



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Characterization and re-evaluation of experimental pain models in healthy subjects

Siebenga, P.S.

Citation

Siebenga, P. S. (2020, March 4). *Characterization and re-evaluation of experimental pain models in healthy subjects*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/86021>

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/1887/86021>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/86021> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Siebenga, P.S.

Title: Characterization and re-evaluation of experimental pain models in healthy subjects

Issue Date: 2020-03-04

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Pijnbestrijding is een van de grootste uitdagingen voor de moderne geneeskunde. De International Association for the Study of Pain (IASP) heeft geschat dat de prevalentie van chronische pijn kan oplopen tot 35%. Dit betekent dat 1 op de 3 mensen last heeft van chronische pijn op een bepaald moment in hun leven, en deze aantallen nemen eerder toe dan af. Potente analgetica zoals opioïden hebben serieuze bijwerkingen en chronische behandeling met opioïden kan leiden tot tolerantie en verslaving. Er blijft een grote medische vraag naar nieuwe, verbeterde behandelingen van chronische pijn. De ontwikkeling van betere en meer specifieke pijnstillende geneesmiddelen blijft daarom essentieel.

Met een toenemende vraag om farmacodynamische effecten van nieuwe middelen zo vroeg mogelijk aan te tonen, is het belang van de nociceptieve modellen in gezonde proefpersonen nu groter dan ooit. Nociceptieve modellen zijn modellen waar een pijnlijke stimulus gegeven wordt die vervolgens gekwantificeerd kan worden. Er bestaan verschillende methoden om bij mensen pijn op te wekken, zoals mechanische, thermische, elektrische en chemische stimulatie. Stimuli kunnen worden gegeven op verschillende weefseltypen, bijvoorbeeld huid, spieren of ingewanden. Factoren zoals stimulusintensiteit, frequentie, duur en locatie kunnen worden gestandaardiseerd. Farmacodynamische evaluatie door middel van nociceptieve modellen biedt de mogelijkheid om te meten voor welke modaliteit van pijn een nieuw middel het meest geschikt is (nociceptief, neuropathisch of inflammatoir), en welke andere effecten bijdragen aan de werking ervan (bijv. sedatie, tolerantie). Het biedt daarnaast de mogelijkheid om het dosisbereik te bepalen waarop nieuwe analgetica hun farmacologische effect uitoefenen. Nociceptieve modellen kunnen ook helpen bij de keuze van de doelpopulatie voor vervolgstudies. Het gebruik van nociceptieve modellen bij gezonde vrijwilligers heeft voordelen boven het beoordelen van de effecten van nieuwe geneesmiddelen bij patiënten met pijn; de pijn die veroorzaakt wordt in nociceptieve modellen is voorspelbaar in zijn intensiteit, terwijl klinische pijn van nature fluctueert. Daarnaast kunnen de pijnstillende eigenschappen worden onderzocht zonder de invloed van begeleidende symptomen die vaak worden gezien bij patiënten met pijn, zoals depressiviteit, angst, slaapgebrek, etc. Een nadeel van nociceptieve modellen is dat de pijn stimulus kortdurend is -in tegenstelling tot het chronische karakter van de meeste klinische pijn- en dat het alleen in staat is om een enkel positief somatosensorisch symptoom te induceren. Hierdoor is het wel geschikt is om verschijnselen zoals nociceptieve en inflammatoire pijn, maar, in mindere mate, hyperalgesie en allodynie te onderzoeken. Daarnaast spelen factoren als cognitie, emotie en gedragsmatige reacties op pijn geen rol in een nociceptief model in gezonde proefpersonen. Multimodaal

testen geeft de mogelijkheid om meerdere mechanismen betrokken bij pijn te onderzoeken. Door verschillende pijnmodaliteiten te combineren kan in zekere zin een profiel van een pijngeneesmiddel ontwikkeld worden. Dit pijn profiel weerspiegelt de effecten van een pijnstiller op mechanismen die betrokken zijn bij klinische pijn. Op deze manier kan multimodaal pijnonderzoek helpen bij het bepalen van de geschikte doelpopulatie voor nieuwe pijnstillende middelen op basis van hun profiel van effecten op een verscheidenheid aan pijnmechanismen, afhankelijk van de bijdrage van elk van deze mechanismen aan klinische pijnfenotypes. Hoofdstuk 1 richt zich op de verschillende modellen die worden gebruikt om pijn bij gezonde proefpersonen op te wekken en de methoden om de pijn stimulus te beoordelen. Nociceptieve modellen zijn onderverdeeld in het energiedomein (d.w.z. mechanische, thermische, elektrische en chemische inductie) en zijn verder onderverdeeld in een stimulatiegebied (d.w.z. huid, spieren en ingewanden) dat wordt gestimuleerd.

