



Utrecht
University

Sharing science,
shaping tomorrow



ORATIE

doseren

doceren op maat

Prof. dr. Robbert Jan Kok

11 september 2023

Mevrouw de rector magnificus, geachte genodigden,

Hoe schrijf je een oratie? Deze vraag is me de afgelopen weken regelmatig gesteld, en daar is geen vast recept voor. Ik ben wel gewend om een lezing of college te geven, maar het is toch weer een nieuwe ervaring om hier in de aula te staan voor dit publiek. In de komende 45 minuten zal ik u uitleggen waar ik me mee bezighoud als hoogleraar Technologie van medicijnafgifte. Mijn benoeming is al weer twee jaar geleden, april 2021, dus ik heb al een tijdje kunnen oefenen als hoogleraar.

De titel van mijn oratie heeft me structuur gegeven bij het opstellen van deze rede. Als een puzzel hebben alle delen van de titel betekenis, en ze stelt me in de gelegenheid om de verschillende rollen die ik in mijn werk heb in de oratie te verwerken. Centraal staat de breukstreep, die u ook van tabletten kent. Hiermee geeft de titel aan dat het geneesmiddel en de manier van doseren het middelpunt van mijn oratie vormen.

Wat zijn de belangrijkste eigenschappen van een geneesmiddel? Deze vraag stel ik regelmatig aan farmacistudenten, en er komt dan vaak een leuke discussie op gang. Er is één kort en krachtig antwoord: een geneesmiddel moet effectief en veilig zijn, de ziekte verlichten zonder schade te berokkenen. Dit antwoord heeft raakvlakken met alle deelgebieden van de Farmaceutische wetenschappen.

Wat bedoelen we met een effectief geneesmiddel? Is effectiviteit hetzelfde als werkzaamheid, en hoe verhoudt dat zich tot farmacologische activiteit? Vaak is de effectiviteit van een medicijn een combinatie van verschillende kleine effecten. Andere geneesmiddelen hebben misschien niet eens een direct positief effect voor het individu, maar ze dragen wel bij aan de volksgezondheid. Denk hierbij bijvoorbeeld aan vaccins die in de COVID-pandemie gebruikt zijn. Veiligheid krijgt dan weer een heel ander belang.

Over de veiligheid van geneesmiddelen werd al geschreven door Paracelsus¹, een Zwitserse arts uit de 16^e eeuw. Hij is onder andere bekend van zijn citaat “Alle dingen zijn gif, en niets is zonder gif. De hoeveelheid alleen maakt dat iets niet giftig is.” Hierin verbindt hij de werkzaamheid van stoffen aan hun dosering, het begrip dat een centrale rol heeft in het eerste deel van mijn oratie.

Paracelsus
(1493-1541)
Arts en Alchemist



Source: Musée de la Ville de Paris
www.musee-lavoisier.fr

¹ <https://www.paracelsus.uzh.ch/paracelsus-works.html>

Paracelcus noemde zich alchemist. Tegenwoordig zien we dat als een obscuur wetenschapsgebied waarin onderzoekers zich bezig houden met de zoektocht naar de “steen der wijzen”, om goud te kunnen maken uit andere metalen. U moet alchemie echter veel breder zien. Alchemisten hielden zich bezig met transformatie, het vormen van iets nieuws uit een ander materiaal, wat in wezen neerkomt op een chemische reactie.

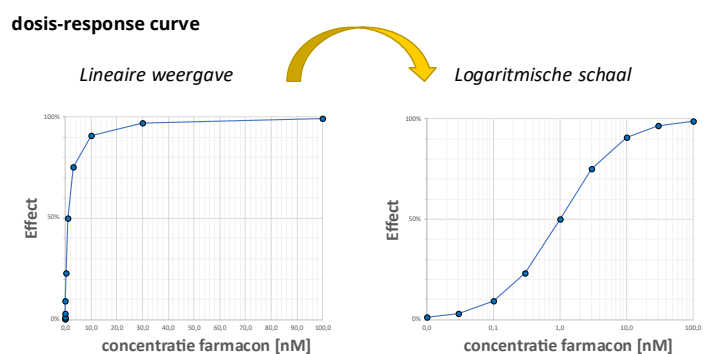
Paracelcus verwoordde de transformatie zo: “Wat de ogen aan het kruid of de bomen zien, is niet het geneesmiddel. Zij zijn alleen de buitenkant. Het eigenlijke geneesmiddel ligt ergens inwendig.”

Dit is de kern van de moleculaire farmacie, die uitgaat van een actieve stof in een geneesmiddel. Zo'n stof duiden wij aan als het farmacon. Paracelcus staat aan de basis van de artseneijbereidkunde, zoals farmacie in zijn tijd genoemd werd. Apothekers hielden zich bezig met het isoleren van werkzame stoffen uit planten en het verwerken van deze stoffen in medicijnen. Ik noem mijzelf geen alchemist, maar mijn vakgebied is ook het verwerken van actieve stoffen in medicijnen, om zo hun werkzaamheid te kunnen sturen en te veranderen. Ik zal dit nader toelichten.

Doseren op maat

De werking van farmaca kan verklaard worden aan de hand van hun interactie met receptoren, dat zijn moleculen in cellen of weefsels waaraan het farmacon kan binden en die vervolgens reageren op deze interactie. De binding van een farmacon aan een receptor is vergelijkbaar met hoe een sleutel in een slot past en daarmee een deur kan openen, het farmacon is dan de sleutel en de receptor het slot, en de binding zet een effect in gang. De mate waarin deze interactie tot stand komt is afhankelijk van hoe goed het farmacon past op de receptoren, maar ook van het aantal receptoren, en van de concentratie van het farmacon. Samen leiden al deze factoren tot een bepaalde intensiteit van de respons, die we vanaf nu 'het effect' zullen noemen.

