



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Integrated assessment of neurocognitive, neurophysiological and pain processing in early clinical drug development

Amerongen, G. van

Citation

Amerongen, G. van. (2020, October 20). *Integrated assessment of neurocognitive, neurophysiological and pain processing in early clinical drug development*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137008>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/137008>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137008> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Amerongen, G. van

Title: Integrated assessment of neurocognitive, neurophysiological and pain processing in early clinical drug development

Issue date: 2020-10-20

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het klinisch onderzoek naar nieuwe therapieën voor de behandeling van (chronische) pijn beweegt zich in twee richtingen. Enerzijds worden er volledig nieuwe moleculen ontwikkeld, ofwel door het optimaliseren van reeds bestaande farmaceutische concepten dan wel door het ontwikkelen van compleet nieuwe 'First-in-Class' geneesmiddelen. Anderzijds kunnen bestaande farmaceutische stoffen een bestemming krijgen voor een nieuwe indicatie. Bekende voorbeelden hiervan zijn het antihypertensivum clonidine, het anticonvulsivum pregabaline, en het tricyclische antidepressivum amitriptyline, die tegenwoordig een belangrijke plek innemen in de klinische praktijk van pijnbestrijding. Dat de meeste ontwikkelingen plaatsvinden in de tweede categorie illustreert de immense uitdagingen waar men voor staat in het ontwikkelen van een nieuw type geneesmiddel.

Nociceptie versus pijn

Pijnsensatie heeft een duidelijke fysiologische functie als waarschuwingssysteem voor (potentiele) fysieke schade. Aangezien de dreiging van schade mogelijk directe actie noodzakelijk maakt, is de sensatie van pijn onlosmakelijk verbonden met mentale processen zoals cognitie en affect. De pijncascade wordt geïnitieerd vanuit het nociceptieve systeem. Nociceptie bestaat uit vier processen. Een pijnprikkel wordt door een nociceptor omgezet in een actiepotentiaal zodra de prikkel drempel is bereikt (*transductie*). Vervolgens wordt het signaal overgedragen via specifieke nociceptoren (A δ zenuwvezels of C-zenuwvezels) van het perifere zenuwstelsel via het ruggenmerg naar de hersenen (*transmissie*). De zenuwbanen lopen uit naar specifieke gebieden in de hersenen die betrokken zijn bij ofwel het versterken dan wel het verzwakken van het signaal (*modulatie*): de hersenstam, het periaqueductaal grijs (PAG), de thalamus, maar ook de amygdala, hypothalamus en de cortex cingularis anterior. De totaliteit van het sensorisch-discriminatieve en het cognitief-affectieve signaal resulteert in de ervaring van pijn (*perceptie*). De overdracht, regulatie en modulatie van het oorspronkelijke nociceptieve signaal tot aan de daadwerkelijke perceptie vindt plaats in een cascade waarin verscheidene fysiologische (neurotransmitter)systemen zijn betrokken op alle betreffende niveaus. Pijnperceptie is de subjectieve ervaring van het gewaarworden van een signaal vanuit het nociceptieve systeem. Deze perceptie is niet alleen het resultaat van diverse fysieke en mentale factoren, maar staat ook onder invloed van externe factoren waaronder cultuur, opvoeding en situatie.

Het ontwikkelen van behandeling gericht op pijnperceptie

Om de perceptie van chronische pijn te behandelen is het cruciaal om het zenuwstelsel in zijn totaliteit te benaderen. Daarom richten de meest effectieve farmacologische therapieën zich niet op zeer specifieke receptoren, maar op het moduleren van pijnperceptie op verschillende niveaus in de pijncascade. Centrale pijnmodulatie is het thema van deze thesis, waarin twee zeer wijdverspreide neurotransmittersystemen

en farmacologische aangrijpingspunten in het centrale zenuwstelsel centraal staan. Het GABA-erge systeem en het endocannabinoïde systeem spelen niet alleen een rol in pijnperceptie, maar zijn ook betrokken bij diverse andere functies van het centrale zenuwstelsel. Om deze reden is een geïntegreerde benadering van complementaire biomarkers noodzakelijk om inzicht te krijgen in het werkingsmechanisme van een geneesmiddel dat aangrijpt op een van deze wijdverspreide neurotransmittersystemen.