SECTIE I:

EFFECTIVITEIT VAN VERSCHILLENDE (NIEUWE) ANALGETICA MET BEHULP VAN DE PAINCART

In studies beschreven in hoofdstuk 2-4 werd het analgetische potentieel van een aantal nieuwe analgetische middelen beoordeeld. Dit werd gedaan met behulp van een door het CHDR ontwikkelde multimodale testbatterij die de "PainCart" wordt genoemd. De resultaten van elke studie toonden het analgetische profiel van het in het desbetreffende hoofdstuk onderzochte middel dat verkregen werd door middel van de PainCart. In hoofdstuk 2 werden de analgetische effecten van twee doseer sterktes (15 en 65 mg) van PF-06372865 gepresenteerd, een nieuwe $\alpha 2/\alpha 3/\alpha 5$ subtype selectieve γ -aminoboterzuur ($GABA_A$) partiële agonist. PF-06372865 heeft een hogere selectiviteit voor receptoren die de $\alpha 2, \alpha 3$ of $\alpha 5$ bevatten ten opzichte van de receptoren die een $\alpha 1$ bevatten, waardoor het verwacht kan worden een analgetische werkzaamheid te hebben, maar minder sedatieve bijwerkingen, die vooral veroorzaakt worden door de $\alpha 1$ subunit van de $GABA_A$ receptor. De PainCart vertoonde een verhoging van de pijn tolerantiegrens (PTT) bij de druk stimulatie test in beide doseersterktes en een toename van de PTT van de koude water test bij de hoge doseersterkte. Bovendien werd er geen sedatie waargenomen. We concludeerden dat PF-06372865 analgetische effecten heeft bij doseringen die geen significante sedatie veroorzaken die het klinische gebruik ervan zou beperken. Bovendien bevestigde de huidige studie de rol van de PainCart als een hulpmiddel bij de ontwikkeling van pijnstillers met een nieuw

werkingsmechanisme, voor de behandeling van verschillende pijntoestanden, en om een proof-of-concept (POC) aan te tonen.

In hoofdstuk 3 wordt een fase I-studie beschreven van het nieuwe onderzoeksmiddel PF-06273340, een remmer van de tropomyosine-gerelateerd kinase (Trk) A, B en C receptoren. Zenuwgroefactor (NGF) is een belangrijke mediator van chronische pijn. NGF is een lid van de neurotrofine-familie die signalen afgeeft via tyrosinekinase-receptoren van de Trk-familie, bij voorkeur TrkA. Hiervan is bekend dat het zowel acute als chronische regulatie van pijnsignalering induceert door fosforylatie-afhankelijke regulatie van ionkanalen die betrokken zijn bij pijnoverdracht en bij de opregulatie van pijngerelateerde genen. 20 gezonde vrijwilligers namen deel aan de studie en kregen vijf middelen toegediend in een cross-over design: PF-06273340 50 mg, PF-06273340 400 mg, pregabaline 300 mg, ibuprofen 600 mg en placebo. De hoge dosis PF-06273340 liet een verhoogde pijn detectiegrens (PDT) zien voor het ultraviolet B (UVB) model. De lage dosis liet geen duidelijke pijnstilling zien, wat suggereert dat de PainCart in staat is te detecteren bij welke dosis een nieuwe stof analgetische effecten begint te hebben. PF-06273340 vertoonde een vergelijkbaar analgetisch profiel vergeleken met ibuprofen, een niet-steroïde ontstekingsremmer (NSAID). Het analgetische effect van de hoge dosis en het profiel van effecten op de PainCart is in overeenstemming met het verwachte werkingsmechanisme van dit molecuul. NGF wordt opgereguleerd in experimentele modellen van ontsteking, waaronder bij het UVB model.^{1,2} Deze studie demonstreerde voor het eerst de pijnstillende effecten van een pan-Trk-remmer bij de mens.