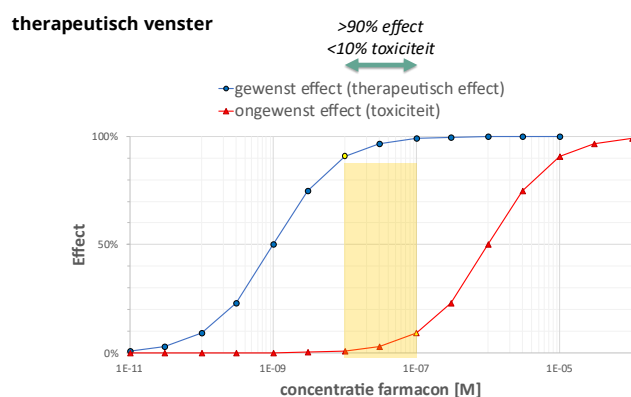
We kunnen het effect van een geneesmiddel weergeven in een dosis-response-curve, een grafiek die het verband laat zien tussen oplopende concentraties van het farmacon en het effect. Sterk werkzame farmaca laten al een effect zien bij lage concentraties, maar die toename in het effect is niet oneindig, bij een bepaalde concentratie wordt er een maximaal effect bereikt. Het verloop van de respons kunt u beter zien als we de curve op een andere manier weergeven, ik heb dat hier



al voor u gedaan. De vorm van de curve laat zien dat er grofweg 1000x meer van het farmacon nodig is om van 'geen effect' naar een maximaal effect te gaan.

Het is goed om te beseffen dat farmaca doorgaans interacties hebben met verschillende receptoren, die elk een ander effect veroorzaken. Sommige effecten zijn gewenst, en deze noemen we dan therapeutische effecten, terwijl andere effecten onwenselijk zijn, dat noemen we dan bijwerkingen of toxiciteit. Het ontwikkelproces van farmaca is er op gericht om stoffen te vinden die met een verschillende affiniteit aan de soorten receptoren binden, zodat er een zo groot mogelijk verschil is tussen het optreden van gewenste effecten en ongewenste effecten. Met de wijze woorden van Paracelcus in uw achterhoofd zult u begrijpen dat ongewenste effecten altijd kunnen optreden, als de dosis maar hoog genoeg is.

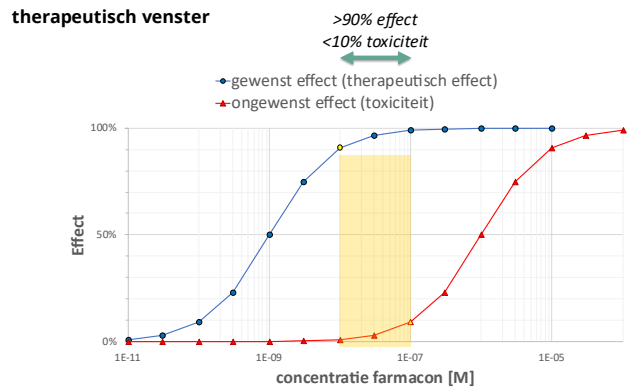
Ik kan dit voor u illustreren met dosis-response curves voor beide soorten effecten. Vanzelfsprekend treedt het gewenste effect bij de laagste concentraties op, en de toxiciteit pas bij veel hogere concentraties. Het veilige concentratiegebied waarin we dit geneesmiddel kunnen gebruiken noemen we het therapeutisch venster. In deze dia is het therapeutisch venster gekleurd voor het concentratiegebied tussen 90% effectiviteit en 10% toxiciteit. Onder de ondergrens is er te weinig effect, maar boven de bovengrens treden er teveel bijwerkingen op. Waar die grenzen van effectiviteit en toxiciteit liggen zal van medicijn tot medicijn verschillen; niet ieder geneesmiddel hoeft continu werkzaam te zijn, en sommige bijwerkingen zijn minder ernstig dan andere.



“Beste Professor,” zult u denken, “waarom geeft u ons dit minicollege?” Omdat het kan! Wees gerust, na 45 minuten zal de pedel ingrijpen.

Ik heb u zojuist uitgelegd hoe de concentratie van een farmacon verband houdt met zijn werking. Daarbij was het farmacon al aanwezig op de plek waar het zijn werking moet uitoefenen, het kon meteen de interactie met zijn receptoren aangaan. Dit is een mooi model voor de werking van farmaca op een cel, maar het staat veraf van wat er gebeurt in ons lichaam na inname van een medicijn. Tussen het innemen en het effect zit een hindernisbaan: het farmacon moet een lange weg in het lichaam afleggen voordat het bij de receptoren komt.

Het vakgebied dat zich gespecialiseerd heeft in deze lotgevallen van het geneesmiddel in het lichaam heet Farmacokinetiek, en het omvat alle stappen vanaf de toediening van het medicijn tot de uiteindelijke verwijdering uit het lichaam. Onderweg vinden diverse processen plaats, zoals het vrijkomen van het farmacon uit de toedieningsvorm, de opname van het farmacon uit bijvoorbeeld het maagdarmkanaal, transport met lichaamsvloeistoffen zoals het bloed, het metabolisme in bijvoorbeeld de lever en uiteindelijk eliminatie uit het lichaam.



Kennis van de farmacokinetiek is een essentieel onderdeel van de opleiding farmacie, want hiermee kan je beredeneren welke dosis nodig is om een gewenst effect te bereiken, en ook hoe lang de werkzame concentratie behouden blijft. Met farmacokinetische gegevens kunnen we de juiste dosis uitrekenen en een doseringsregime opstellen. Van persoon tot persoon zijn er verschillen in farmacokinetiek, geen mens is precies gelijk. Het goed controleren van de dosering en het doseringsregime is een belangrijke taak van de apotheker, en soms moet deze ook ingrijpen om de dosering te laten bijstellen.

Veel medicijnen hebben een ruim therapeutisch venster, het geneesmiddel kan dan veilig gebruikt worden. Voor andere medicijnen is dit niet vanzelfsprekend. Als de grenzen van het therapeutisch venster overschreden worden, leidt dit tot een gebrek aan effectiviteit, of een probleem met de veiligheid. Dat moet natuurlijk voorkomen worden, en dat kan door de dosering aan te passen, zodat de concentratie wel het therapeutisch venster bereikt. Of bijvoorbeeld door het geneesmiddel te titreren, daarmee bedoel ik dat het geneesmiddel in heel kleine doseringen heel regelmatig ingenomen moet worden. Dit is niet praktisch voor de patiënt, zeker niet als zo'n doseerschema de patiënt dwingt om het geneesmiddel op onhandige tijdstippen in te nemen.