Het gebruik van farmacodynamische biomarkers in geneesmiddelenontwikkeling

In het veranderende landschap van geneesmiddelenontwikkeling op het gebied van pijn, lijkt het 'blockbuster' model, waarbij *one size fits all* geneesmiddelen voor grote groepen patiënten worden ontwikkeld, op zijn einde te lopen. Er ligt een sterkere nadruk op het identificeren van subpopulaties van patiënten die ofwel meer kans hebben om goed te reageren op de behandeling, of juist een groter risico lopen op het ontwikkelen van bijwerkingen. In principe zou dit moeten leiden tot een effectiever ontwikkeltraject, met een kleiner risico op falen ten gevolge van gebrekkige werkzaamheid of onaanvaardbare nevenwerkingen. Een elementair onderdeel van effectieve geneesmiddelenontwikkeling, is het verkrijgen van meer kennis van het complete werkingsmechanisme van een nieuwe stof en van de invloed op fysiologie en pathofysiologie, in iedere stap van de ontwikkeling. Dit vergt een investering, maar zal uiteindelijk leiden tot efficiëntere geneesmiddelenontwikkeling en effectievere geneesmiddelen.

Om mechanistische kennis te genereren vanaf de vroege fase van het klinisch onderzoek, spelen biomarkers een cruciale rol. Een biomarker wordt gedefinieerd als een meetbare indicator van een normaal biologisch proces, een pathogeen proces of een farmacologische respons op een therapeutische interventie.

Aangezien chronische pijn vaak leidt tot wijdverspreide verstoringen binnen de pijncascade, is het waarschijnlijk dat de meest effectieve nieuwe geneesmiddelen zich zullen richten op receptoren binnen het perifere en centrale zenuwstelsel. In de ontwikkeling van dergelijke geneesmiddelen, is het geïntegreerd meten van zowel de analgetische effecten, als de effecten op het centrale zenuwstelsel van grote waarde om inzicht te krijgen in het profiel van gewenste en ongewenste farmacologische effecten. Met dit als doel heeft het Centre for Human Drug Research (CHDR) twee testbatterijen ontwikkeld, de PainCart en de NeuroCart.

Multimodale biomarker voor pijn: PainCart

In het licht van het bovenstaande kan de multimodale testbatterij van opgeroepen pijnprikkels, de PainCart, een belangrijke rol spelen in vroege fase klinisch onderzoek. Deze kan worden toegepast in zowel gezonde vrijwilligers als in specifieke patiëntenpopulaties. Ondanks dat de klinische presentatie van chronische pijn in geen enkele model kan worden nagebootst, kan de testbatterij van opgeroepen

pijnprikkels waardevolle informatie verschaffen over het werkingsmechanisme en de aangrijpingspunten van een geneesmiddel. Wanneer dit instrument wordt toegepast in een data-intensief Fase I of II onderzoek, in combinatie met frequente bepalingen van farmacokinetiek en veiligheid, is het mogelijk mechanistische kennis te vergaren op het gebied van humane farmacologie van een nieuw geneesmiddel. De waarde van de toepassing van dit instrument ligt in de handen van de onderzoeker en/of opdrachtgever van het onderzoek. Waar de beperkte overeenkomsten tussen chronische pijn, met zeer heterogene oorzaken en pathofysiologie, en het oproepen van pijnprikkels in gezonde vrijwilligers een tekortkoming lijkt, is dit eigenlijk een pluspunt. Enkele voordelen van het laatste zijn: een homogene populatie, gestandaardiseerde stimuli, gecontroleerde intensiteit en duur van de stimuli en de kwantitatieve uitkomsten die vergeleken kunnen worden over tijd en tussen proefpersonen. (Arendt-Nielsen, 2007) Daarom is dit instrument uitermate geschikt voor het kwantificeren van specifieke elementen van een systeem dat verstoord raakt wanneer er sprake is van pijn.