Hoofdstuk 4 beschrijft een studie waar de analgetische potentie van een krachtige selectieve Na_v1.7 natriumkanalblokker, PF-05089771, werd onderzocht. Natriumkanalblockers worden al langere tijd gebruikt voor de behandeling van pijn, maar dit wordt beperkt door het gebrek aan selectiviteit voor verschillende natriumkanalsubtypen die kunnen leiden tot centraal zenuwstelsel (CZS) en cardiovasculaire bijwerkingen. Als zodanig is er speciale belangstelling voor het Na_v1.7-subtype, dat voornamelijk tot uitdrukking komt in nociceptieve en sympathische neuronen. Toediening van PF-05089771 leidde niet tot significant andere effecten op de pijn detectie of pijn tolerantie drempels dan placebo toediening. Negatieve resultaten werden ook gevonden in de PoC-studie bij patiënten met diabetische pijnlijke neuropathie waarin een bescheiden, niet-statistisch significante, pijnverlichting werd waargenomen.³ Mogelijke redenen voor deze bescheiden pijnreductie werden besproken, zoals de doseersterkte, het onvermogen om ook in het CZS te komen, de rol van de perifere zenuwterminal bij het genereren van nociceptie en of selectieve Na_v1.7-blokkering voldoende is.³

SECTIE II:

VALIDATIE EN VERBETERING VAN NOCICEPTIEVE MODELLEN

Hoofdstukken 5-8 van dit proefschrift richten zich op de validatie of verbetering van nociceptieve modellen. In hoofdstuk 5 wordt de PainCart gevalideerd door de reproduceerbaarheid te evalueren. Hoewel reproduceerbaarheid als essentieel wordt beschouwd voor elke methode die wordt gebruikt in wetenschappelijk onderzoek, wordt deze slechts zelden onderzocht. Er is ook opvallend weinig gepubliceerd over de reproduceerbaarheid van nociceptieve modellen. In dit hoofdstuk onderzochten we de reproduceerbaarheid van de PainCart door de pijnstillende effecten van pregabaline en ibuprofen te meten in vier al eerder uitgevoerde onderzoeken op het CHDR. In totaal namen 81 gezonde proefpersonen deel aan de vier onderzoeken. De variabiliteit tussen alle nociceptieve modellen liep uiteen van 2,2% tot 30,6%, wat als gering beschouwd kan worden. De vier onderzoeken met een vergelijkbaar ontwerp toonden reproduceerbaarheid met betrekking tot de opgenomen nociceptieve modellen. De relatief hoge consistentie en reproduceerbaarheid van twee analgetica, bij doseringen waarvan bekend is dat ze effectief zijn bij het behandelen van klinische pijn, ondersteunen de validiteit van het gebruik van de PainCart om de analgetische activiteit te onderzoeken en de actieve dosering van vermoedelijke analgetische middelen in vroege klinische ontwikkeling te bepalen.

Hoofdstuk 6 richt zich op de validatie van de PainCart door bestaande geneesmiddelen met verschillende farmacologische werkingsmechanismen te onderzoeken. Het doel was om de analgetische effecten van klassieke (paracetamol) en niet-klassieke analgetica ($\Delta 9$ -THC) te onderzoeken in vergelijking met een negatieve controle met een sederende werking (promethazine). Paracetamol vertoonde geen significante vermindering van pijnsensatie of op subjectief cognitief functioneren in vergelijking met placebo. Promethazine induceerde een statistisch significante vermindering van PTT voor de koude water test en de druk stimulatie test. Bovendien werd een verminderde subjectieve alertheid waargenomen. $\Delta 9$ -THC vertoonde een statistisch significante afname in PTT voor elektrische stimulatie test en de druk stimulatie test. $\Delta 9$ -THC toonde ook subjectieve effecten, waaronder veranderingen in alertheid en kalmte. Deze studie vond geen effect op pijndrempels of zelfs een verminderde pijntolerantie als gevolg van $\Delta 9$ -THC en promethazine, met behulp van de PainCart. Pijndrempels na toediening van paracetamol werden niet significant beïnvloed, wat mogelijk te wijten was aan onvoldoende statistische kracht. Wij hebben aangetoond dat het onwaarschijnlijk is dat sedatie op zichzelf pijndrempels kan verhogen. Dit is van

belang bij de interpretatie van de resultaten van onderzoeken met nieuwe pijn geneesmiddelen die als bijwerkingen tot sedatie leiden.

