

Prof.dr. Meindert Danhof

Bespiegelingen over Farmacologie
Reflections on Pharmacology



Universiteit
Leiden

LACDR

Bij ons leer je de wereld kennen

Bespiegelingen over Farmacologie

Reflections on Pharmacology

Meindert Danhof
Leiden Academic Centre for Drugs Research
Leiden University
P.O. Box 9502
2300 RA Leiden
The Netherlands

Translation and editorial support: Corine Visser

2

ISBN: 978-90-9030260-7

Copyright © Meindert Danhof, 2017

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without written permission of the author.

Content

Bespiegelingen over Farmacologie	5
Reflections on Pharmacology	31
Appendices	53
Appendix A: Reflections on Pharmacology “Four Decades of Research on Pharmacokinetics & Pharmacodynamics” Leiden, 31 March 2017	55
Appendix B: Overview of PhD theses of the division of Pharmacology	59

Bespiegelingen over Farmacologie

Rede uitgesproken door

prof.dr. Meindert Danhof

ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar in de

Farmacologie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 31 maart 2017



Universiteit
Leiden

Proloog

In mijn afscheidsrede beschrijf ik de ontwikkelingen in het geneesmiddelonderzoek in de bijna 41 jaar dat ik bij de vakgroep Farmacologie en het LACDR werkzaam was. Deze proloog heeft betrekking op de periode die daaraan voorafging, en waarin mijn belangstelling werd gewekt voor de farmacologie. Terugkijkend moet ik bekennen dat ik niet heb durven dromen dat een loopbaan in het wetenschappelijk onderzoek mij ten deel zou vallen. Groningers staan bekend om hun nuchterheid. Bij ons thuis was dat niet anders. Mijn ouders waren opgegroeid in de economische crisis in de jaren '30 van de vorige eeuw. Bij hen stond voorop dat ik een vak moest leren waarmee ik verzekerd was van een goede toekomst. Toen op school bleek dat ik belangstelling had voor exacte vakken zoals natuurkunde en scheikunde, wezen zij mij de weg naar de studie farmacie; daarmee kon je apotheker worden. Dat was niet alleen interessant maar het was ook een vak, en daarmee een solide basis voor een goed bestaan.

De basis: Farmacie (1969-1976)

Ik begon aan de studie Farmacie in Groningen in 1969. De studie was naar hedendaagse begrippen klassiek, gericht op de bereiding, de controle en de aflevering van geneesmiddelen. Daardoor lag het accent op exacte vakken zoals scheikunde, plantkunde (omdat veel geneesmiddelen van plantaardige oorsprong waren), natuurkunde en farmaceutische technologie. In de loop van de jaren begon zich een verandering in de visie op de beroepsuitoefening van apotheker af te tekenen. De apotheker werd geacht óók deskundige te zijn op het terrein van de werking en de bijwerkingen van geneesmiddelen. Dat leidde tot de invoering van nieuwe vakken zoals fysiologie en farmacologie. Beide vakken hebben in belangrijke mate bijgedragen aan mijn loopbaan.

Fysiologie

Het vak fysiologie leverde mij mijn eerste officiële universitaire functie op: ik werd student-assistent bij het practicum dierfy-

siologie waar, in experimenten in levende proefdieren, de beginselen van de fysiologie werden uitgelegd. Het was een eerste kennismaking met farmacologie. Daarbij diene we ons te realiseren dat kennis van de fysiologie voor een belangrijk deel is verkregen door de bestudering van de effecten van farmaca. Mijn studentassistentenschap bracht mij in contact met Anton Steffens, van oorsprong apotheker, werkzaam als onderzoeker op het terrein van de endocrinologie. Hij was een begenadigd microchirurg. Van hem leerde ik de microchirurgische technieken, die het mogelijk maken om in chronisch geïnstrumenteerde, vrij bewegende proefdieren geheel 'stressvrij' over langere perioden allerlei metingen te verrichten. Dit is bepalend geweest voor mijn loopbaan: chronisch geïnstrumenteerde ratten zijn van doorslaggevende betekenis geweest in ons onderzoek naar de theoretische grondslagen van de relaties tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek.