De PainCart is een multimodale biomarker, die bestaat uit verschillende complementaire pijntaken, die individueel uitgebreid zijn beschreven in eerder klinisch onderzoek. (Okkerse, 2018). Oorspronkelijk bestond de PainCart uit vier taken die ieder een verschillende modaliteit van pijn vertegenwoordigen: koudepijn, drukpijn, elektrische pijn en hittepijn. De PainCart bevatte echter geen pijntaak om hyperalgesie te kwantificeren, een kenmerkend symptoom van inflammatoire pijn en neuropathische pijn. Daarom beschrijft **hoofdstuk 2** van dit proefschrift een literatuurstudie naar de farmacologische sensitiviteit van hyperalgesi modellen in gezonde vrijwilligers. Hierin zijn drie modellen geselecteerd op basis van frequentie van gebruik en toepasbaarheid. Alhoewel het capsaïcine model beschreven wordt als een model voor neuropathische pijn, lijkt het niet gevoelig voor behandeling met geneesmiddelen uit de klasse die worden voorgeschreven in de behandeling van neuropathische pijn (tricyclische antidepressiva, calciumkanaal $\alpha 2$ - δ liganden). Het UVB model voor inflammatoire pijn liet een sterke farmacologische sensitiviteit voor behandeling met NSAID's zien. Dit pleit voor een onderscheid tussen neuropathische hyperalgesie, die in de klinische praktijk nauwelijks op NSAID's reageert, en hyperalgesie bij ontstekingen die hiermee wel goed behandeld kunnen worden. Op basis van deze literatuurstudie is de PainCart uitgebreid met een modaliteit voor ontstekingspijn, het UVB model.

Wanneer de PainCart wordt toegepast in een klinisch onderzoek, worden de taken na elkaar uitgevoerd binnen een meetronde. Voorafgaande aan de toediening van een behandeling (actief of placebo) wordt een meetronde uitgevoerd, die wordt herhaald na de toediening op tijdstippen afhankelijk van het verwachte farmacokinetische profiel. Om de power ten gevolge van inter-individuele variabiliteit te vergroten, wordt zo mogelijk een crossover onderzoeksopzet toegepast. Daarnaast wordt variabiliteit als gevolg van de affectieve componenten van pijnperceptie geminimaliseerd door middel van een gestandaardiseerd protocol waarin de proefpersonen zelf verantwoordelijk zijn voor het opstarten en afbreken van de taak. Tevens heeft iedere pijntaak een maximale veiligheidsgrens waardoor er geen risico is op weefselschade.

Multimodale biomarker voor het functioneren van het centrale zenuwstelsel: NeuroCart

Analoog aan de PainCart wordt in dit proefschrift gebruik gemaakt van de NeuroCart, een multimodale cognitieve en neurofysiologische testbatterij. Deze testbatterij bevat diverse taken die uitgebreid zijn toegepast om specifieke, tijd- en dosisafhankelijke effecten van geneesmiddelen te kwantificeren. De volgende functionele domeinen worden gemeten met de NeuroCart: hand-oogcoördinatie, alertheid, geheugen, subjectieve effecten, stemming en neurobiologische hersenactiviteit (elektroencefalografie). In deze thesis zijn de taken beperkt tot degene die in het verleden zijn aangetoond sensitief te zijn voor de effecten van de twee geneesmiddelen die centraal staan in de thesis: cannabinoïden en $\alpha 2/\alpha 3$ subtype selectieve GABA_A receptor modulatoren.

In deze thesis zijn de beide testbatterijen gebruikt als biomarkers om de farmacodynamische effecten in relatie tot de farmacokinetiek en veiligheidsmetingen, te beschrijven van potentieel nieuwe en bekende analgetica. De nadruk ligt hierbij op twee omvangrijke neurotransmittersystemen, het endocannabinoïde systeem en het GABA-erge systeem. Beide systemen zijn betrokken bij een scala aan fysiologische functies, met receptoren verspreid over het gehele centrale en perifere zenuwstelsel. De uitdaging ligt in het ontwikkelen van therapieën die aangrijpen op dit systeem, dat bij chronische pijn mogelijk verstoord is als gevolg van pathologie, en de balans binnen het systeem herstellen. Doordat deze beide systeem zo wijdverspreid zijn binnen het zenuwstelsel is er niet alleen een kans dat de behandeling pijn vermindert, maar ook een risico op bijwerkingen. Om deze reden is het van grote waarde om binnen geneesmiddelenontwikkeling op dit gebied gebruik te maken van een gecombineerde benadering, waarbij zowel de farmacodynamische effecten op de pijn als op andere centraal zenuwstelsel functies, worden geïntegreerd.

Centrale modulatie van pijn: het endocannabinoïde systeem

De twee belangrijkste cannabinoïd (CB) receptoren zijn CB1 en CB2. De focus in dit proefschrift ligt op de CB1 receptor die zich bevindt in het gehele zenuwstelsel. CB1 receptoren worden gevonden in verschillende hersenstructuren waaronder de cortex, basale ganglia, hippocampi, cerebellum, thalamus, amygdala, PAG en medulla oblongata. Daarnaast worden de CB1 receptoren ook gevonden in het ruggenmerg, voornamelijk in de interneuronen van de dorsale hoorn. Bovendien zijn CB1 receptoren in het perifere zenuwstelsel betrokken bij signaaloverdracht van onder andere nociceptieve zenuwen. Als gevolg van deze verspreiding van receptoren over het gehele zenuwstelsel, is het endocannabinoïde-systeem betrokken bij de regulatie van zeer uiteenlopende fysiologische processen, van geheugen tot slaap en van gastro-intestinale motiliteit tot pijnperceptie.