Een evaluatie en verbetering van het UVB model werd in hoofdstuk 7 gepresenteerd. Het UVB model is een model voor inflammatoire pijn waarbij de huid met UVB bestraald wordt om een tijdelijke overgevoeligheid voor warmte te induceren. Het UVB model werd in zes verschillende studies op het CHDR gebruikt om farmacodynamische effecten te meten van potentiële analgetica. Het mag echter geen weefselschade veroorzaken of schadelijke bijwerkingen op de lange termijn hebben. De huidige studie werd opgezet nadat meerdere proefpersonen over postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH) rapporteerden die langer duurde dan verwacht. PIH is een donkere verkleuring op de huid door een eerdere ontsteking of beschadiging van de huid, in dit geval de UVB bestraling. In het eerste deel van de studie werden alle 142 proefpersonen die eerder waren blootgesteld aan de UVB bestraling uitgenodigd voor een klinische evaluatie van PIH. In totaal reageerden 78 van de 142 proefpersonen. De prevalentie van PIH onder de proefpersonen die reageerden was 53,8%. In het tweede deel van het onderzoek werden 18 gezonde proefpersonen blootgesteld aan een (relatief) lagere dosering UVB bestraling en werd de PDT voor het hitte pijn model en de PIH geëvalueerd. We vonden een significant en stabiel verschil in PDT tussen de huid blootgesteld aan UVB en de controlehuid met een gemiddeld verschil in PDT van -2,6 °C tot -4,5 °C. Daarnaast zagen we een lagere prevalentie van PIH in deze groep. De prevalentie 6 maanden na de bestraling was 27,8%. Hieruit konden we concluderen dat het oorspronkelijke UVB model geassocieerd is met een relatief hoge prevalentie van langdurige PIH. Een lagere dosering van de UVB bestraling daarentegen produceert een stabiele hyperalgesie en heeft een lager risico op PIH.

Er wordt continu onderzoek gedaan om nociceptieve modellen te verbeteren, bijvoorbeeld door simulatie van klinische pijnsymptomen, zoals hyperalgesie. Een veel gebruikt hyperalgesie model is het capsaïcine model, waarbij applicatie van het extract van de rode chilipeper een tijdelijke hyperalgesie induceert, resulterend in een lagere pijn drempel voor warmte en een tijdelijke mechanische allodynie. Een studie die als doel had om dit hyperalgesie model te standaardiseren wordt gepresenteerd in hoofdstuk 8. Capsaïcine is een zeer selectieve agonist voor de transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). TRPV1-kanalen zijn transducers van mechanische en chemische stimuli. Thermische primaire en secundaire hyperalgesie, na toepassing van capsaïcine, kunnen worden geëvalueerd door het gebruik van laser-evoked potentials (LEP) gemeten met behulp van elektro-encefalografie (EEG). Gecombineerde LEP en EEG-registratie kan de

pijn prikkel op een meer objectieve manier kwantificeren. Dit was een tweedelig onderzoek. Deel A was een validatiestudie van het capsaïcine model. Deel B was een dubbelblind, enkelvoudige dosis, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, 3-weg cross-over studie. De laatste studie was opgezet om aan te tonen dat het capsaïcine model geïncorporeerd in de PainCart ook geschikt was voor het kwantificeren van farmacodynamische effecten van pijngeneesmiddelen duloxetine en tramadol. Van zowel tramadol als duloxetine is bekend dat ze effectief zijn bij de behandeling van neuropathische pijn en deze middelen worden in de kliniek ook voor deze indicatie gebruikt als respectievelijk eerstelijns en tweedelijns behandeling. In totaal werden 20 gezonde mannelijke proefpersonen in Deel A opgenomen en 18 gezonde mannelijke proefpersonen in Deel B., Applicatie van de capsaïcine 1% crème leidde tot een stabiele warmte allodynie in het gebied waar capsaïcine crème werd aangebracht (primaire gebied), maar leidde niet tot een stabiele allodynie voor hitte of mechanische stimulatie in het gebied er om heen lag (secundaire gebied). Juist mechanische allodynie in het secundaire gebied wordt beschouwd als een teken van sensitisatie op dorsaal-hoorn niveau, wat ook optreedt bij neuropathische pijn. Het capsaïcine model leek niet te interfereren met de andere nociceptieve modellen in de PainCart, waardoor het gebruikt kan worden in de multimodale testsetting.

