



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Ecological validity of biomarkers in drug research

Koopmans, I.W.

Citation

Koopmans, I. W. (2025, November 6). *Ecological validity of biomarkers in drug research*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4282537>

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/1887/4282537>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Inleiding en onderzoeksvraag

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen is een langdurig, kostbaar en risicovol proces. Slechts een klein deel van de kandidaatmiddelen die de klinische fase bereiken, komt uiteindelijk op de markt. In vroege klinische studies, doorgaans uitgevoerd in gezonde vrijwilligers, ligt de nadruk op veiligheid, farmacokinetiek en de eerste farmacodynamische signalen. De overgang van deze onderzoeken naar grootschalige registratieonderzoeken verloopt echter vaak moeizaam. Een belangrijke oorzaak hiervoor lijkt te zijn dat de in vroege fasen gebruikte biomarkers onvoldoende aansluiten bij klinisch relevante uitkomstmaten (clinical outcome assessments, COA's) die door registratieautoriteiten worden geaccepteerd. Dit leidt tot een kloof tussen proof-of-concept studies en daadwerkelijke effectiviteit in de klinische praktijk.

Het doel van dit proefschrift is het identificeren en beoordelen van biomarkers met een hoge ecologische validiteit in vroege-fase geneesmiddelenonderzoek. Ecologische validiteit verwijst naar de mate waarin een biomarker aansluit bij het dagelijks functioneren van patiënten en daadwerkelijk voorspellend is voor klinische uitkomsten. Om dit systematisch te evalueren is een raamwerk ontwikkeld: de Ecological Validity of Biomarkers (EVIB). Deze score kent zes niveaus, variërend van puur farmacologisch bewijs (niveau 1) tot gegevens gebaseerd op de dagelijkse praktijk (niveau 6). Met behulp van de EVIB is de ecologische validiteit van verschillende biomarkers onderzocht binnen vier functionele domeinen: rijgedrag, valrisico, spierkracht en pijnbeleving.

Hoofdstuk 2 – Rijgedrag

Een belangrijk veiligheidsaspect bij geneesmiddelen die slaperigheid of motorische vertraging veroorzaken, is de invloed op de rijvaardigheid. Een verminderde rijvaardigheid kan zowel de verkeersveiligheid als de maatschappelijke acceptatie van een geneesmiddel ernstig ondermijnen. Daarom is het cruciaal dergelijke effecten al vroeg in het ontwikkelproces te identificeren.

In dit hoofdstuk werd onderzocht hoe slaaptekort de rijvaardigheid beïnvloedt en in welke mate verschillende meetmethoden dit effect kunnen vastleggen. Drie benaderingen werden vergeleken: een rijtest op de openbare weg, een rijimulator en een batterij van psychomotorische taken. De belangrijkste uitkomstmaat was de standaarddeviatie van laterale positie

(SDLP), een objectieve maat voor slingeren binnen de rijstrook.

De resultaten toonden dat slaaptekort leidde tot een duidelijke verslechtering van rijgedrag, zowel op de weg als in de simulator. Psychomotorische taken, zoals het volgen van een bewegende stip (pursuit tracking), bleken echter slechts beperkt voorspellend voor rijprestaties. Binnen het EVIB-raamwerk werd de openbare-wegtest geclassificeerd op niveau 5 (dicht bij dagelijks functioneren), de simulator op niveau 4–5 afhankelijk van de mate van realisme, en de psychomotortaken op niveau 3 (klinische correlatie zonder directe functionele relevantie).

Deze resultaten illustreren dat tests met een lagere ecologische validiteit waardevol zijn in vroege studies vanwege hun praktische toepasbaarheid, maar dat hogere niveaus noodzakelijk zijn om de klinische relevantie te bevestigen. Een gefaseerde aanpak, waarbij eenvoudige tests in vroege fasen worden gecombineerd met realistischere metingen in latere stadia, is het meest efficiënt.

Hoofdstuk 3 – Valrisico

Vallen is een van de belangrijkste veiligheidsrisico's bij het gebruik van geneesmiddelen, met name bij oudere patiënten. Slaapmiddelen zoals benzodiazepinen verhogen het valrisico aanzienlijk. Het daadwerkelijk meten van het aantal vallen in klinische studies is echter onpraktisch, omdat dit langdurige follow-up en grote cohorten vereist. Daarom is er behoefte aan betrouwbare surrogaatmaten die valrisico vroegtijdig kunnen voorspellen.

In dit hoofdstuk werden drie opties voor deze surrogaatmaat vergeleken: de klassieke maat body sway (het meten van lichaamszwaai tijdens stilstand), de Timed-Up-and-Go test (TUG, een eenvoudige mobiliteitstest), en de Interactive Walkway (IWW), waarin deelnemers dynamische taken zoals obstakelvermijding uitvoeren. In een crossover-studie bij ouderen werden placebo, zolpidem (bekend verhoogd valrisico) en suvorexant (een nieuw middel met mogelijk gunstiger profiel) vergeleken.

De resultaten toonden dat zolpidem leidde tot significante verslechteringen op alle maten, terwijl suvorexant veel minder effecten vertoonde. De IWW bleek het meest gevoelig voor verschillen en bootste bovendien realistisch gedrag na, zoals het ontwijken van obstakels. Binnen de EVIB werd body sway geclassificeerd op niveau 3, de TUG op niveau 4, en de IWW op niveau 4 met potentie tot 5.

Deze studie benadrukt dat traditionele maten zoals body sway te beperkt zijn om valrisico adequaat te voorspellen. Dynamische tests zoals de IWW bieden daarentegen een betrouwbaarder beeld doordat zij meerdere oorzaken van vallen (bijvoorbeeld obstakels of onverwachte situaties) integreren.