In **hoofdstuk 3** wordt een onderzoek beschreven naar een nieuwe orale formulering van $\Delta 9$ -THC, een exogene ligand van de CB1 receptor. Hierin werden 24 patiënten

met (primaire of secundaire) progressieve Multiple Sclerosis (MS) met spasticiteit en pijn placebo-gecontroleerd behandeld gedurende een periode van 4 weken. De werkzaamheid en secundaire effecten werden uitgedrukt in zowel objectieve (o.a. elektrofysiologische) als subjectieve uitkomstmaten (alertheid, stemming). Om tot een geschikte dosis te komen, werd de behandelfase voorafgegaan door een 'challenge fase', waarin een individuele effectieve en tolereerbare dosis werd geselecteerd.

De objectieve uitkomstmaten lieten tijdens de behandelfase geen significant effect zien. Subjectieve spasticiteit daarentegen liet een verbetering zien, die statistisch significant verschillend was van placebo na twee weken behandeling. Pijnscores verbeterden eveneens en lieten een statistisch significante verbetering zien na 2 en 4 weken behandeling.

Het farmacokinetische model toonde aan dat er sprake was van een meer variabel profiel ten opzichte van eerder onderzoek dat werd uitgevoerd in gezonde vrijwilligers. De geobserveerde variabiliteit heeft mogelijk geleid tot meer variabiliteit in de farmacodynamische respons.

Dezelfde orale formulering van $\Delta 9$ -THC werd onderzocht in **hoofdstuk 4**, ditmaal in gezonde vrijwilligers, gebruikmakend van de PainCart. Dit onderzoek werd uitgevoerd in het kader van de eerder uitgevoerde farmacologische validatie van de PainCart. Het doel was het in kaart brengen van het analgetische profiel van een klassiek analgeticum (paracetamol) en een centrale modulator van pijn ($\Delta 9$ -THC) in vergelijking met een negatieve controle in de vorm van een sedativum (promethazine). Dit onderzoek werd placebo-gecontroleerd uitgevoerd in 24 proefpersonen gebruikmakend van een cross-over onderzoeksopzet.

Ogenschijnlijk tegen de verwachting in, liet paracetamol geen significant analgetisch effect zien op de pijntaken van de PainCart. Behandeling met $\Delta 9$ -THC vertoonde eveneens geen acuut analgetisch effect en er leek zelfs sprake van hyperalgesie op twee van de vijf pijnmodaliteiten, elektrische pijn en drukpijn. Na de behandeling met promethazine werd eveneens een toename in pijnsensitiviteit geconstateerd: gevoeligheid voor koudepijn, drukpijn en inflammatoire pijn nam toe. Naast de PainCart, werden ook enkele taken van de NeuroCart uitgevoerd, alwaar behandeling met $\Delta 9$ -THC en promethazine duidelijke subjectieve effecten lieten zien op alertheid en veranderde waarneming.

Dit onderzoek toonde opnieuw aan hoe complex het werkingsmechanisme van paracetamol is en dat het nog steeds niet volledig is ontrafeld, ondanks dat het behoort tot de meest gebruikte analgetica wereldwijd. Tevens toonde het onderzoek aan dat $\Delta 9$ -THC geen acuut effect heeft op pijndrempels van nociceptieve pijndrempels, ofschoon het in verschillende situaties een analgetisch effect kan bewerkstelligen. In combinatie met de bevindingen uit **Hoofdstuk 3** onderschrijft dit onderzoek de notie dat herhaaldelijk toedienen van $\Delta 9$ -THC leidt tot een geleidelijk farmacodynamisch effect dat de perceptie van pijn of spasticiteit behandelt, en niet een acuut effect bewerkstelligt op nociceptie of elektrofysiologisch meetbare uitkomstmaten. Bovendien toonde dit onderzoek de specificiteit van de PainCart aan op het gebied van

analgetische interventie, aangezien pijndrempels niet verhoogd werden door sedatie zoals geïnduceerd door promethazine.

