

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19154> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Zoethout, Remco Wiebe Martijn

Title: Applications of alcohol clamping in early drug development

Issue Date: 2012-06-27

Samenvatting (Dutch summary)

Alcohol is een veel gebruikt genotmiddel in de westerse wereld. Vanwege dit frequente gebruik is het belangrijk om interacties met geneesmiddelen die gelijktijdig worden ingenomen goed in kaart te brengen. De verwerking van alcohol door het lichaam is echter een complex proces en stabiele alcohol concentraties zouden theoretisch het bestuderen van dit proces kunnen vereenvoudigen. Bovendien zijn de resultaten van studies, waarbij er gekeken wordt naar de interactie tussen alcohol en een bepaald geneesmiddel ook vaak makkelijker te interpreteren als de alcohol concentratie een vast gegeven is. Dit is hoofdzakelijk het gevolg van een afname van de spreiding, die optreedt op het moment dat het alcohol niveau op een vast niveau wordt gehouden, ofwel op een vast niveau wordt “geclampt”.

In de literatuur worden er wel enkele methoden beschreven (Hartmann *et al.*, 1988; O’Connor *et al.*, 1998) om voorspelbare alcohol spiegels te bereiken, maar deze worden niet heel veel toegepast door onderzoekers. Dit heeft mogelijk te maken met de complexiteit van deze procedures, waarbij intensieve metingen en specifieke expertise vaak een vereiste zijn om een stabiel alcohol niveau te bereiken. Een nauwkeurige, maar vooral gebruiksvriendelijke methode met geringe spreiding, waarbij alcohol voor langere tijd op een stabiel level in het bloed kan worden gehouden, zou goed van pas kunnen komen tijdens het ontwikkelingsproces van nieuwe geneesmiddelen. Op deze manier kunnen interacties tussen alcohol en een bepaald nieuw geneesmiddel eenvoudiger en zorgvuldiger worden bestudeerd en kunnen er meer gedetailleerde uitspraken worden gedaan over de veiligheid van het gebruik van een toekomstig geneesmiddel in combinatie met alcohol. In dit proefschrift wordt de ontwikkeling en de toepasbaarheid van een nieuwe procedure beschreven (de alcohol clamp), die onderzoekers in staat moet stellen om voor langere periodes en op eenvoudige wijze, stabiele alcohol concentraties in het bloed te bewerkstelligen.

Naast stabiele alcohol concentraties is het bij studies waarbij acute alcohol effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) worden onderzocht ook belang-

rijk om *sensitieve* testen (ook wel sensitieve ‘biomarkers’ genoemd) te gebruiken om deze effecten te meten. In hoofdstuk 2 wordt aan de hand van wat er te vinden is in de literatuur een overzicht gepresenteerd van de gevoeligheid van dit soort biomarkers. De resultaten benadrukken de enorme diversiteit aan testen. Een vorm van standaardisatie van deze grote hoeveelheid biomarkers zou toekomstig onderzoek kunnen faciliteren. Aandachtstaken, visueel motorische testen en testen waarbij subjectieve alcohol effecten worden gemeten, bleken de meest sensitieve biomarkers om acute alcohol effecten te meten. De resultaten van dit overzichtsartikel zouden kunnen worden gebruikt bij het maken van een rationele keuze bij toekomstig alcohol onderzoek en in het bijzonder bij toekomstig onderzoek naar de interacties tussen alcohol en geneesmiddelen.

In hoofdstuk 3 wordt de nieuwe alcohol clamp gepresenteerd: een methode om stabiele alcohol concentraties in het bloed te creëren, gebaseerd op de eerder gepubliceerde *Indiana alcohol clamp*, beschreven door O’Connor (O’Connor *et al.*, 1998). Eerder verzamelde data van een grote populatie proefpersonen werd gebruikt om het optimale sample schema van de nieuwe clamp te voorspellen, om zo het aantal momenten te beperken waarop de infuussnelheid van de clamp moet worden aangepast aan de gemeten alcohol concentraties. Verder werd de orale oplaaddosis in het begin van de clamp vervangen door een oplaaddosis via het infuus.

