patiënten als, bij één patiënt tussen individuele aanvallen. De duur van een aanval varieert van 4 tot 72 uur. De hoofdpijn is aanvankelijk mild, en ontwikkelt zich binnen enkele uren tot een matige of ernstige intensiteit.

Migraine ontstaat in de meeste gevallen tijdens de puberteit en blijft gedurende het grootste gedeelte van het volwassen leven actief. Migraine-aanvallen in kinderen zijn vaak korter van duur dan aanvallen in volwassenen. Verder neemt de gemiddelde aanvalsfrequentie toe met de leeftijd van de patiënt.

Hoewel de precieze oorzaak van migraine onbekend is, zijn in het afgelopen decennium enkele belangrijke mechanismen van deze ziekte in kaart gebracht. Vermoed wordt dat een stoornis in de hersenschors een golfbeweging van neuroactieve mediators veroorzaakt. Deze mediators activeren de “trigeminale” zenuw nabij het hersenvlies, hetgeen de karakteristieke migrainesymptomen teweegbrengt.

Migraine vormt een belangrijke belasting voor de patiënt en de maatschappij, omdat de patiënt gedurende een aanval beperkt is in zijn functioneren.

De acute behandeling van migraine heeft een vlucht genomen met de ontwikkeling van de zogenaamde “triptan” klasse van geneesmiddelen. Deze agonisten van de serotonine 1B en 1D receptor blokkeren de overdracht van pijnprikkels van de trigeminale zenuw naar de hersencentra voor pijngewaarwording. Doordat de triptans specifiek werkzaam zijn tegen migraine en tevens met een hoge selectiviteit aan de genoemde receptoren binden, vormen zij een effectieve en veilige groep geneesmiddelen.

Triptans worden meestal in tabletvorm ingenomen nadat de hoofdpijnfase van de migraineaanval is ingetreden. Om de opname van geneesmiddel in de circulatie te bevorderen zijn recent orale toedieningsvormen ontwikkeld die een snelle afgifte bewerkstelligen. Patiënten met frequente of ernstige aanvallen kunnen baat hebben bij preventieve therapie. Dit houdt in dat de patiënt dagelijks één of meer geneesmiddelen neemt om de kans op een aanval te verminderen. De effectiviteit van preventieve therapie is echter laag.

In klinische studies wordt de effectiviteit van acute anti-migraine therapie standaard

vaak op empirische wijze vastgesteld. Wanneer tijdens een aanval de hoofdpijn een matige of ernstige intensiteit bereikt heeft, wordt het geneesmiddel toegediend. Op een vooraf bepaald tijdstip na toediening wordt dan aan de patiënten gevraagd om de ernst van hun hoofdpijn te aan te geven. Het percentage patiënten dat op dit tijdstip geen pijn meer voelt, wordt aangeduid met de maat “pijnvrij”. Deze patiënten vallen ook binnen de categorie “pijnverlichting”, dat het percentage patiënten met milde of geen pijn aanduidt. Deze effectiviteitsmaten zijn om meerdere oorzaken sterk afhankelijk van het tijdstip van de meting. Ten eerste vanwege de eindige duur van een migraineaanval en de cumulatieve aard van de maten: als men maar lang genoeg wacht met meten, is de aanval in alle patiënten voorbij en is iedereen “pijnvrij”. Ten tweede omdat het verloop van elke aanval dynamisch is: na verlichting kan de hoofdpijn binnen korte tijd terugkeren. Bovendien wordt in bepaalde personen de hoofdpijn na verloop van tijd minder goed behandelbaar. Door de hoofdpijn op een enkel tijdstip na toediening te bepalen wordt slechts een beperkt beeld verkregen van de werkzaamheid van het geneesmiddel.

Voor een meer volledige beschrijving van het effect is het noodzakelijk dat de hoofdpijn op een reeks tijdstippen gevolgd wordt en wordt samengevat in één of enkele parameters die bij voorkeur onafhankelijk zijn van de tijd. Om dit te bereiken wordt de hoofdpijndynamiek van een aanval eerst vastgelegd in een statistisch model. Vervolgens wordt de verwachte invloed van de medicatie op de dynamiek beschreven en toegevoegd aan het model. De bouwstenen (parameters) van het model worden gekwantificeerd door het model te vergelijken met hoofdpijngegevens afkomstig uit klinisch onderzoek in migrainepatiënten. De aldus verkregen waarden beschrijven de werkzaamheid van anti-migraine geneesmiddelen op een tijdsafhankelijke manier. Met het model en de parameterwaarden kunnen voorspellingen gedaan worden over de effectiviteit van verschillende doseringen en formuleringen.