Farmacologie

Het vakgebied van de farmacologie was het domein van de geneeskunde. In Groningen was het de hoogleraar Farmacologie Lammers die ons inwijdde in de beginselen van de farmacologie. Zoals in die tijd gebruikelijk gebeurde dat aan de hand van de farmacologie van het autonome zenuwstelsel. Daarbij lag de nadruk op de kwalitatieve aspecten van de farmacologie, de beschrijving van de aard van de effecten en de mechanismen die daaraan ten grondslag liggen. Aan de kwantitatieve aspecten, de factoren die bepalend zijn voor de intensiteit en de duur van het effect werd veel minder aandacht besteed.

Het Laboratorium voor Farmacologie van de Faculteit Geneeskunde was de plek waar ik mijn onderzoekstage voor het doctoraal examen volgde. Het werd mijn eerste kennismaking met farmacokinetiek; de bestudering van de processen van de opname van geneesmiddelmoleculen in het lichaam, de verdeling over de verschillende weefsels en organen en de eliminatie. Het leverde mij mijn eerste wetenschappelijke publicatie op,

over de mechanismen van de uitscheiding van farmaca in gal.¹ Daarmee was definitief mijn belangstelling gewekt voor een loopbaan in de farmacologie. Aangemoedigd door mijn begeleiders Dick Meijer en Roel Vonk vroeg ik belet bij professor Lammers met de vraag of ik in aanmerking kon komen voor een promotieplaats. Hij stond mij welwillend te woord. Maar het gesprek liep heel anders dan ik had gedroomd. Lammers was van dezelfde generatie als mijn ouders: hij wees mij op de onzekerheden van een loopbaan in het wetenschappelijk onderzoek. Hij was van mening dat ik mijn apothekersdiploma moest behalen.

8 Bij de opleiding voor het apothekersexamen maakte ik voor het eerst kennis met de praktische farmacotherapie en met interindividuele variatie in de werking van geneesmiddelen. Eén van mijn opdrachten was het invoeren van een test waarmee een onderscheid kon worden gemaakt tussen zogenaamde ‘snelle’ en ‘langzame’ acetyleerders; een eigenschap die erfelijk is en die bepalend is voor de optimale dosering van bepaalde geneesmiddelen. In diezelfde periode verscheen er een advertentie in het Pharmaceutisch Weekblad, waarin een apotheker werd gevraagd voor een door het Preventiefonds gefinancierd onderzoeksproject getiteld ‘De antipyrine halfwaardetijd in speeksel als maat voor het farmacon-metaboliserend vermogen bij de mens’ in Leiden. Deze positie bood mij de kans om ervaring op te doen met farmacotherapie en daaraan gekoppeld met klinisch farmacologisch onderzoek bij de mens. Ik arriveerde in Leiden in het najaar van 1976.

Afscheidsrede

Mijnheer de rector magnificus, mijnheer de decaan van de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen, mijnheer de decaan van de Faculteit der Geneeskunde, waarde collega's, beste vrienden, lieve familie,

Dit jaar is het 41 jaar geleden dat ik voor de eerste keer het Groot Auditorium van de Leidse Universiteit betrad. De aanleiding was een rede met de treffende en, zelfs naar hedendaagse maatstaven, visionaire titel 'Farmacotherapie op Maat'.² De redenaar was, u raadt het al, professor Douwe Breimer die het ambt aanvaardde van hoogleraar Farmacologie. Zijn oratie markeerde de oprichting van de vakgroep Farmacologie in de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen. Een unicum in Nederland, waar van oudsher het vakgebied van de farmacologie behoorde tot het domein van de geneeskunde. Enkele weken na de oratie voegde ik me bij de groep in Leiden als promovendus op een, door het Preventiefonds gefinancierd, drie jaar durend project, in de verwachting na mijn promotie ergens als (ziekenhuis-) apotheker aan de slag te gaan. Vandaag kunnen we vaststellen dat ik wat langer ben gebleven. Je kunt je afvragen hoe dat is gekomen. "Meer dan veertig bij dezelfde baas is niet meer van deze tijd" zult u misschien denken. "Dat is maar de vraag" is mijn reactie, "het gaat er niet om hoe lang je ergens bent, het is vooral belangrijk dat je op het juiste moment op de juiste plek bent". En voor mij was Leiden om een verscheidenheid van redenen vaak 'the place to be'.