Het nieuwe paradigma werd verwerkt in een spreadsheet programma om de uitvoering van de clamp gebruiksvriendelijker te maken. In dit hoofdstuk wordt de nieuwe alcohol clamp vergeleken met een andere methode beschreven door Hartmann (Hartmann *et al.*, 1988). Bij de Hartmann procedure wordt er een gewenst alcohol niveau bereikt op basis van gegevens die verzameld zijn tijdens een eerdere alcohol toediening. In vergelijking met de Hartmann methode is de alcohol clamp nauwkeuriger met een lagere spreiding. De vernieuwde alcohol clamp methode is gebruiksvriendelijk en alcohol concentraties in het bloed kunnen urenlang stabiel worden gehouden, er is sprake van een zogenaamde steady-state. Deze eigenschap zou van pas kunnen komen bij toekomstige alcohol studies.

Hoewel de oorspronkelijke Indiana clamp zeer nauwkeurig is en consistente resultaten laat zien, is het door de intensieve metingen die vereist zijn voor het in stand houden van de steady-state concentratie bijna onmogelijk om tegelijkertijd testen uit te voeren die alcohol effecten meten. Door op basis van populatie gegevens individuele voorspellingen te maken van het alcohol concentratie verloop in de tijd blijkt het mogelijk om de frequentie van de metingen te reduceren zonder dat de stabiliteit van de steady-state hier belangrijk door verandert (hoofdstuk 3). Op deze manier kunnen acute alcohol effecten worden gemeten onder stabiele alcohol condities. In hoofdstuk 4 wordt aangetoond dat er tijdens de clamping procedure een flink aantal CZS-testen kan worden verricht, zonder dat dit interfereert met de alcohol metingen en zonder dat de stabiliteit van het alcohol niveau wordt aangetast. Daarnaast wordt er in dit hoofdstuk aangetoond dat met name aandachtstaken, testen waarbij subjectieve effecten worden gemeten en (visueel) motorische testen door het stabiele alcohol niveau worden beïnvloed. Sommige effecten blijven heel stabiel tijdens de alcohol infusie, terwijl andere effecten juist veel meer variëren over de tijd. Dit laatste zou ten dele verklaard kunnen worden door het optreden van acute tolerantie. In hoofdstuk 3 en 4 laten we zien dat alcohol spiegels met behulp van de alcohol clamp niet alleen zeer nauwkeurig binnen bepaalde grenzen kunnen worden gehouden, maar dat er tegelijkertijd voldoende metingen kunnen worden verricht om nauwkeurig het tijdsverloop van de effecten van alcohol te meten, zonder dat deze belangrijk interfereren met de stabiliteit van het alcohol niveau. Deze combinatie maakt de alcohol clamp tot een unieke methode om de complexe acute effecten van alcohol op het CZS te bestuderen.

De hoeveelheid alcohol die nodig is om een bepaald alcohol niveau in stand te houden kan dienen als eenvoudige maat voor de verwerkingscapaciteit van alcohol van een individu, dit wordt ook wel de klaring genoemd. Bij een stabiele bloedspiegel geldt immers dat wat erin gaat (de infuusnelheid), overeenkomt met wat eruit gaat (de klaringssnelheid). Verschillen in klaring tussen individuen kunnen zo op simpele wijze met elkaar worden vergeleken. De alcohol clamp corrigeert automatisch voor verschillen in kla-

ring en op deze manier kunnen verschillen in alcohol effecten tussen groepen individuen ook eerlijker met elkaar worden vergeleken. Japanners en Kaukasiërs verschillen in hun efficiëntie waarmee ze alcohol klaren en in de manier waarop ze op alcohol reageren. Andere testen (zoals bijvoorbeeld oogbewegingen en tracking) lieten daarentegen geen verschillen zien. In hoofdstuk 5 worden klaring en de effecten van twee verschillende alcohol niveaus bij een groep Japanners en een groep Kaukasiërs met elkaar vergeleken. Er blijkt significant minder alcohol nodig te zijn bij de groep Japanners voor het onderhouden van een bepaald stabiel alcohol niveau. Dit verschil verdwijnt echter als er gecorrigeerd wordt voor het vetpercentage van de vrijwilligers. Ondanks de vergelijkbare alcohol concentraties worden er verschillende effecten waargenomen tussen de groepen, met name tijdens de body sway en bij de visual analogue scale (VAS), een maat voor subjectieve alcohol effecten. In hoofdstuk 5 laten we zien dat de alcohol clamp een bruikbare methode is om verschillen in alcohol metabolisme aan te tonen tussen bepaalde ethniciteiten. Verder laten we zien dat bij een zelfde alcohol niveau de Japanse groep op sommige testen verschilt van de Kaukasische groep, terwijl er bij andere testen geen verschil wordt gevonden.