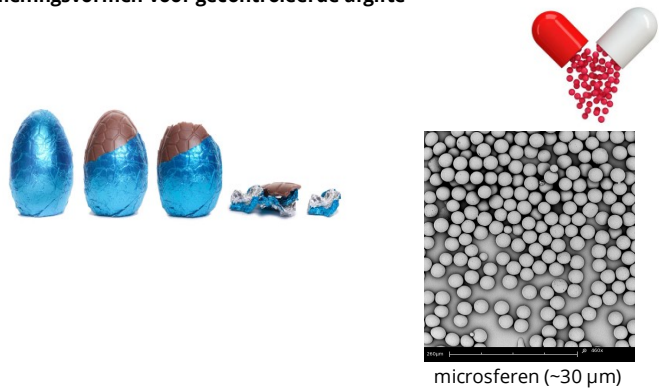
Gelukkig kunnen we dit ook anders doen, met een andere toedieningsvorm of een andere manier van toedienen. Hiermee betreedt u het aandachtsgebied van mijn leerstoel. Met 'technologie van medicijnafgifte' kunnen we er voor zorgen dat de werking van een medicijn verbeterd wordt, zonder het farmacon zelf te veranderen. Zowel effectiviteit als veiligheid kunnen hiervan profiteren. Technologie van medicijnafgifte is een veelzijdig vakgebied, zoals ik met enkele voorbeelden aan u zal tonen. Ik zal allereerst praten over het aanpassen van de toedieningsvorm. Vervolgens zal ik iets vertellen over het sturen van geneesmiddelen naar de gewenste plek, een techniek die 'drug targeting' genoemd wordt. In het derde voorbeeld zal ik ingaan op farmaceutische technologie, de technieken voor het bereiden van geneesmiddelen.

Toedieningsvormen

Een toedieningsvorm zorgt dat het farmacon hanteerbaar wordt, en dat het medicijn veilig en goed gebruikt kan worden. De meeste toedieningsvormen geven het farmacon na inname snel vrij, maar dit kan ook anders. Een toedieningsvorm met gereguleerde afgifte zorgt ervoor dat het farmacon op een gedoseerde manier vrijkomt, en kan zo pieken en dalen in de concentratie van het farmacon afzwakken. Zo'n toedieningsvorm met gereguleerde afgifte vertraagt dus eigenlijk de afgifte van het farmacon, en zorgt dat de actieve stof in kleine beetjes vrijkomt. Het doet hierin dus niet veel anders dan dat de patiënt zelf het geneesmiddel telkens in kleine hoeveelheden moet innemen. Het voordeel van zo'n toedieningsvorm met gereguleerde afgifte is evident: als de juiste hoeveelheid gecontroleerd wordt afgegeven, dan blijft de concentratie veilig in het therapeutisch venster, en de patiënt hoeft niet heel frequent het middel in te nemen.

U kunt deze toedieningsvormen vergelijken met de zilverfolie om chocolade-eitjes, het uitpakken duurt even voordat u de lekkere chocola kunt opeten. Het verpakken van een geneesmiddel gaat natuurlijk anders, en we gebruiken ook geen zilverfolie, maar u snapt de analogie: in ons onderzoek verpakken we het farmacon in kleine bolletjes van een hulpstof. We noemen die bolletjes microsferen.

toedieningsvormen voor gecontroleerde afgifte



Doordat de microsferen niet makkelijk oplossen komt het geneesmiddel langzaam vrij; zo kan de afgifte van het farmacon uren, dagen of soms zelfs maanden duren. Met verschillende hulpstoffen kunnen we de afbraaksnelheid variëren, en ook allerlei andere eigenschappen die de vrijgifte van het farmacon beïnvloeden. De bolletjes moeten uiteindelijk wel uit het lichaam verwijderd worden. Dat doen we door biodegradeerbare hulpstoffen te gebruiken. Microsferen kunnen in allerlei toedieningsvormen verwerkt worden, bijvoorbeeld in een injectie waarmee ze als depot ingebracht kunnen worden; zo'n depot geeft het farmacon dan heel langzaam af en hoeft maar eens in lange tijd toegediend te worden. Maar microsferen kunnen ook verwerkt worden in andere medicijnen zoals bijvoorbeeld capsules of tabletten. In dat geval komt het geneesmiddel in het maagdarmkanaal uit de bolletjes, en dan is het niet nuttig als de afgifte meerdere dagen duurt; we kiezen dan eerder voor een hulpstof die de afgifte in enkele uren regelt. U begrijpt: de variaties zijn eindeloos, de creatieve farmaceut kan zich uitleven.

Het bereiden van geneesmiddelen is nauw verbonden met het karakteriseren van het product, de farmaceutische analyse. Hoe complexer het medicijn wordt, hoe meer tijd en energie er

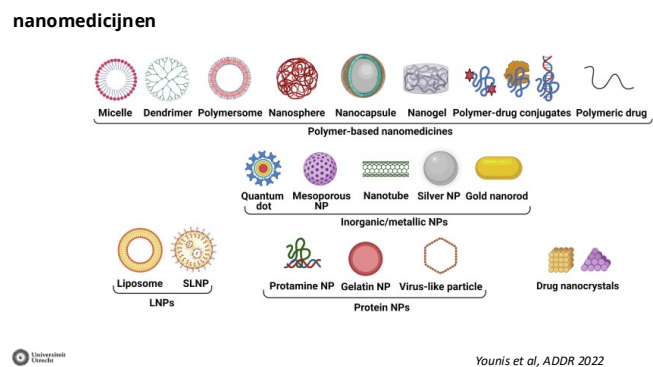
gestoken moet worden in dit soort analyses. Complexe medicijnen kunnen ontleden of veranderen, en het is dus zaak om goed te karakteriseren hoe de toedieningsvorm in elkaar steekt en hoe stabiel de afgifte van het farmacon blijft als het medicijn bewaard wordt.

Drug targeting

De tweede technologie die ik hier voor het voetlicht wil brengen is drug targeting, het sturen van farmaca naar specifieke cellen of weefsels. Het achterliggende principe van deze aanpak is dat we het farmacon naar een specifieke plek willen sturen, en het hiermee weg willen leiden van plekken waar bijwerkingen kunnen optreden. Deze aanpak grijpt in op de distributie van het farmacon, de verdeling over weefsels en cellen, en dit heeft ook weer invloed op metabolisme en op de wijze waarop het farmacon uit het lichaam verwijderd wordt.