Met de benoeming van Douwe Breimer brak een periode aan waarin het geneesmiddelenonderzoek in Leiden een unieke ontwikkeling doormaakte; van de introductie van de vakken klinische farmacologie en farmacotherapie in de opleiding van apothekers als voorbereiding op nieuwe verantwoordelijkheden bij de advisering over en de bewaking van de behandeling met geneesmiddelen, naar de opleiding van onderzoekers met als specifiek aandachtspunt de ontdekking en de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Uiteindelijk zal dit naar de situatie

leiden waar elke patiënt een op hem of haar toegesneden unieke 'precisie' behandeling krijgt, wat inhoudt dat er voor elke patiënt een unieke interventie moet worden ontworpen en waarmee het ontwerp, de ontwikkeling en de klinische toepassing weer bij elkaar komen. Het was ook de periode waarin de farmacologie een brede wetenschappelijke basis en, mede door de opkomst van de farmacokinetiek, een eigen wetenschappelijke identiteit kreeg. Daarbij kreeg ik bij LACDR de kans alle functies te bekleden die er zijn, variërend van promovendus, tot hoofd van de vakgroep Farmacologie en uiteindelijk wetenschappelijk directeur van LACDR. Daarnaast kreeg ik de kans om ook buiten de universiteit interessante bestuurlijke functies te bekleden, variërend van het bestuur van de 'Nederlandse Vereniging voor Farmacologie', de 'Stuurgroep Innovatief Geneesmiddel Onderzoek Nederland' (STIGON), het Bestuur van het 'Top Instituut Pharma' (TIP-harma) tot en met President van de 'Europese Federatie voor Farmaceutische Wetenschappen' (EUFEPS) en 'last but not least' het voorzitterschap van het 'Wereldcongres Farmaceutische Wetenschappen' (PSWC) in Stockholm later dit jaar.

Volgens de Leidse traditie heb ik vanmiddag 40 minuten om terug te kijken op de ontwikkeling van het geneesmiddelenonderzoek in Leiden in de afgelopen ruim 40 jaar. Dat is 1 minuut per jaar. U begrijpt het wel, daarin kan ik onmogelijk volledig zijn. Ik zal mij daarom voor de gesproken versie beperken tot de hoofdlijnen en tot het onderzoek. Maar wel met af en toe een uitwijding over een interessant onderzoeksproject; vooral ook omdat dat zo leuk is. Voor de volledige versie van deze bespiegelingen verwijs ik graag naar de gedrukte versie van deze rede.

Farmacologie en farmacotherapie - subfaculteit Farmacie (1976-1987)

Toen ik in 1976, als pas afgestudeerd apotheker naar Leiden kwam stond het onderzoek op het terrein van de farmacokinetiek nog in de kinderschoenen. Met behulp van de eerste

gaschromatografen was het, in de jaren daaraan voorafgaand, mogelijk geworden het concentratie-belooft van geneesmiddelen in bloed te beschrijven. Dit had grote interindividuele verschillen aan het licht gebracht, niet alleen tussen verschillende stoffen, maar ook voor één en dezelfde stof tussen verschillende individuen. Daarbij moet u denken aan een factor dertig of veertig verschil in de concentraties van een geneesmiddel in het bloed van personen die dezelfde dosis van het geneesmiddel hadden ingenomen. Algemeen werd aangenomen dat dit de belangrijkste oorzaak was van interindividuele variatie in de werking van geneesmiddelen. En dat had er vervolgens toe geleid dat in de praktijk de dosering voor bepaalde geneesmiddelen werd aangepast op geleide van de concentratie in bloed, de bloedspiegel. Welke mechanismen ten grondslag lagen aan de grote verschillen in de concentraties van geneesmiddelen in het lichaam was onbekend. In de jaren vanaf 1980 zou het vakgebied van de farmacokinetiek een spectaculaire ontwikkeling doormaken. Vandaag hebben we dat tijdens het symposium in de Stadsgehoorzaal kunnen zien (Appendix A). Daarbij is het opmerkelijk dat niet één enkele ontdekking, maar, zoals we in het vervolg van dit betoog zullen zien, een combinatie van verschillende factoren heeft bijgedragen aan deze ontwikkeling.