De keuze voor een specifiek model wordt ingegeven door het type data dat verzameld wordt in klinische studies en de mogelijkheden van het model om de dynamiek van de migraineaanval te beschrijven. De hoofdpijn-data bestaan uit reeksen van hoofdpijn-scores die worden gemeten voor iedere patiënt op verschillende tijdstippen na toediening van een geneesmiddel of een placebo. De intervallen tussen de tijdstippen zijn niet constant. Verder is de hoofdpijnscore een variabele met de categorieën geen (0), milde (1), matige (2) of ernstige (3) pijn. De categorische aard van de score en de correlaties tussen scores op achtereenvolgende tijdstippen maken dat deze data moeilijk te beschrijven zijn met de meest gangbare statistische modellen. Niettemin is van twee soorten modellen de toepassing op migrainedata beschreven: proportional-odds modellen en Markovmodellen. De eerste drukken de kans op een bepaalde score uit middels een wiskundige transformatie. De tweede beschrijven de kans op een overgang tussen twee scores op basis van een statistische verdeling. Het voordeel van proportional-odds modellen is dat het effect van anti-migrainemedicatie op de hoofdpijnscore relatief eenvoudig kan worden meegenomen in de data-analyse. Het voordeel van Markov modellen is dat ze effectief het verloop van processen in de tijd kunnen weergeven. Recent ontwikkelde data-analysemethoden maken het in principe mogelijk om blootstelling aan geneesmiddel te relateren aan het verloop van de hoofdpijn met behulp van Markovmodellen.

Doel van het onderzoek Het doel van het onderzoek in dit proefschrift is het karakteriseren van de concentratie-werkingsrelatie van triptans na orale toediening met behulp van Markovmodellen. Het is bekend dat de concentratie van een geneesmiddel in het bloed vaak bepalend is voor de grootte van het effect. En omdat de concentratie ook direct gerelateerd is aan de toegediende dosis van het geneesmiddel, vormt de concentratie-werkingsrelatie een belangrijke informatiebron bij het vaststellen van een therapeutische dosering. Bij voorkeur wordt deze relatie bepaald op basis van data afkomstig van patiënten. In het geval van migraine bestaat de data uit reeksen van hoofdpijnscores verkregen na toediening van verschillende doseringen van een triptan. Zoals eerder beschreven zijn de standaardmaten van effectiviteit sterk afhankelijk van het tijdstip van meting. Het opstellen van een complete concentratie-werkingsrelatie voor elk willekeurig tijdstip zou veel doseringen en meetpunten vereisen. Indien echter een model beschikbaar is dat het verloop van hoofdpijn en de invloed van het geneesmiddel op dit verloop beschrijft, kan met minder doseringen en metingen elke concentratie-werkingsrelatie opgesteld worden. Dit is mogelijk omdat modellen aannames maken over het verloop van de aanval en het mechanisme van het effect van het geneesmiddel.

Markovmodellen zijn bij uitstek geschikt voor het beschrijven van processen met een relatief ‘kort geheugen’. Dat wil zeggen dat de toestand van het proces een klein aantal waarnemingen eerder, geen voorspellende waarde heeft voor de huidige toestand. Een nauwkeurigere formulering van deze eigenschap staat bekend als de Markov Eigenschap. Deze eigenschap blijkt te gelden voor veel biologische en medische processen met een grote toevalscomponent. De toestanden waarin een proces kan verkeren worden door een Markov model beschreven als een aantal staten tussen welke overgangen mogelijk zijn. Indien het proces zich in continue tijd afspeelt, volgt de wachttijd tot de volgende overgang een exponentiële verdeling. Overgangssnelheden tussen staten kunnen afhangen van een of meer verklarende variabelen. Zo verloopt in een migraineaanval de overgang naar de pijnvrije toestand sneller na toediening van een triptan. Door het verband tussen de triptanconcentratie in het bloed en de overgangssnelheid tussen twee toestanden op te nemen in een Markovmodel kan de voorspellende kracht van het model worden vergroot. Het relateren van het verloop van de geneesmiddelconcentratie (de farmacokinetiek) aan het geneesmiddeffect (de farmacodynamiek) wordt in het algemeen aangeduid met de term ‘pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modelling’.

Een andere uitbreiding op het Markovmodel is het aanbrengen van een scheiding tussen de staten van een Markovmodel en de eigenlijke waarnemingen. Het migrainemodel zoals beschreven in hoofdstukken 3–6 van dit proefschrift onderscheidt twee structuren:

1. de staten van het Markovmodel. Naast de startsituatie bestaan deze uit staten die in betekenis overeenkomen met de klinische effectiviteitsmaten “pijnverlichting” en “pijnvrij”.
2. de waargenomen hoofdpijnscores, variërend van “geen” via “milde” en “matige” pijn tot “ernstige” pijn.