Hoofdstuk 4 – Spierkracht

Spierkracht is een belangrijke parameter in veel ziekten en een bekende voorspeller van functioneren. De standaardmethode is het meten van knijpkracht met een handdynamometer. Hoewel deze test eenvoudig en reproduceerbaar is, weerspiegelt zij slechts beperkt hoe spierkracht zich vertaalt naar dagelijkse activiteiten.

In dit hoofdstuk werd de PowerJar onderzocht, een nieuw instrument dat het openen van een potje nabootst en zowel knijp- als draaikracht meet. Dit apparaat werd getest bij gezonde vrijwilligers en patiënten met neuromusculaire aandoeningen. De PowerJar leverde stabiele en betrouwbare metingen, met een sterke correlatie met de dynamometer, maar voegde ook nieuwe informatie toe doordat een alledaagse taak werd nagebootst.

Binnen de EVIB werd de dynamometer geclassificeerd als niveau 3, omdat het een klinisch relevant verband toont zonder directe functionele betekenis. De PowerJar bereikte niveau 4, doordat deze een herkenbare dagelijkse activiteit weerspiegelt en daardoor dicht bij het dagelijks functioneren van patiënten staat.

Deze resultaten laten zien dat relatief kleine innovaties in meetinstrumenten kunnen leiden tot biomarkers die ecologisch meer valide zijn. Daarmee neemt hun voorspellende waarde voor klinische relevantie aanzienlijk toe.

Hoofdstukken 5 en 6 – Pijnbeleving

Pijn is een complex en subjectief verschijnsel waarbij zowel de sensorische als de affectieve-emotionele componenten een rol spelen. Klassieke pijnmodellen in gezonde vrijwilligers richten zich vooral op het meten van pijnprikkeldrempels, maar laten de emotionele dimensie grotendeels buiten beschouwing. Daardoor sluiten deze modellen beperkt aan bij de ervaring van klinische pijn bij patiënten.

Om dit probleem te adresseren werd de VR-PainCart ontwikkeld. In deze methode kregen deelnemers een elektrische pijnstimulus toegediend terwijl een virtuele wond op hun arm werd geprojecteerd. Dit leidde tot een

hogere ervaren pijnintensiteit en onaangenaamheid. In een vervolgonderzoek werd onderzocht of diazepam, een angstremmend middel, dit effect kon moduleren. Inderdaad nam de invloed van de virtuele wond af onder diazepam, wat aangeeft dat ook de emotionele component van pijn farmacologisch te beïnvloeden is.

Binnen de EVIB werd de klassieke elektrische stimulatie ingedeeld op niveau 1–2 (farmacologisch bewijs en mechanistisch inzicht), terwijl de VR-PainCart werd geclassificeerd als niveau 2, met potentie om door te groeien naar hogere niveaus bij verdere validatie in patiëntenpopulaties.

Deze studies tonen dat het toevoegen van emotionele dimensies met behulp van virtual reality een veelbelovende weg is om pijn realistischer te meten. Dit kan leiden tot biomarkers die relevanter zijn voor de klinische praktijk, met name voor geneesmiddelen die inwerken op de emotionele component van pijn.

Hoofdstuk 7 – Algemene discussie en raamwerk

In de algemene discussie wordt de centrale onderzoeksvraag beantwoord: ecologische validiteit is een cruciaal criterium bij de keuze en ontwikkeling van biomarkers in geneesmiddelenonderzoek. Het EVIB-raamwerk biedt een systematische manier om biomarkers te plaatsen binnen een continuum dat loopt van puur farmacologisch bewijs tot real-world evidence.

De toepassing van het EVIB op de vier domeinen toont dat biomarkers met een lage ecologische validiteit waardevol zijn voor vroege signalering en kostenefficiëntie, maar dat biomarkers met een hogere ecologische validiteit essentieel zijn om de werkelijke impact voor patiënten vast te stellen. Innovatieve methoden zoals de Interactive Walkway, de PowerJar en de VR-PainCart laten zien dat ecologische validiteit daadwerkelijk kan worden verhoogd door tests dicht bij het dagelijks functioneren te brengen.

Daarnaast wordt benadrukt dat ecologische validiteit dynamisch is: de waarde van een biomarker kan veranderen met nieuw wetenschappelijk bewijs. Een voorbeeld is amyloïd als biomarker bij Alzheimer, waarvan de betekenis door de jaren heen sterk fluctueerde. Dit toont aan dat ecologische validiteit niet statisch is, maar meegroeit met de stand van de wetenschap.

De conclusie luidt dat selectie van biomarkers op basis van hun plaats binnen het EVIB-raamwerk kan bijdragen aan het verminderen van mislukkingen in latere klinische fasen en daarmee aan een efficiëntere, betrouwbaardere en patiëntgerichtere geneesmiddelenontwikkeling.

Conclusie

Dit proefschrift laat zien dat het structureel evalueren van ecologische validiteit essentieel is voor het verbeteren van de vertaalslag van vroege biomarkers naar klinisch relevante uitkomsten. Het EVIB-raamwerk vormt hiervoor een praktisch instrument en kan breed worden toegepast in geneesmiddelenonderzoek. Door biomarkers systematisch te plaatsen binnen dit raamwerk wordt de voorspellende waarde van vroege studies verhoogd, wordt de kans op discontinuatie van medicatie in late fase verkleind en kan de ontwikkeling van geneesmiddelen meer in lijn worden gebracht met de werkelijke behoeften van patiënten.