De CZS-testen waarmee we alcohol effecten gemeten hebben in hoofdstuk 4 en 5 zijn zorgvuldig geselecteerd op hun sensitiviteit en gebaseerd op de resultaten van een uitgebreid literatuur onderzoek (hoofdstuk 2). Ondanks het feit dat deze verzameling testen ons in staat stelt om over een groot spectrum uitspraken te doen over de acute effecten van alcohol op het neuropsychologisch functioneren, blijven het *indirecte* metingen van de effecten van alcohol. Idealiter, zouden alcohol (of geneesmiddelen) effecten op het CZS als geheel *direct* gemeten moeten kunnen worden zonder de tussenkomst van een test of taak. Dit zou een grote vooruitgang betekenen in het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen die werken op het CZS.

Resting-state functional magnetic imaging (RS-fMRI) lijkt een veelbelovende techniek die voldoet aan bovenstaande criteria. Bij RS-fMRI wordt er zonder tussenkomst van een bepaalde taak (in een resting-state) *direct* naar bepaalde functionele effecten (bijvoorbeeld de invloed van een genees-

middel) op het brein gekeken met behulp van magnetic resonance imaging (MRI). In hoofdstuk 6 hebben we in een pilot-study onderzocht of RS-fMRI ons in staat stelt om de directe effecten van een stabiele alcohol concentratie en een stabiele morfine concentratie op het CZS als geheel te meten. Zowel alcohol als morfine laten in deze studie meetbare veranderingen zien van zowel de indirecte metingen (conventionele CZS-metingen) als de directe metingen (RS-fMRI) uitgedrukt in functionele connectiviteit. Daarnaast blijken er interacties tussen bepaalde netwerken mee te veranderen met zowel de alcohol/morfine concentratie als met de effecten gemeten met de conventionele testen. Omdat we met RS-fMRI blijkbaar geneesmiddelen van elkaar kunnen onderscheiden, lijkt het een veelbelovende methode. Daarnaast zijn er ook aanwijzingen dat het RS-fMRI beloop de plasmaspiegels volgt. Deze eigenschappen zouden een aanwinst kunnen zijn voor het ontwikkelingsproces van nieuwe geneesmiddelen.

Alcohol heeft ook een aantal therapeutische effecten, bijvoorbeeld bij de behandeling van een methanol intoxicatie en bij het reduceren van tremor symptomen bij essentiële tremor (ET). De alcohol clamp zou daarom kunnen dienen als een positieve controle bij studies naar nieuwe behandelingen van dit soort aandoeningen.

In hoofdstuk 7 en 8 hebben we de effecten onderzocht van twee nieuwe geneesmiddelen (respectievelijk TPA023 en MK-0249) op essentiële tremor, een veelvoorkomende bewegingsstoornis, waarbij met name de armen en handen trillen bij bewegen. In beide studies hebben we de alcohol clamp toegevoegd om de beoogde tremor reducerende effecten van de twee nieuwe medicijnen te vergelijken met die van een stabiel alcohol niveau. Er worden CZS-effecten gemeten bij beide geneesmiddelen, maar tremor reducerende effecten blijven uit. De alcohol clamp laat daarentegen wel een verbetering van de tremor symptomen zien in beide studies en de clamp lijkt haar rol als positieve controle bij ET-studies adequaat te vervullen. De alcohol clamp zou bij toekomstig onderzoek naar nieuwe therapeutische opties voor ET een belangrijke bijdrage kunnen leveren. Daarnaast zou de clamp een rol kunnen vervullen bij het validatie proces van nieuwe methoden die ontwikkeld worden voor het kwantificeren van tremor symptomen.