Het verloop van de aanval in de tijd wordt wederom beschreven door de staten en

overgangen in het Markovmodel. Deze zijn echter niet direct waarneembaar. De waarnemingen, de hoofdpijnscores, zijn verdeeld over de staten: de scores “matige” en “ernstige pijn” zijn voornamelijk geassocieerd met de startsituatie, “milde pijn” is verbonden aan pijnverlichting en de score “geen pijn” is verbonden aan de pijnvrije staat. Deze associaties hoeven niet gefixeerd te zijn, maar kunnen in principe ook afwijken van het verwachte patroon. Het doel van deze scheiding tussen het Markovproces en de waarnemingen is tweeledig. Enerzijds dient het om scores te groeperen. Wanneer het aantal waarneembare categorieën groot is, kan het nuttig zijn het aantal staten klein te laten zodat de staten een eenduidige betekenis houden. Anderzijds kan het dienen om “misclassificatie” van scores te corrigeren. Het graderen van pijn is subjectief: wat één patiënt als milde pijn voelt, voelt een andere als matige pijn. De Markovmodellen waarin een scheiding is aangebracht tussen waarnemingen en staten worden “hidden Markovmodellen” genoemd.

Een model voor het verloop van een migraineaanval In hoofdstuk 3 werd het “hidden” Markovmodel geïntroduceerd dat de basis vormt voor de analyses in dit en de volgende hoofdstukken. Dit model beschrijft het verloop van de hoofdpijnintensiteit in de tijd en het effect daarop van een interventie met sumatriptan (een geneesmiddel uit de triptanklasse). Onderzocht werd of met deze toepassing van PK-PD modelling het antimigraine effect van sumatriptan adequaat beschreven kan worden. Het model werd getest op hoofdpijnscores afkomstig van klinische studies naar de werkzaamheid van de orale doseringsvorm van sumatriptan. In deze studies werden drie doseringen van sumatriptan en een placebo toegediend aan 638 migrainepatiënten tijdens een aanval. Omdat de sumatriptan concentraties van deze patiënten niet gemeten waren, werden concentraties afgeleid van data uit studies waarin deze gegevens wel beschikbaar waren. Het model bleek het hoofdpijnverloop na toediening van zowel placebo als sumatriptan goed te kunnen weergeven. De parameters van het model konden vrijwel allemaal met hoge precisie worden vastgesteld. Alleen de parameters die de overgang naar de “pijnvrij” fase beschrijven, konden niet met betrouwbaarheid geschat worden. De oorzaak hiervan ligt waarschijnlijk in het feit dat er te weinig hoofdpijngegevens beschikbaar waren over deze laatste fase van de migraineaanval. Verder waren van twee doseringen niet genoeg hoofdpijngegevens beschikbaar om alle parameters voor het geneesmiddeleffect voldoende te karakteriseren. Desondanks werd aangetoond dat met het hidden Markov model de concentratie-effect relaties voor het pijnverlichtende effect van sumatriptan opgesteld konden worden.

Het hidden Markov model werd in hoofdstuk 4 toegepast op data van studies naar naratriptan, een ander geneesmiddel uit de triptanklasse. De resultaten van deze analyse werden vergeleken met de sumatriptanresultaten. De waarden van de modelparameters die het geneesmiddeleffect beschrijven werden bovendien vergeleken met literatuurwaarden uit *in vitro* en *ex vivo* experimenten. Zo werden de potenties en het relatieve maximum effect van de triptans op de overgangen in het Markovmodel vergeleken met dezelfde parameters bepaald door stimulatie van [³⁵S]GTPγS binding aan 5-HT_{1B/1D} receptoren (*in vitro*) en door contractie van uit hersenweefsel geprepareerde bloedvaten

(*ex vitro*).

De effecten van naratriptan werden goed door het model beschreven. In tegenstelling tot de parameters in de sumatriptananalyse konden alle naratriptanparameters met goede precisie worden geschat. De ruime beschikbaarheid van hoofdpijndata na verschillende naratriptandoseringen is een mogelijke verklaring hiervoor.