U kunt drug targeting vergelijken met een injectie die de tandarts bij u plaatst als hij lokale verdoving toepast: u voelt door de lokale toediening een sterk verdovend effect in het tandvlees, of eigenlijk voelt u niets in uw mond. De verdoving werkt alleen dáár omdat het farmacon sterk verdund wordt als het van de injectieplek verdwijnt.

Een drug targeting-medicijn bootst deze lokale manier van werken na, middels een toedieningsvorm die via de bloedsomloop naar de plek van werking getransporteerd wordt. Zo'n toedieningsvorm moet dan wel heel klein zijn, en we noemen dat dan ook een NANOMEDICIJN. Om u een idee te geven hoe klein zo'n nanomedicijn is: het is 1000x kleiner dan de doorsnede van een haar, en vaak maar weinig groter dan de farmaca die erin verpakt zijn. Nanomedicijnen zijn net groot genoeg om het farmacon te verhullen, en nemen het farmacon in het lichaam mee totdat ze op de gewenste plek gearriveerd zijn, als een paard van Troje. U begrijpt dat nanomedicijnen een heel ander soort technologie zijn dan de tabletjes die u uit de apotheek kent.



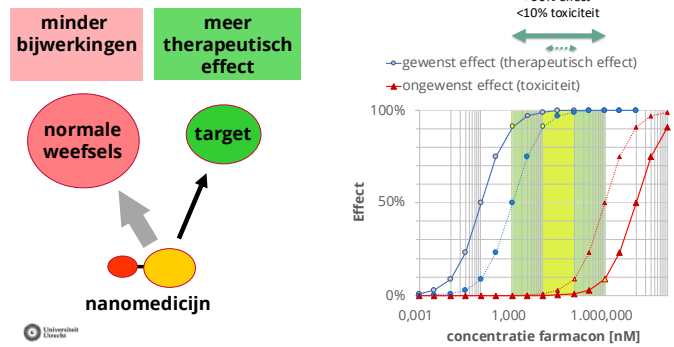
Universiteit Utrecht

Younis et al, ADDR 2022

Nanomedicijnen worden voornamelijk toegepast voor het veiliger maken van medicijnen tegen kanker. Kankermedicijnen hebben nare bijwerkingen, en die bijwerkingen zijn vaak de reden dat een patiënt eerder met de behandeling moet stoppen. Als we zo'n kankermedicijn veiliger maken door het in een nanomedicijn te verpakken waaruit de werkzame stof pas in de tumor vrijkomt, kunnen we de bruikbaarheid verbeteren.

Het is interessant hoe het drug targeting concept tot aanpassingen van doseringsschema's kan leiden. Enerzijds kan er hoger gedoseerd worden als de toxiciteit is afgenomen. Deze aanpak sluit aan bij klinische behandelprotocollen met kankermedicijnen: de dosering die gegeven wordt is vaak heel hoog, om maar zo veel mogelijk cellen van de tumor te kunnen doden. De medicatie wordt dan in een maximaal-getolereerde dosering gegeven. Met een hogere verdraagbaarheid van het nanomedicijn, kan dus ook de dosis omhoog.

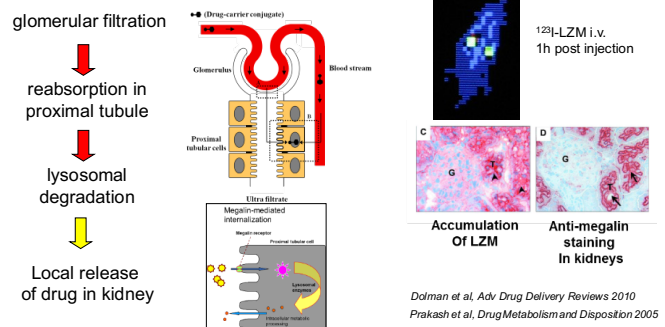
verruiming van het therapeutisch venster middels drug targeting



Een heel andere redenering is dat de lokale ophoping van het nanomedicijn en de lokale afgifte de gelegenheid bieden om juist lager te doseren, een aanpak die minder risico geeft op bijwerkingen, en dus op minder schade aan organen na langer gebruik. Meer klinisch onderzoek met nanomedicijnen is nodig om vast te stellen of zulke lagere doseringen effectief genoeg zijn; belangrijk onderzoek dat nog vele jaren zal vergen.

Ook buiten de oncologie zijn er interessante toepassingsgebieden voor nanomedicijnen. Al sinds mijn promotieonderzoek werk ik aan drug targeting naar de nieren. De nieren zijn gespecialiseerd in het opnemen van stoffen, als onderdeel van hun bloedzuiverende en urinezuiverende werking. We kunnen daar gebruik van maken voor het sturen van geneesmiddelen die anders juist niet goed in de nieren terecht komen, en zo ontsluiten we nieuwe toepassingen voor farmaca die ziektes als fibrose kunnen remmen. Het klinische onderzoek met patiënten is hier ook een uitdaging: het is lastig om de stap te maken van proefdieronderzoek naar de patiënt, en er is weinig ervaring met chronische behandeling met nanomedicijnen.

drug targeting naar de nier



Farmaceutische technologie

De voorbeelden van drug delivery die ik u tot nu toe gegeven heb zijn sterk geworteld in het onderzoek van de afdeling Pharmaceutics, mijn vakgroep binnen het onderzoeksinstituut. We werken daar al vele jaren aan nanomedicijnen en polymeren voor farmaceutische toepassingen. Klassieke farmaceutische technologie verdient echter ook een plaats in onze

afdeling. In mijn leerstoel is daarvoor ruimte, met nieuwe en bestaande technieken. Dit soort onderzoek sluit goed aan bij het onderwijs, ik zal daar later meer over vertellen.