Centrale modulatie van pijn: het GABA systeem

Gamma-aminoboterzuur (GABA) is de voornaamste remmende neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel. Er zijn twee types GABA receptoren, en de focus in dit proefschrift ligt op het type GABA_A. Dit zijn pentamerische ionotrope receptoren, waarvan de meer dan 20 subtypes zijn opgebouwd uit verschillende combinaties van de subeenheden $\alpha 1$ - δ , $\beta 1$ - $\gamma 1$ - $\gamma 3$, δ , ϵ , σ . Er is sprake van een grote heterogeniteit in functie van de diverse subtypes, wat gereflekt wordt in de distributie van de verschillende subtypes over diverse anatomische locaties binnen het centrale zenuwstelsel. Hierdoor zijn de verschillende subtypes geassocieerd met verschillende specifieke neurofysiologische functies. Het $\alpha 1$ subtype bijvoorbeeld, is geassocieerd met sedatie en amnesie, waar de subtypes $\alpha 2$ en $\alpha 3$ in grotere mate betrokken zijn bij anxiolyse en de modulatie van pijn, en het $\alpha 5$ subtype bij geheugenfuncties.

Hier volgt de beschrijving van twee humane onderzoeken waarin voor het eerst de beide biomarkers, NeuroCart en PainCart, werden geïntegreerd om het farmacodynamische effect van een centraal werkend geneesmiddel te beschrijven. Dit betreft PF-06372865, een nieuwe partiële GABA_A $\alpha 2/\alpha 3/\alpha 5$ subtype-selectieve positieve allosterische modulator die wordt ontwikkeld voor verschillende indicaties, waaronder angststoornissen, neuropathische pijn en epilepsie. In **Hoofdstuk 5** wordt een tweedelig First-in-Human onderzoek in gezonde vrijwilligers beschreven, dat werd uitgevoerd in een partiële cross-over onderzoeksopzet. Het doel van het eerste deel was het bestuderen van een groot bereik aan doseringen, om inzicht te krijgen in de veiligheid, de farmacodynamiek (PD) en farmacokinetiek (PK). Op basis hiervan werden twee doseringen geselecteerd (15 en 65 mg) voor een directe vergelijking met de non-selectieve positieve allosterische modulator van de GABA_A receptor, lorazepam (2mg), in het tweede deel van het onderzoek. De vergelijking met zowel placebo als lorazepam (2 mg), als de combinatie van PF-06372865 met lorazepam, toonde een differentieel profiel per receptor subtype van competitieve en non-competitieve receptorinteractie, zonder synergie. Afhankelijk van het functionele domein, werden er additieve of infra-additieve farmacodynamische effecten gevonden, in lijn met de voorspelde functionele selectiviteit voor de $\alpha 2/\alpha 3/\alpha 5$ subtypes. Zo werd er een additief effect gevonden op die taken die activiteit op $\alpha 2/\alpha 3$ receptor subtypes vertegenwoordigen. Daarnaast werd het effect van lorazepam (2mg) uitgedoofd op taken die GABA_A $\alpha 1$ receptor subtypes vertegenwoordigen, mogelijk doordat PF-06372865 werkt als een antagonist ten opzichte van het PD effect van lorazepam, als gevolg van lage intrinsieke activiteit voor het GABA_A $\alpha 1$ receptor subtype. De bevindingen over de wisselwerking tussen intrinsieke activiteit en receptoraffiniteit illustreren niet alleen de receptorfarmacologie van PF-06372865, maar ook die van GABA_A $\alpha 2/\alpha 3/\alpha 5$ subtype-selectieve positieve allosterische modulators in het algemeen.

Gebaseerd op bovenstaande uitvoerige farmacologische karakterisering, werden twee doseringen geselecteerd om het analgetische effectprofiel van PF-06372865 in kaart te brengen. **Hoofdstuk 6** beschrijft een dubbelblind, placebo-gecontroleerd, cross-over onderzoek in gezonde vrijwilligers naar de effecten van twee enkelvoudige doseringen (15 mg en 65 mg) van PF-06372865, in vergelijking met pregabaline (300 mg) als positieve controle. Farmacodynamische metingen werden uitgevoerd met de biomarker testbatterij van opgewekte pijnprikkels, de PainCart, en PK werd bepaald. De behandeling met PF-06372865 resulteerde in een analgetisch effect, waarbij een dosering van 65 mg een statistisch significant effect vertoonde op de taak voor koudepijn, en beide doseringen op de taak voor drukpijn. Behandeling met pregabaline produceerde eveneens een analgetisch effect op de taken voor koudepijn en drukpijn. Vanuit een mechanistisch perspectief is het lastig om de bevindingen op de pijntaken van dit onderzoek te vertalen naar een neuropathische pijnpatiënt. Het onderzoek illustreert echter eenduidig dat PF-06372865 het vermogen bezit om analgesie te induceren, in doseringen die geen ernstige sedatie of andere bijzondere bijwerkingen veroorzaken.