De antipyrine metabolietentest

In het begin was ons onderzoek naar variabiliteit in de bloedconcentraties van geneesmiddelen vooral gericht op variatie in de activiteit van de enzymen die betrokken zijn bij de afbraak van geneesmiddelen in de lever. We volgden daarbij een farmacologische benadering: door de afbraak van modelstoffen (dat waren vaak geneesmiddelen) te bestuderen probeerden we inzicht te krijgen in de functie van de betrokken enzymen. In het algemeen werd daarbij de enzymactiviteit vastgesteld op basis van de afbraaksnelheid, de klaring van de moederstof. Mijn opdracht was het ontwikkelen van de 'antipyrine metabolieten test', waarbij de enzymactiviteit werd vastgesteld op basis van de vormingssnelheid van de afbraakproducten, de metabolieten. Waarom was niet precies duidelijk. Het kwam voort uit wetenschappelijke nieuwsgierigheid. Een mogelijke, achterlig-

gende, vraag was of daarmee de specificiteit kon worden verbeterd. Dat zou betekenen dat er meerdere enzymen betrokken zijn bij de oxidatie van geneesmiddel moleculen. Het was in die tijd nog volstrekt onbekend welke enzymen betrokken zijn bij de oxidatie van geneesmiddelmoleculen. Het was in meer dan één opzicht pionieren, ook in experimentele zin. Ik synthetiseerde zelf de metabolieten van antipyrine. En samen met collega's van de afdeling Analytische Chemie bouwde ik onze eerste HPLC, met zelfgemaakte scheidingskolommen en met een omgebouwde spectrofotometer als detector. Daarmee ontwikkelden we vervolgens de analytische methoden voor de bepaling van de concentraties van antipyrine en de metabolieten in plasma, speeksel en urine.^{3,4} Met de resultaten uit de eerste studies bij gezonde vrijwilligers (dat waren wij zelf) ontwikkelden we een farmacokinetisch model waarmee de vormingssnelheden van de verschillende metabolieten eenduidig konden worden vastgesteld.^{5,6} Daarmee waren we klaar voor toepassing van de antipyrine metabolieten test in gezonde vrijwilligers en in patiënten. Op datzelfde moment deed ik, hoewel dat eigenlijk niet de bedoeling was, nog één experiment met proefdieren. Ik bestudeerde het effect van voorbehandeling met 3-methylcholanthreen op de vorming van de metabolieten van antipyrine. Het resultaat was verbluffend: de enzyminductie bleek specifiek voor één van de metabole routes van antipyrine. Ik had aangetoond dat meer dan één enzym betrokken was bij het oxidatieve metabolisme van antipyrine.⁷ In dezelfde tijd bestudeerden we samen met professor Bob Smith van het St. Mary's Hospital in Londen het metabolisme van antipyrine in vrijwilligers met een genetisch defect in de oxidatie van geneesmiddelen, zogenoemde 'poor metabolizers' van debrisoquine. De analyse van de gegevens van de antipyrine studie leverde een even verbluffend resultaat op als de studie naar het effect van methylocholanthreen: ondanks dramatische veranderingen in het metabolisme van debrisoquine was er geen enkel verschil in het metabolisme van antipyrine.⁸ Deze bevindingen leidden tot het inzicht dat er een complex systeem van meerdere enzymen betrokken moest zijn bij de oxidatie van geneesmiddelen. Onze waarnemingen en vergelijkbare waarne-

mingen door andere onderzoekers zouden uiteindelijk leiden tot het identificeren van de familie van iso-enzymen van het cytochroom P-450 systeem dat de oxidatie van geneesmiddelen katalyseert. Douwe Breimer legde zich vervolgens toe op de ontwikkeling van de 'cocktail approach'^{9,10}, waarmee door het toedienen van een mengsel van verschillende model substraten in één experiment de variatie in de activiteit van een spectrum van verschillende enzymen *in vivo* kon worden vastgesteld.

Intussen was mijn loopbaan in een nieuwe fase beland; het werd opportuun geacht om ervaring op te doen in het buitenland, bij voorkeur in Amerika. Het was in het begin van 1980 dat onze aandacht werd gevestigd op een vacature voor een postdoctoral fellow in de groep van professor Gerhard Levy, een van de grondleggers van de farmacokinetiek. Ik arriveerde in Buffalo in november 1980 en zou er uiteindelijk bijna drie jaar blijven.