Ik zal me vooral richten op het maken van medicijnen op maat, geneesmiddelen voor een gerichte doelgroep. Een interessante techniek die ik hier wil noemen is het printen van geneesmiddelen. Veel mensen zijn vertrouwd met printers in hun dagelijkse omgeving, en het printen van geneesmiddelen spreekt daarom snel tot de verbeelding. Met printen kan de handmatige apothekbereiding vertaald worden in een geautomatiseerd proces waarbij een inkjetprinter of 3D-printer gebruikt wordt om de toedieningsvorm of het farmacon te printen. Printen van medicijnen is nu nog experimenteel maar de ontwikkelingen gaan snel, zowel wat betreft de printers zelf, als de kennis van de materialen die geprint kunnen worden.

printen van medicijnen op maat



voor kinderen



voor dieren



doseren op basis van farmacokinetiek



bij het wijzigen van de dosering



trial medicatie voor onderzoek

Farmaceutisch printen kan een gat vullen tussen de handmatige individuele apothekbereiding en grootschalige industriële productie van medicijnen. Samen met apothekers in academische ziekenhuizen onderzoeken we hoe dit soort technieken gebruikt kunnen worden voor het maken van medicijnen op maat, voor patiënten waarvoor er geen geschikte geneesmiddelen zijn. U moet daarbij denken aan kleine kinderen, voor wie normale tabletten vaak te groot zijn om door te slikken, en voor wie de dosis ook te hoog is, maar ook aan geneesmiddelen die in de apotheek van de faculteit diergeneeskunde worden bereid, voor dieren. Een printer kan zulke aangepaste medicijnen maken, met een dosering op maat. Naast de flexibiliteit die zo'n printer biedt, kan het automatiseren van de apothekbereiding het bereidingsproces zelf betrouwbaarder en veiliger maken.

De nabije toekomst zal laten zien hoe print-technologie ingezet kan worden in de ziekenhuisapothek. Daarin zit de uitdaging overigens niet alleen in de techniek van het maken en het karakteriseren van het medicijn. Apotheken mogen medicijnen bereiden voor de individuele patiënt, maar de inkt die ontwikkeld moet worden voor zo'n printer lijkt op een industrieel bereid product. Hiermee betreden we een schemergebied waarin de regelgeving rondom deze medicijnen nog niet duidelijk is. En ook over redelijke vergoedingen moeten goede afspraken gemaakt worden, waarbij belangen van fabrikant, bereider, patiënt en diegene die het medicijn moet betalen op een eerlijke manier afgewogen worden.

Doceren op maat

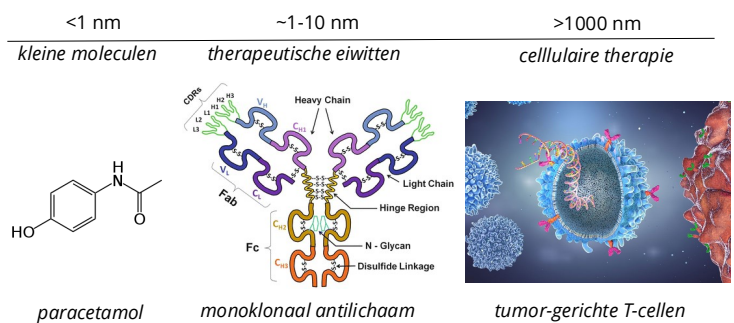
In het tweede deel van mijn oratie zal ik mijn visie op onderwijs geven. Als docent zie ik zowel bachelor als masterstudenten, en als onderwijsdirecteur ben ik een groot deel van mijn dagen

bezig met het goed organiseren van ons onderwijs. Uit de titel van dit deel van mijn oratie kunt u afleiden dat ik ook voor onderwijs oplossingen op maat zoek.

Mijn leerstoel 'Technologie van medicijnafgifte' is verbonden met het fundament van het farmacieonderwijs; het samenstellen en bereiden van geneesmiddelen is een belangrijk kennisdomein voor apothekers en farmaceutisch onderzoekers. We noemen dit onderdeel van ons curriculum tegenwoordig productzorg. Andere namen die vroeger gebruikt werden zijn 'bereiden en analyse', recepteerkunde, technologie en het oeroude artseneijbereidkunde.

Geneesmiddelen zijn sinds de tijd van Paracelcus sterk veranderd. Paracelcus verwees naar de natuur als bron voor farmaca. Met de opkomst van de chemie hebben zulke natuurlijke farmaca steeds meer plaatsgemaakt voor synthetische moleculen die via een chemisch proces bereid worden. Geneesmiddelen met dit soort 'kleine moleculen' vormen nog steeds het overgrote deel van het farmaceutisch arsenaal, maar tegenwoordig worden ook veel geneesmiddel met biotechnologie gemaakt, en we noemen dat dan biomoleculen. Zulke biomoleculen zijn vele malen groter en hebben een ingewikkelde ruimtelijke structuur; ook is er veel variatie in hun samenstelling, afhankelijk van hun biologische productie.

farmaca (niet op schaal)



Recent is het ook mogelijk om cellen biotechnologisch aan te passen, zodat ze daarna als medicijn kunnen worden gebruikt, bijvoorbeeld als tumor-gerichte immuun cellen. Het gaat nu te ver om hier diep op in te gaan, maar het mag duidelijk zijn dat een medicijn dat uit lichaamseigen cellen voor een patiënt gekweekt wordt – zogeheten gepersonaliseerde medicijnen- op een heel eigen manier bereid en gebruikt moeten worden. De complexiteit van dit soort levende farmaca overstijgt de grenzen van het molecuul.

In het farmaceutisch curriculum moeten al dit soort farmaca en hun geneesmiddelen aan bod komen, en dat is een grote uitdaging. Er zijn wezenlijke verschillen tussen medicijnen met organische kleine moleculen en biologische geneesmiddelen, zowel in fysisch-chemische eigenschappen en analysemethodieken, maar ook in toedieningsvorm, gebruik en regelgeving.

Kunnen we al deze vormen van productzorg goed inbedden in het onderwijs? Ik moet u daarin helaas teleurstellen, want het tegendeel is eerder waar: bij opeenvolgende herzieningen van het farmacie onderwijs is het taakgebied productzorg juist gekrompen, om ruimte te maken voor farmacotherapie en andere kennisdomeinen.

De wijzigingen in ons curriculum zijn een spiegel van de ontwikkelingen in de maatschappij. Het klassieke beeld van de apotheker in een witte jas bestaat allang niet meer, en dit geldt ook voor de farmacie student: de naamswijziging van 'recepteerkunde' naar 'productzorg' geeft correct weer hoe het taakgebied veranderd is, van een praktische kunde naar zorg om het product, van doen naar kennis en inzicht. Ook in de apotheek is bereiden een specialisme geworden, maar dat wil niet zeggen dat apothekers niet met productzorg bezig zijn. De werkzaamheden zijn veranderd, maar apothekers zijn nog steeds dagelijks bezig met productzorg, zowel bij het oplossen van medijntekorten, als bij hun contact met patiënten en zorgverleners.