DISCUSSIE EN CONCLUSIES

De sensatie van pijn is een complex en veelzijdig proces waarbij verschillende centrale en perifere neurotransmittersystemen betrokken zijn. Deze thesis beschrijft de vroege klinische ontwikkeling van twee analgetica die werken op respectievelijk de endocannabinoïde CB1 receptoren en $\alpha 2/\alpha 3/\alpha 5$ subtypes van GABA_A. Voor beide zijn de neurofysiologische en analgetische effecten profielen in kaart gebracht om inzicht te bieden in de complexe wisselwerking tussen CNS damping, acute nociceptie en de ervaring van pijn. De integratie van deze bevindingen helpt bij het bepalen van de therapeutische index, mogelijke bijwerkingen en mogelijke indicatiegebieden voor toekomstige klinische onderzoeken.

Op het eerst gezicht lijkt de vertaling van de resultaten van de onderzoeken gebruikmakend van de PainCart niet ondubbelzinnig. De schijnbaar incongruente bevindingen illustreren echter exact op welke manier de biomarker testbatterij moet worden toegepast en geïnterpreteerd. Zoals al eerder beschreven: de vertaling van opgewekte pijnprikkels in gezonde vrijwilligers naar specifieke patiëntenpopulaties is niet eenvoudig of eenduidig. Bevindingen kunnen niet direct worden geëxtrapoleerd, maar dienen te worden geplaatst in de juiste context, met inachtneming van de waarde en de beperkingen van nociceptieve tests. Voor geneesmiddelen die werkzaam zijn in het centrale zenuwstelsel zijn twee aspecten hierin van belang: de complexiteit van pijn en mogelijke interacties met andere neurofysiologische functies.

De voordelen van het gebruik van biomarkers voor pijn om mechanistische kennis te vergaren ten opzichte van onderzoek in patiënten zijn uiteenlopend: gestandaardiseerde eindpunten, minder variabiliteit in pijn en daardoor meer statistische power, meer

robuust, betrouwbaar herhaaldelijk te meten, minder bias als gevolg van de affectieve componenten van de pijncascade en de mogelijkheid om specifieke elementen van het nociceptieve systeem te bestuderen. Daarnaast is in het verleden aangetoond dat de pijntestbatterij sensitief is om reductie van pijnperceptie te detecteren, door analgetica die niet bekend staan als directe nociceptieve pijnstillers, zoals pregabaline of imipramine. Het huidige proefschrift heeft bovendien aangetoond dat deze testbatterij geen analgetische effecten toont van pure sedativa, zoals promethazine.

Vanzelfsprekend zijn er ook beperkingen aan het gebruik van humane pijnmodellen. Allereerst lijkt het veelvormige klinisch beeld van neuropathische pijn niet na te bootsen in een gezonde vrijwilliger. Vanuit ethisch perspectief is het evident dat het opwekken van chronische pijn niet mogelijk is. Daarnaast creëert streng gecontroleerd onderzoek in een zeer homogene populatie mogelijk een hogere sensitiviteit, waardoor subtiele signalen kunnen worden gedetecteerd, die niet waarneembaar zijn in een patiëntenpopulatie. Anderzijds kunnen potentiële farmacodynamische effecten gemist worden, doordat de pathofysiologie samenhangt met dysregulatie in het systeem. Hierdoor reageert het gezonde zenuwstelsel niet op dezelfde wijze op farmacologische interventie. Mogelijk kunnen aanvullende biomarkers dan een rol spelen om inzicht te verschaffen in de farmacodynamiek van een geneesmiddel.

Wanneer de metingen van de multimodale biomarker voor pijn worden geïntegreerd met de karakterisering van neurocognitieve en neurofysiologische effecten, ontstaat een completer beeld van de farmacodynamiek van een pijngeneesmiddel. Dit inzicht in de humane farmacologie vormt het stuk van de puzzel dat nodig is om de andere stukken, zoals farmacokinetiek, veiligheid en preklinisch onderzoek, met elkaar te verbinden.