'Beyond pharmacokinetics'

Buffalo was, mede op basis van een 'center grant' van de Amerikaanse National Institutes of Health (NIH), één van de meest vooraanstaande onderzoekscentra op het terrein van de farmacokinetiek ter wereld. Naast de experimentele en de klinische aspecten van het vakgebied maakte ik er kennis met de wiskundige grondslagen van de farmacokinetiek. Voor het beschrijven van het beloop van de concentratie in bloed werd in die tijd nog veelvuldig gebruik gemaakt van compartimentele modellen. Een nadeel van deze modellen was dat de compartimenten geen enkele biologische betekenis hadden. Bovendien leek er geen duidelijke relatie te zijn tussen het beloop van de concentratie in bloed en het beloop van de intensiteit van het effect. De gevestigde orde van farmacologen was kritisch; door sommigen werd farmacokinetiek afgedaan als 'sophisticated nonsense'. Om de mechanistische basis van de farmacokinetiek te begrijpen, legde men zich in Buffalo vooral toe op de ontwikkeling van fysiologische farmacokinetische modellen. Dit zijn complexe, op fysiologische realiteit gebaseerde modellen, met een groot aantal compartimenten die elk een orgaan of een weefsel voorstellen en die met elkaar zijn verbonden door de bloedstroom.¹¹ In deze

wiskundige modellen kunnen twee soorten parameters worden onderscheiden, systeem-specifieke parameters die het functioneren van het biologische systeem beschrijven en stof-specifieke parameters die de eigenschappen van de stof karakteriseren. Door het grote aantal parameters, kunnen deze modellen moeilijk worden geïdentificeerd. Om die reden worden, indien mogelijk, die waarden van de systeem-specifieke parameters (bijvoorbeeld de doorbloeding van een bepaald orgaan), gelijkgesteld aan de experimenteel bepaalde waarden. Daarnaast kunnen de waarden van de fysiologische parameters worden geïdentificeerd door de gegevens van meerdere stoffen simultaan te analyseren. Dit is een belangrijk principe, dat we later opnieuw tegen komen bij het modelleren van de farmacodynamiek. Met de ontwikkeling van de fysiologische farmacokinetische modellen zijn de eerste stappen gezet op weg naar een systeem-benadering in de farmacologie. Door de mechanistische basis zijn deze modellen zeer geschikt voor extrapolatie.

Mijn komst in Buffalo viel samen met een keerpunt in Levy's wetenschappelijke loopbaan. Naast farmacokinetiek had Levy, alhoewel geen farmacoloog 'pur sang', een grote belangstelling voor farmacodynamiek: de bestudering van het beloop van de intensiteit van het effect van geneesmiddelen. In 1966 had dat geleid tot de publicatie van het inmiddels klassieke artikel 'Kinetics of Pharmacologic Effects'¹², waarin hij op basis van wiskundige analyses had aangetoond dat het beloop van de intensiteit van het farmacologisch effect fundamenteel verschilt van het beloop van de concentratie in bloedplasma. Hierbij moet worden aangetekend dat Levy een meester was in het ontwikkelen van nieuwe concepten op basis van een heranalyse van data van anderen. Ook hier was dat het geval, het artikel was gebaseerd op literatuurgegevens van de werking van spierverslappers (stoffen afgeleid van curare, het pijlgif van de indianen) bij de mens.¹³⁻¹⁵ Pas in 1980, 14 jaar later, was Levy klaar voor de volgende stap: fundamenteel en experimenteel onderzoek naar de relaties tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek; in de praktijk kortweg aangeduid met PKPD. Het was opnieuw pionieren: ik was de eerste postdoc die daarmee