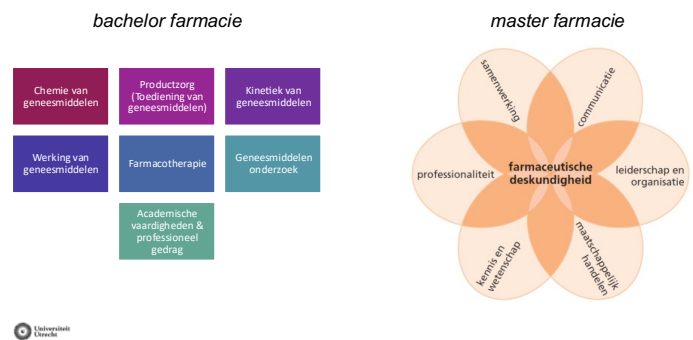
Minder tijd voor productzorg in de studie, dat leidt natuurlijk tot problemen: veel studenten vinden productzorgvakken erg moeilijk, terwijl docenten zich beklagen over het niveau van de studenten. Als simpelweg meer productzorg aan het curriculum toevoegen niet mogelijk is, welke mogelijkheden zijn er dan wel om dit onderdeel van ons onderwijs te versterken? Ik zal u een aantal voorstellen doen, elk gericht op een ander aspect van goed onderwijs.

Versterking van de basis

Hoe robuust is ons curriculum? Het Utrechtse farmacie onderwijs is modulair opgebouwd, met cursussen die over het totaal van bachelor en master toewerken naar het apothekersdiploma.

Iedere cursus staat op zich, en leerlijnen leggen het verband tussen de opeenvolgende cursussen. Deze modulaire aanpak helpt studenten om stapsgewijs de eindtermen te halen. Maar wat gebeurt er als de bouwstenen van het curriculum niet goed op elkaar aansluiten? Als studenten in de hogere jaren aangeven dat ze de basis niet goed beheersen, dan moeten we het fundament van het productzorgonderwijs versterken.

Leerlijnen in het farmacie onderwijs



Een van de problemen die ik signaleer is een gebrek aan herhaling. In het huidige model is wel enige ruimte voor herhaling, maar dit helpt de studenten niet genoeg om de basis goed op orde te krijgen. Dit is geen simpel probleem met een eenvoudige oplossing, en wat voor de ene student goed werkt, is voor een andere student minder relevant. Maar ik weet van mijn eigen studietijd dat er toen veel meer herhaald werd. Net zoals een voetballer moet oefenen op het nemen van penalty's, zo moet een student ook veel oefenen op basisvaardigheden en concepten, op bereidingscasussen, verdunningsschema's en gestructureerd redeneren. In deze drukke tijd met een vol curriculum is daar veel minder ruimte voor, zowel door de grote

aantallen studenten en de druk op de onderwijscapaciteit, maar ook vanwege de vele verplichtingen van studenten buiten de studie, en de lange reistijden. ‘

Toch is herhalen heel zinvol. Herhaling maakt de meester, en na verloop van tijd herken je de systematiek en leer je complexe casussen vaardig en snel aan te pakken. Als basisvaardigheden onder druk staan, werkt dit door in de hele studie.

In de master Farmacie bieden we studenten sinds kort extra bereidingspractica aan, zodat ze tijd en ruimte hebben om basisvaardigheden te oefenen en om vragen te stellen. Dit onderwijs wordt bekostigd vanuit de ‘kwaliteitsmiddelen onderwijs’, en is populair bij studenten. Doen we het nu dan wel goed? Nee, nog niet goed genoeg, want dit onderwijs wordt vooral ingezet om een bestaand probleem te repareren, pas nadat studenten zijn vastgelopen bij de praktische toetsen. Idealiter weten we dit probleem om te draaien naar een vroeger moment in de studie. Dit vereist zelfkennis van onze studenten, zodat ze hun eigen behoefte aan ‘onderwijs op maat’ herkennen en bespreken met onze docenten. Zo’n zelfinzicht in de eigen kundigheid moet je ontwikkelen, en het is een waardevolle vaardigheid voor het leven-lang-leren dat van professionele beroepsbeoefenaren verwacht wordt.

Apothekers moeten via postacademisch onderwijs hun professionele competenties op niveau houden, hun registratie als beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg is hiervan afhankelijk. Als student farmacie kun je dit dus beter snel leren, zodat je je bewust bent van wat je wel weet, van wat je nog niet weet en van wat je wel zou moeten weten....en dat je zelf het initiatief moet nemen om je zwakke plekken te versterken. Een intensief tutoraat in de bachelor is nodig om studenten te ondersteunen bij dit leerproces.

Uitdagende keuzecursussen

Er is een groot tekort aan geneesmiddelen in Nederland, u leest er bijna dagelijks over in de krant. Dit tekort is een uitvloeisel van de globalisering van geneesmiddelproductie waarbij er slechts enkele partijen in de wereld zijn die een medicijn kunnen maken. Bij problemen in de productie staat Nederland niet vooraan in de rij voor de resterende voorraden; ons land heeft relatief lage vergoedingen voor

geneesmiddelen, en fabrikanten leveren liever eerder aan andere landen. Toch hebben patiënten in Nederland hun medicijnen wel nodig, en met kunst- en vliegwerk zoeken apothekers naar passende alternatieven voor de tekorten, een inspanning die veel tijd en mankracht vraagt. Een simpele oplossing voor dit mondiale probleem is er niet, maar het is

medicijntekorten



wel duidelijk dat ons land al te afhankelijk is van geneesmiddelbereiding buiten de eigen regio, en dat geldt ook voor andere landen in Europa.

Voor het herstel van de Nederlandse rol in de productie van medicijnen zullen wij als farmaceutisch instituut meer toekomstige bereidingsexperts moeten opleiden. Het sectorplan voor de Farmaceutische Wetenschappen is mede hiervoor opgezet; versterking van het productzorgonderwijs past hierin. Hoe kunnen we meer studenten enthousiast maken voor het maken van medicijnen? Dat vraagt ook een andere insteek van ons onderwijs, het bereiden moet weer leuk en uitdagend worden. Dit is mogelijk als we een passend aanbod van keuzecursussen aanbieden.