In dit proefschrift is de alcohol clamp geïntroduceerd: een methode waarbij alcohol in het bloed op een stabiel niveau kan worden “geclampt” voor langere perioden door gebruik te maken van een feedback system dat gebaseerd is op de hoeveelheid alcohol in de uitademingslucht. De clamp biedt ruimte om tijdens de uitvoering ervan testen of taken uit te voeren, waarmee de effecten van alcohol tegelijkertijd kunnen worden gemeten. Door het principe van de clamp kunnen er globale uitspraken worden gedaan over de efficiëntie van het alcoholmetabolisme van een individu en over veranderingen van alcohol effecten in de tijd (bijv. tolerantie). Een nadeel van de alcohol clamp is dat de beoogde alcohol concentratie te weinig variabiliteit bezit om modellen te maken die de relatie tussen alcohol concentratie en effect kunnen beschrijven (PK/PD studies). In dit proefschrift worden de alcohol concentraties geclampt op verschillende niveaus, maar steeds op andere studiedagen. Om concentratie-effect relaties betrouwbaar te onderzoeken, zouden binnen één “clamp-run” meerdere opeenvolgende stabiele alcohol levels aangelegd moeten worden om vervolgens de bijbehorende effecten te meten. Dit valt echter buiten de scope van dit proefschrift.

Omdat de clamp vanwege haar brede effectprofiel en haar stabiliteit een functioneel kader biedt voor proof-of-concept studies (hoofdstuk 6) en functioneert als robuuste positieve controle bij studies naar nieuwe therapeutische opties voor ET (hoofdstuk 7 en 8) is het een interessante methode die gebruikt kan worden tijdens het proces van de ontwikkeling van bepaalde nieuwe geneesmiddelen. De alcohol clamp zou tevens een rol kunnen gaan spelen bij de ontwikkeling en validatie van nieuwe tremor registratie apparatuur. Deze apparatuur kan dan uiteindelijk weer gebruikt worden bij de ontwikkeling van nieuwe farmacologische behandelingen van ET. Daarnaast kunnen we met behulp van de clamp en dankzij het brede spectrum aan effecten van alcohol en de wettelijk vastgestelde concentratie limieten (met de daarbij behorende bekende effecten) een *nauwkeurig* functioneel kader bieden voor acceptabele en ongewenste CNS-effecten. Op deze manier zou een nieuw geneesmiddel getoetst kunnen worden aan dit kader om zo een concreet idee te krijgen van de veiligheid en verdraagzaamheid van vaak onvermijdelijke bijwerkingen van een nieuw CNS-middel. Aan de hand hiervan kunnen er

ten tijde van de registratie van een bepaald medicament beslissingen worden genomen en medico-legale regels worden opgesteld met betrekking tot het toekomstig gebruik tijdens verkeersdeelname, tijdens werkgerelateerde activiteiten of gewoon tijdens gebruik in het dagelijks leven.

Om veiligheidsredenen worden er tegenwoordig steeds vaker studies uitgevoerd tijdens de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel die de interactie tussen alcohol en het nieuwe geneesmiddel bestuderen. Deze interacties moeten nauwkeurig in kaart worden gebracht voor het vormen van aanbevelingen en/of restricties voor haar toekomstige gebruikers ten aanzien van het gebruik in combinatie met alcohol. Wij denken dat de alcohol clamp een adequate en nauwkeurige methode is voor het uiteindelijk genereren van zulke aanbevelingen, vanwege de stabiliteit van de clamp en de mogelijkheid om herhaaldelijk (en onder stabiele concentraties) de effecten van het stabiele alcohol niveau te meten. De alcohol clamp is hierbij superieur aan methoden die momenteel worden toegepast, omdat deze vaak gehinderd worden door zowel hun complexiteit als hun variabiliteit. Wij zien de alcohol clamp als een state-of-the-art techniek, die in de toekomst door de autoriteiten als vereiste zou moeten worden gezien bij het uitvoeren van alcohol interactie studies. Een voorbeeld van het gebruik van de clamp tijdens een interactie studie wordt uitgebreid beschreven in hoofdstuk 9. Dit proefschrift is een uiteenzetting van de toepasbaarheid van de alcohol clamp als research instrument bij alcohol- en geneesmiddelenonderzoek.

REFERENCES

- Hartmann D, Fluckiger A, Ziegler WH, Timm U, Zell M. Experimental model for the Investigation of kinetic and or dynamic interactions between drugs and ethanol in humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1988; 77:299-303.
- O'Connor S, Morzorati S, Christian J, Li TK (1998). Clamping breath alcohol concentration reduces experimental variance: application to the study of acute tolerance to alcohol and alcohol elimination rate. *Alcohol Clin Exp Res.* 22(1):202-10