In hoofdstuk 9 wordt een eerste poging gedaan om het unieke analgetische profiel van de onderzochte middelen met de PainCart te koppelen aan een somatosensorisch fenotype. Historisch gezien worden patiënten met neuropathische pijn in fase II/III-geneesmiddelenonderzoeken geïdentificeerd op basis van etiologie. Echter vertonen patiënten met eenzelfde etiologie niet noodzakelijkerwijs eenzelfde reactie op analgetica. Vooral bij patiënten met neuropathische pijn wordt een hoge mate van variabiliteit in pijnverlichting waargenomen. Deze hoge interpatiënt variabiliteit zou kunnen komen doordat patiënten met eenzelfde etiologie van de pijn niet per se eenzelfde onderliggende pathofysiologie vertonen. Wat daarvoor pleit is dat verschillende patiënten vaak ieder een unieke set aan positieve, negatieve (bijv. hypesthesie of hypo-algesie) en spontane somatosensorische symptomen (bijv. paresthesie) vertonen. Andersom wordt dit ook waargenomen waarbij een vergelijkbare set aan somatosensorische symptomen en tekenen voorkomen bij patiënten met verschillende etiologieën. Het begint duidelijk te worden dat de klassieke benadering voor het classificeren van pijnpatiënten mogelijk niet toereikend is, maar dat stratificatie op basis van somatosensorische fenotypen de uitkomst van fase II/III-patiëntenonderzoeken kan verbeteren. Deze hypothese wordt ondersteund door de verkregen resultaten in onderzoeken waarbij veelbelovende kandidaat-analgetica geen bevredigende

pijnvermindering hebben opgeleverd bij patiënten met eenzelfde etiologie,⁴⁻⁶ en op basis van andere onderzoeken waar minder variabiliteit in effectiviteit werd geobserveerd wanneer er geselecteerd werd op somatosensorische fenotypes⁷⁻⁹. Onze hypothese is dat een indeling van patiënten met neuropathische pijn op basis van hun symptomen beter aansluit op de onderliggende pathofysiologie en dat de onderliggende pathofysiologie beter aansluit op de farmacologie van pijn-geneesmiddelen. Op een vergelijkbare manier onderzoeken wij met de PainCart de effecten van pijn-geneesmiddelen op verschillende mechanismen die betrokken zijn bij (neuropathische) pijn. Wij veronderstellen dat er in de toekomst op basis van het PainCart profiel van een nieuw pijn-geneesmiddel een voorspelling gedaan kan worden ten aanzien van de fenotypische subgroep van patiënten met neuropathische pijn waarin het middel het beste werkzaam zal zijn.

REFERENCES

- 1 Saadé NE, Nasr IW, Massaad CA, Safieh-Garabedian B, Jabbur SJ, Kanaan SA. Modulation of ultraviolet-induced hyperalgesia and cytokine upregulation by interleukins 10 and 13. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1317-24.
- 2 Weinkauf B, Rukwied R, Quiding H, Dahllund L, Johansson P, Schmelz M. Local gene expression changes after UV-irradiation of human skin. *PLoS One*. 2012;7(6):e39411.
- 3 McDonnell A, Collins S, Ali Z, Iavarone L, Surujbally R, et al. Efficacy of the Na_v1.7 blocker PF-05089771 in a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical study in subjects with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain*. 2018 Aug;159(8):1465-1476.
- 4 Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
- 5 Katz J, Finnerup NB, Dworkin RH. Clinical trial outcome in neuropathic pain: relationship to study characteristics. *Neurology* 2008;70:263-72.
- 6 Vollert J, Maier C, Attal N, Bennett DLH, Bouhassira D, et al. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain*. 2017 Aug;158(8):1446-1455.
- 7 Baron R, Dickenson AH. Neuropathic pain: precise sensory profiling improves treatment and calls for back-translation. *Pain*. 2014 Nov;155(11):2215-7.
- 8 Baron R, Förster M, Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol*. 2012 Nov;11(11):999-1005.
- 9 Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, et al. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008;138:343-53.