Studenten worden enthousiast van nieuwe technologie, zoals het al eerder genoemde printen van medicijnen. Ik heb de afgelopen jaren mogen investeren in nieuwe apparatuur voor het onderwijs, waardoor studenten nu veel beter vanuit experimenteel ontwerpen kunnen werken aan innovatieve geneesmiddelen. Ook vervanging van oude apparatuur hoort hierbij, zodat studenten leren werken met technologie die aansluit bij de werkomstandigheden van hun latere beroepsomgeving. Door in te zetten op vernieuwing en creativiteit hoop ik dat meer studenten zullen kiezen voor de technologische kant van de farmacie.

Het bereiden van geneesmiddelen volgens receptuur uit het Formularium der Nederlandse Apothekers hoort ook bij onze opleiding. Hierbij volgen studenten standaardreceptuur, voor bereidingsverzoeken die geregeld gedaan worden in de apotheek. Ook voor dit soort productzorg is een nieuwe keuzecursus ontwikkeld, waarin studenten via serious-gaming ervaring opdoen met recepteerkunde en analyse. Dit type onderwijs spreekt andere studenten aan, ze leren zo in teamverband problemen oplossen en zorgvragen te doorgronden. Praktisch iets maken wordt zo weer uitdagend.

Ruimte voor bacheloronderzoek

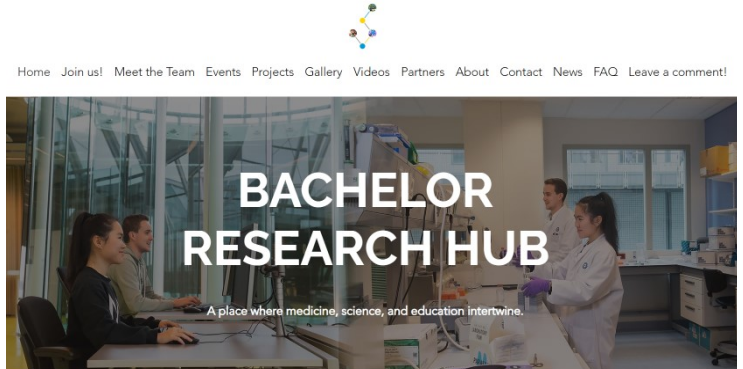
Een academische opleiding wordt afgerond met een eindwerk, een proeve van bekwaamheid waarin de student de losse elementen van de opleiding weet te integreren. Bij de bachelor farmacie heeft dit eindwerk -afhankelijk van het gevolgde programma- een omvang van 5 weken studietijd, waarin meestal een scriptie wordt geschreven. Een kleine groep studenten breidt de scriptie uit tot een 10-weeks onderzoeksproject, en dat biedt ze een mooie kans om onderzoeksvaardigheden naar een hoger niveau te tillen. Overigens doen de studenten van het College of Pharmaceutical Sciences, het CPS, een 20-weken voltijds onderzoeksproject, wat passend is voor het onderzoeksgerichte karakter van dit programma.

Farmacie studenten mogen zelf het onderwerp en de examinerator voor het bachelorproject kiezen. Hiervoor moeten ze dan wel een goed overzicht hebben van de mogelijkheden die ons instituut biedt, en daarin kunnen we nog wel beter ons best doen. Bachelor studenten hebben veelal geen idee wat er aan onderzoek gaande is in het Farmaceutisch onderzoeksinstituut.

Een recente enquête onder studenten laat zien dat daar wel behoefte aan is, en we zullen dus meer activiteiten moeten ondernemen waarin studenten, promovendi en onderzoekers met elkaar in contact komen. Alleen zo leren studenten hun potentiële begeleiders en hun onderzoeksvelden kennen.

Het bachelorproject heeft doorgaans een lage onderzoeksopbrengst voor de begeleiders; het project duurt kort en er is veel tijd nodig voor het inwerken; de resterende tijd van zo'n kort project is niet toereikend om veel onderzoeksresultaten te verzamelen. Toch vormen bachelorstudenten samen een groot potentieel aan menskracht voor onderzoek, en we kunnen dit beter inzetten dan nu het geval is. Hiermee volgen we het voorbeeld van de bachelor-research-hub van Biomedische Wetenschappen, een apart lab waarin biomedische studenten en geneeskunde studenten samen labonderzoek te doen, in projecten die opgesteld zijn in samenspraak met onderzoekers van de universiteit.

biotechnologie onderwijs hub



Met financiële ondersteuning van de Faculteit Betawetenschappen wordt een vergelijkbare bachelor-research-hub ingericht voor biotechnologie onderwijs, voor studenten van de departementen farmacie, biologie en scheikunde. In deze hub willen we een permanente bezetting van 12 studenten aan biofarmaceutische onderzoek laten werken; over het hele jaar gezien zijn dat bijna 50 studentenprojecten, waarin studenten intensief en interdisciplinair leren samenwerken aan langer doorlopende projecten. Het geheel meer is dan de som der delen want zo'n team van studenten kan veel resultaat bereiken, en studenten leren van elkaar hoe belangrijk kennisoverdracht binnen zo'n studententeam is. Door meerdere van dit soort bachelorprojecten te verbinden, ook samen met de hub van biomedische wetenschappen, kunnen we discipline overstijgend geneesmiddelenonderzoek doen, met waardevolle leeropbrengsten en onderzoeksresultaten.

Docent op maat

Toen ik in 2017 onderwijsdirecteur van het departement Farmaceutische Wetenschappen werd, had ik niet kunnen vermoeden hoeveel tijd ik zou besteden aan personeelsbeleid. Dit proces vindt achter de schermen plaats, en wordt vooral zichtbaar als het niet goed gaat. Ik heb me de afgelopen jaren sterk ingezet voor een stabiele onderwijs- en onderzoeksformatie. Dankzij meerjarige contracten en ontwikkelplannen naar een vaste aanstelling hebben we een enthousiaste groep jonge docenten en onderzoekers kunnen aannemen, en zij hebben een goed perspectief voor een carrière binnen de universiteit. De langjarige commitment geeft hen de kans om zich als docent te ontwikkelen, zowel op didactisch vlak maar ook als inhoudsdeskundige.

