



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Beyond relief : biomarkers of the anti-inflammatory effect and dose selection of COX inhibitors in early drug development

Huntjens, D.R.H.

Citation

Huntjens, D. R. H. (2008, November 18). *Beyond relief : biomarkers of the anti-inflammatory effect and dose selection of COX inhibitors in early drug development*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13263>

Version: Corrected 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/1887/13263>

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

Stellingen

Behordende bij het proefschrift

“Beyond relief:

biomarkers of the anti-inflammatory effect and dose selection of COX inhibitors in early drug development”

1. De indruk- en constructvaliditeit van diermodellen is onvoldoende om het pijnstillend effect in de mens te voorspellen. In analogie met René Magritte's pijp kan worden gezegd dat voor diermodellen van pijn geldt: ceci n'est pas une response inflammatoire, ceci n'est pas un modèle.

dit proefschrift

2. Door het enkel en alleen meten van gedrag in pijn modellen wordt er geen rekening gehouden met de verschillen in de farmacologie van de COX-remmers die bepalend zijn voor de respons.

dit proefschrift

3. De selectiviteit van COX-remmers voor COX-2 is niet de enige factor die de mate en de duur van de pijnstilling bepaalt.

dit proefschrift

4. In tegenstelling tot de empirische schaling van de dosis van COX-remmers uit diermodellen, blijkt de parameter IC_{80} *in vitro* in humaan bloed gecorreleerd te worden met de plasma concentratie die klinisch relevante pijnstilling geeft.

dit proefschrift

5. De huidige aanpak voor de ontwikkeling van analgetica is ontoereikend. De ontwikkeling van methoden die een vroege herkenning van effectiviteit mogelijk maken in de mens lijkt de sleutel tot succes. Systeem analyse en modellering zullen daarbij een belangrijke rol spelen.

Adapted from Chizh BA & Hopson AR. Expert reviews in neurotherapeutics, 2007; 7(5): 443-447.

6. De term "personalised medicine" is misleidend omdat het suggereert dat de patient zelf zijn behandeling kan kiezen. Het heeft de voorkeur te spreken van "individualised therapy".

7. "Om de enorme complexiteit van het menselijk gedrag te begrijpen, heeft de onderzoeker twee keuzes. Hij kan de te onderzoeken fenomenen vereenvoudigen en zijn conclusies baseren op het vereenvoudigde model. Of hij kan proberen alle complexiteiten tezamen aan te pakken, hopen op een geïnspireerde oplossing. Iedere aanpak heeft zijn beperkingen, de eerste lijdt aan steriliteit en de tweede aan hopeloosheid."

Philip Kotler

8. Marquardt's beeld over statistici kan worden toegepast voor farmacometrici: zij moeten ondernemers zijn, pro-actief en niet reactief.

Marquant DW. Journal of the American Statistical Association 1987; 82: 1-7.

9. Het netwerk thuis draagt bij aan toegenomen communicatie met de buitenwereld maar een verminderde communicatie binnenshuis.

10. Ter voorbereiding op de digitale toekomst, dient programmeertaal naast Nederlands, Engels, Frans en Duits een verplichte taal op school te worden.

11. Alle goede wetenschappelijke publicaties hebben één ding gemeen: er is verder onderzoek vereist.

12. Thuiswerken zorgt ervoor dat je je werk niet mee naar huis neemt.

Propositions

To the thesis

"Beyond relief:

biomarkers of the anti-inflammatory effect and dose selection of COX inhibitors in early drug development"

1. The face and construct validity of animal models is insufficient to predict pain relief in humans. In an analogy to René Magritte's pipe, it can be said for animal models of pain: ceci n'est pas une response inflammatoire, ceci n'est pas un modèle.

this thesis

2. The sole use of behavioural measures in pain models overlooks the differences in the pharmacology of COX inhibitors that ultimately drive the response.

this thesis

3. The selectivity of COX inhibitors for COX-2 is not the only factor that determines the extent and duration of the analgesic response.

this thesis

4. In contrast to the empirical scaling of the doses of COX inhibitors from animal models, the parameter IC_{80} *in vitro* in humans does correlate with plasma concentrations that produce clinically relevant analgesia.

this thesis

5. The current approach to analgesic development is unsustainable. The development of tools enabling early detection of efficacy in humans seems key to success. Disease systems analysis and modelling will play an important role in such an endeavour.

Adapted from Chizh BA & Hopson AR. Expert reviews in neurotherapeutics, 2007; 7(5): 443-447.

6. The term "personalised medicine" is misleading because it suggests that the patient himself can choose his treatment. It is preferable to speak of "individualised therapy".

7. "In confronting the enormous complexity of human behaviour, the investigator has two choices. He can simplify the phenomena under study and base all of his conclusions on the simplified model. Or he can attempt to grapple with all the complexities simultaneously, hoping for an inspired solution. Each approach has its limitations; the first one suffers from sterility and the second from hopelessness."

Philip Kotler

8. Marquardt's view on statisticians applies to pharmacometricians; they should be entrepreneurs, pro-active and not reactive.

Marquand DW. Journal of the American Statistical Association 1987; 82: 1-7.

9. The availability of a network at home increases the communication with the outside world but leads to reduced communication internally at home.

10. For a better preparation to the digital future, programming languages should become obligatory at school next to Dutch, English, French and German.

11. All good scientific publications have one thing in common: further research is required.

12. Working at home prevents you from bringing your work home.