Vergelijking van de geschatte effecten van sumatriptan en naratriptan leert dat naratriptan een drie maal grotere potentie heeft dan sumatriptan voor wat betreft het hoofdpijnverlichtend effect. Het maximaal haalbare effect van de twee triptans is echter ongeveer gelijk. Wanneer de geschatte effectiviteitsparameters vergeleken worden met *in vitro* waarden, blijken deze het best overeen te komen met de activiteit van de serotonine 1D receptor. Deze bevinding is in overeenstemming met de meest gangbare theorie over de totstandkoming van het anti-migraine effect van triptans. Er werd geconcludeerd dat, anders dan een traditionele werkzaamheidsanalyse, modellering van hoofdpijndata de mogelijkheid biedt tot het identificeren van effectiviteitsparameters die niet afhangen van de tijd.

In Appendix A werd een methode ontwikkeld om de door het hidden Markovmodel voorspelde hoofdpijneffecten te voorzien van betrouwbaarheidsintervallen. Het verloop van de hoofdpijn zoals beschreven door het model in hoofdstuk 3 is slechts het gemiddelde van een groot aantal mogelijke scenario's. De scenario's die redelijkerwijs te verwachten zijn, worden begrensd door een 95% betrouwbaarheidsinterval. Dit interval kan op meerdere manieren worden bepaald. De methode beschreven in deze appendix is aantrekkelijk vanwege de hoge berekeningsnelheid. Een nadeel is dat het resultaat van de berekening een benadering is van het werkelijke betrouwbaarheidsinterval. De methode werd vergeleken met resultaten van een tijdsintensievere methode die een nauwkeurige weergave geeft van het betrouwbaarheidsinterval. Vergelijking van de twee methoden leert dat de snelle methode een goede benaderingen van het betrouwbaarheidsinterval oplevert zolang de schattingsfouten in de parameters klein zijn ten opzichte van parameterwaarden. De hier ontwikkelde methode is een belangrijke toevoeging aan de methodiek voor Markovanalyse.

Toepassingen van het model voor het verloop van een migraineaanval In de hoofdstukken 5 en 6 worden de verdere toepassingsmogelijkheden van het ontwikkelde hidden Markovmodel in de klinische praktijk verkend. In hoofdstuk 5 werd het model toegepast om het effect te voorspellen van wijzigingen in de formulering van sumatriptan-tabletten. Het doel van wijzigingen in de formulering is het versnellen van het geneesmiddeleffect. Onderzoek onder patiënten heeft aangetoond dat een snelle en volledige verdwijning van de hoofdpijn de belangrijkste eigenschap van een effectief anti-migrainemiddel is. Voor een snelle werking is vereist dat sumatriptan snel vrijkomt uit het tablet en snel wordt opgenomen in de bloedbaan.

De gewijzigde eigenschappen van een toedieningsvorm komen tot uitdrukking in het concentratieverloop. Omdat sumatriptanconcentraties als verklarende variabele waren opgenomen in het hidden Markov model, kon de invloed van het concentratieverloop op het hoofdpijneffect met dit model onderzocht worden. Daartoe werden verschillende

concentratieverlopen gegenereerd met een in de literatuur beschreven farmacokinetisch model. Door de absorptieparameters in dit model te variëren kon het effect van een gewijzigde toedieningsvorm op het concentratieverloop nagebootst worden. De aldus verkregen concentraties werden toegevoegd aan een serie van tijdstippen waarop het effect wordt geëvalueerd. Vervolgens werden het hidden Markovmodel voor sumatriptan en de in hoofdstuk 3 geschatte parameterwaarden gebruikt om hoofdpijnscores te genereren op basis van de gegenereerde concentraties en de gekozen tijdstippen. Deze techniek wordt simulatie genoemd en is het omgekeerde proces van de parameterschatting in hoofdstuk 3. De gesimuleerde hoofdpijnscores werden samengevat en vergeleken met het hoofdpijnverloop na toediening van een standaard orale dosis sumatriptan. De conclusie van deze vergelijking was dat verhoging van de absorptiesnelheidsconstante het percentage pijnvrije patiënten op 2 uur na toediening met 4% tot 12% kan doen toenemen ten opzichte de standaardformulering. Een beperking van de voorspellingen in deze studie is dat het effect van de gewijzigde formulering op stasis niet onderzocht kon worden. Stasis is een vertraagde maaglediging, een symptoom dat optreedt in een onbekend percentage van patiënten tijdens een aanval. Omdat het farmacokinetisch model voor de sumatriptanconcentraties niet is gebaseerd op gegevens van patiënten maar van gezonde vrijwilligers, kon stasis niet worden meegenomen in de farmacokinetiek.