Een van de investeringen die wij als departement Farmaceutische Wetenschappen zelf doen is het combinatietraject docent-promovendus, ook wel het junior-UD-onderwijs traject genoemd. Hiermee bieden wij jonge docenten de kans om zich tot farmaceutische expert te ontwikkelen met hart voor onderwijs. Waarom leiden wij docenten op deze wijze op, is dat nodig? Het farmaceutisch onderwijs is breed, en niet alle aandachtsgebieden passen in de wetenschapsfocus van de afdelingen van het onderzoeksinstituut. Het zelf opleiden van deze docenten voorziet dus in een brede dekking van onze onderwijsexpertises. Tevens vormen we zo een nieuwe laag docenten die goed ingebed zijn in zowel onderwijs en onderzoek, en die onze studenten meer met het onderzoek kunnen verbinden.

Natuurlijk zijn er ook andere routes voor een carrière in de Farmaceutische Wetenschappen, ons departement kent daarvoor vele varianten met ofwel meer nadruk op onderzoek, of een combinatie van onderwijs met onderwijskundig onderzoek. Dit brede spectrum aan docentprofielen is waardevol, want zo zien onze studenten dat er meerdere wegen zijn om een academische carrière te kunnen maken. Al onze docenten samen vormen een breed palet aan inspirerende rolmodellen, ze maken het onderwijs levend.

Doseren op maat Doceren

Ik begon mijn oratie met een uitleg over de titel, en ik heb ik al meegegeven dat de breukstreep staat voor het geneesmiddel en de toedieningsvorm. Daarna heb ik u meer verteld over doseren en doceren op maat, en ook de docentschap op maat is zojuist voorbij gekomen. Ik kom nu bij de synthese, waarin ik alle onderdelen samenvoeg als moderne alchemist.

Ook de plaatsing van doseren en doceren in een breuk is symbolisch. Hoewel ze worden gescheiden door een breukstreep, geeft de breukstreep ook aan dat beide onderwerpen met elkaar verbonden zijn. Zonder onderwijs geen onderzoek, en -dat heb ik u zojuist ook toegelicht- zonder onderzoek ook geen onderwijs. Net als in een breuk moeten we er voor waken dat geen van beide velden nul wordt, want dan is de breuk uit balans.

Evenwicht tussen beide academische rollen is belangrijk, maar dat betekent niet dat het evenwicht voor iedereen gelijk hoeft te zijn. Juist binnen het nieuwe 'erkennen en waarderen' is er ruimte voor een meer persoonlijke invulling met oog voor ieders kwaliteiten. Voor sommigen ligt het accent op onderzoek, voor anderen ligt het accent op onderwijs, en we hebben ook behoefte aan universitair personeel met talent voor ondersteunende en bestuurlijke taken. Zelf probeer ik een rol op meerdere velden te combineren. Onderzoek geeft de diepgang waar ik behoefte aan heb, en via onderwijs leg ik juist nieuwe verbanden

met collega's buiten mijn afdeling of juist veraf in een heel ander deel van de universiteit. Zo'n verbindende rol past bij mij, ik haal voeding en inspiratie uit de verschillende velden.

Zo'n dubbelrol vraagt veel inzet, en is alleen mogelijk als ik dat samen met anderen kan doen. Mijn benoeming tot hoogleraar is een hoogtepunt in mijn carrière, maar is ook het resultaat van vele jaren samenwerking met heel veel mensen die ik onmogelijk hier allemaal kan noemen. Mijn oratie duurt anders nog veel langer... ik weet dat u toe bent aan wat frisse lucht en een verfrissing. Mijn oratie is voor jullie allemaal, weet dat ik jullie dankbaar ben. Ik wil graag het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht en de besturen van de Faculteit Betawetenschappen en het departement Farmaceutische Wetenschappen danken voor het in mij gestelde vertrouwen. Het is een voorrecht dat ik deze toga mag dragen, en dat ik als hoogleraar werk mag doen waaraan ik plezier beleef.

Beste Wim, jij hebt als hoofd van ons departementsbestuur en van onze onderzoeksafdeling mijn voordracht met de decaan besproken. De enthousiaste instemming van Isabel heeft mij veel steun gegeven bij het traject naar deze leerstoel, dank aan jullie beiden.

Beste Gert, je hebt me op een aantal belangrijke momenten geholpen om een stap in de goede richting te zetten. Je was de katalysator voor mijn sollicitatie op een UD-positie in Utrecht, en je hebt me gestimuleerd om een bestuurlijke rol in het onderwijs van ons departement te nemen. Samen met Wim vormde je het hooglerarenteam voor mijn promovendi in Utrecht, en ik ben blij dat ik met jullie verbonden ben. Jullie hebben het stokje nu overgegeven aan een jongere generatie.

Beste Ingrid, vanuit de Groningse drug delivery groep ben jij mijn inspirator als scherpe onderzoeker; ik heb als postdoc veel van jou geleerd. Je toont je sociale hart als je je inzet voor promovendi die tussen wal en schip gevallen zijn. Ik ben blij dat we steeds het contact zijn blijven onderhouden.

Mijn begeleiders van mijn promotieonderzoek kunnen vandaag helaas niet aanwezig zijn, maar ik wil ze toch graag even bedanken. Dick en Dick, Frits en Jan, het nier-targeting onderzoek bevatte alle elementen van farmacie die me aanspraken, en deze onderdelen hebben me gevormd tot een brede farmaceut met verstand van farmacokinetiek, analyse en chemie. Via deze brede basis kan ik vakgebieden aan elkaar verbinden, een vaardigheid die me in staat stelt om bruggen te bouwen tussen verschillende disciplines.

Vandaag heb ik kunnen vertellen wat ik in mijn werk belangrijk vind, aan een breed publiek van collega's, vrienden en familie. Vooraan in de zaal zitten de personen die me het best kennen, en die toch ook weer een andere kant van me zien via deze oratie. Farmacie speelt een grote rol in onze familie, ik ben letterlijk boven de apotheek geboren en mijn vader en grootouders waren ook apotheker. Met zoveel farmacie om me heen is het niet verwonderlijk dat ik later zelf ook voor deze studie gekozen heb, ik heb er nooit spijt van gehad. Helaas heeft

mijn vader mijn benoeming tot hoogleraar niet meegemaakt, maar ik weet zeker dat hij trots zou zijn geweest, net als mijn moeder die hier vandaag wel aanwezig is. En zo kom ik bij de Anneke, de spil van mijn leven. We hebben elkaar in de studietijd ontmoet en niet meer losgelaten. Dank voor alle steun die je me geeft.

Ik heb gezegd.

Robbert Jan Kok
Utrecht, 11 september 2023