In hoofdstuk 6 is de invloed van de leeftijd van de patiënt op de duur van migraineaanvallen die behandeld waren met sumatriptan of placebo bestudeerd. Studies in jonge patiënten hebben aangetoond dat het verloop van de hoofdpijn na toediening van een sumatriptantablet vergelijkbaar is met het verloop na toediening van een placebo. Verder is gebleken dat de duur van zowel placebobehandelde als onbehandelde aanvallen in kinderen korter is dan in volwassenen. In de analyse beschreven in hoofdstuk 6 werd het gezamenlijke effect van leeftijd en de plasma concentratie van sumatriptan bestudeerd door beide variabelen op te nemen in het hidden Markovmodel. De geschiktheid van de modelstructuur werd bepaald door het model te vergelijken met hoofdpijn data uit een studie met sumatriptan in kinderen en studies met sumatriptan in volwassenen. Aan de hand van de geschatte parameterwaarden kon de relatie tussen leeftijd, sumatriptanconcentratie en hoofdpijneffect grafisch weergegeven worden. De waargenomen hoofdpijneffecten konden verklaard worden door een interactie tussen de variabelen leeftijd en concentratie aan te nemen: gesteld werd dat zij samen slechts een begrensd effect op de hoofdpijnvermindering kunnen bewerkstelligen. Omdat, in het model, een jonge leeftijd een groot deel van dit effect voor zijn rekening neemt, is het effect van sumatriptan noodgedwongen klein.

Een model voor het episodische karakter van migraineaanvallen Omdat migraine gekenmerkt wordt door terugkerende aanvallen, is geneesmiddeltherapie niet enkel gericht op het bestrijden van een aanval, maar ook op het voorkomen van nieuwe aanvallen. Om dezelfde reden moet er bij het testen van geneesmiddelen voor de acute behandeling van migraine aanvallen worden aangetoond dat de aanvalsfrequentie niet door de therapie wordt verhoogd. In tegenstelling tot epilepsie heeft de bestudering van het episodische karakter van migraine tot nu toe weinig aandacht gekregen. Daarom is in hoofdstuk 7

een hidden Markovmodel ontwikkeld dat de herhaling van migraineaanvallen beschrijft. Het model bestaat uit een staat die een aanval voorstelt en twee staten die de periode tussen twee aanvallen (de interictale periode) beslaan. De aanvalsstaat is geassocieerd met milde, matige en ernstige pijn. In een interictale staat is pijn afwezig. De overgangssnelheden tussen de staten bepalen de frequente van aanvallen. Het model werd vergeleken met klinische data van patiënten bij wie de hoofdpijn gedurende maximaal drie opeenvolgende aanvallen gevolgd werd. Op deze manier werden de overgangssnelheden bepaald. Naast de analyse met het hidden Markovmodel werden in een aparte analyse de statistische verdelingen vastgesteld van de duur van aanvallen en interictale periodes. Deze analyses werden uitgevoerd met data van patiënten die werden behandeld met placebo en met standaarddoseringen van sumatriptan en naratriptan. De resultaten toonden dat het hidden Markovmodel de duur tussen aanvallen alleen kon voorspellen als de duur niet groter was dan ongeveer 45 dagen. De duur van de aanvallen werd in beide typen analyses goed voorspeld. De beperking van het Markovmodel is dat verblijfsduren enkel beschreven kunnen worden met exponentiele verdelingen. In een verdelingsanalyse is de keuze voor de verdeling vrij. Het voordeel van het Markovmodel is dat de duur tussen twee aanvallen niet eerst uit de data geëxtraheerd hoeft te worden. Het model haalt bepaalt de duur zelf uit de meettijden en hoofdpijnscores. Er werd geconcludeerd dat analyse van de herhaling van aanvallen informatie oplevert die van toepassing is voor het opzetten van en de analyse van gegevens uit klinische studies.

Algemene conclusie Markovmodellen zijn bij uitstek geschikt voor het analyseren van de PK-PD relaties van geneesmiddelen voor de behandeling van migraine aanvallen. In de verschillende hoofdstukken werd aangetoond dat concentratie-effect relaties afgeleid konden worden uit hoofdpijnscores en de plasma concentraties van triptans in patiënten. Anders dan de conventionele effectiviteitsanalyse levert de huidige methode effectiviteitsmaten op die niet afhankelijk zijn van het tijdstip van waarneming, maar die een afspiegeling zijn van het effect op de ziekte als zodanig. Het succes van deze benadering is gebaseerd op

1. de beschrijving van het ziekteverloop middels Markovketens en
2. de wijziging van de dynamiek van de Markovketen door een verklarende variabele (geneesmiddelconcentratie) die niet constant is in de tijd.

Een bredere toepassing van de Markovbenadering in PK-PD analyse is in zicht dankzij het beschikbaar komen van nieuwe en flexibele analysemethoden.