aan de slag ging. In deze beginfase, en de eerlijkheid gebiedt om te zeggen ook later, bleef Levy dicht bij zijn eigen expertise, de farmacokinetiek; hij was en bleef vooral geïnteresseerd in de farmacokinetische aspecten van de relaties tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek gericht op vragen zoals, ‘wat is de concentratie van het farmacon op de plaats van werking?’, en ‘wat is de bijdrage van actieve metabolieten aan het effect?’ Door farmacokinetische artefacten uit te sluiten dan wel er voor te corrigeren probeerde hij een indruk te krijgen van interindividuele variatie in de farmacodynamiek, de concentratie-werkingsrelatie. Wat de onderliggende mechanismen van eventuele veranderingen in concentratie-werkingsrelatie waren had veel minder zijn belangstelling, waarschijnlijk omdat hij op dat punt in anderen zijn meerderen erkende. Mijn onderzoek richtte zich in eerste instantie op de vraag op welke plaats in het lichaam de concentratie van een farmacon een goede afspiegeling is van de concentratie op de plaats van werking. Die vraag is in het bijzonder van belang voor stoffen met een werking op het centrale zenuwstelsel, vanwege de beschermende werking van de bloed-hersenbarrière, waardoor lichaamsvreemde stoffen moeilijk in de hersenen doordringen. Om die reden is de concentratie in bloed vaak geen goede afspiegeling van de concentratie op de plaats van werking. Om vast te stellen op welke plek de concentratie een goede afspiegeling is van de concentratie op de plaats van werking, bestudeerden we, gebruik makend van enerzijds betrekkelijk primitieve methoden om het effect te kwantificeren, maar anderzijds zeer geavanceerde technieken om stoffen op een gecontroleerde manier toe te dienen, de concentratie-werkingsrelaties onder omstandigheden waarin de concentraties in verschillende weefsels niet met elkaar in evenwicht waren. Voor barbituurzuur derivaten was alleen in de cerebrale vloeistof in de cisterna magna, een speciaal compartiment in de hersenen, de concentratie-effect relatie onafhankelijk van het infusieschema; in operationele zin was deze concentratie dus een afspiegeling van de concentratie op de plaats van werking.¹⁶ Daarmee was de wetenschappelijke basis gelegd voor 42 publicaties in de serie ‘Kinetics of Drug Action in Disease’ die door Levy werden gepubliceerd in de jaren 1984-1994.¹⁷ Hij

toonde aan dat zowel variatie in de doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière als variatie in concentratie-werkingsrelatie de oorzaak kunnen zijn van variatie in intensiteit van het effect. Voor mij was het de eerste stap op weg naar fundamenteel onderzoek naar de relaties tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek. Ik was vast besloten mij daarbij vooral te concentreren op het modelleren van de variatie in de farmacodynamiek op het niveau van de mechanismen die ten grondslag liggen aan de concentratie-werkingsrelatie. Er lag per slot van rekening via Douwe een rechtstreekse lijn naar Ariëns en Van Rossum in Nijmegen, die in de jaren '60 van de vorige eeuw een sleutelrol hadden gespeeld in de ontwikkeling van de receptortheorie.¹⁸ Dat maakte ons bij uitstek geschikt om receptor theorie the koppelen aan farmacokinetiek.

Geneesmiddel ontdekking en ontwikkeling - Centrum voor Bio-Farmaceutische Wetenschappen (1987-2016)

Bij mijn terugkeer uit Buffalo was het onrustig in Leiden: de taakverdelings-operatie hing in de lucht en de toekomst van de Leidse apothekersopleiding stond ter discussie. In 1984 viel de beslissing om de subfaculteit Farmacie op te heffen. In de plaats van de subfaculteit Farmacie kwam het nieuwe Centrum voor Bio-Farmaceutische Wetenschappen (BFW) met als missie: 1) onderzoek naar de ontdekking en ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, 2) de opleiding van onderzoekers in de nieuwe studie Bio-Farmaceutische Wetenschappen en 3) samenwerking met de internationale farmaceutische industrie. De nieuwe focus op had grote gevolgen voor het onderzoek. Maar het was ook een geweldige uitdaging.

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen was, en is in feite nog steeds, in hoge mate empirisch, gebaseerd op screening en ‘trial & error’, en mede daardoor inefficiënt, tijdrovend en kostbaar. Om u een indruk te geven, de schattingen variëren nogal, (om niet te zeggen dat exacte gegevens ontbreken) de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel duurt ongeveer 10-12 jaar en vraagt een investering van ongeveer 1 miljard Euro. Er was behoefte aan een wetenschappelijke basis waarmee de werking

van kandidaat-geneesmiddelen kon worden voorspeld, die konden dienen als uitgangspunt voor het ontwerp van therapeutische interventies, de selectie van kandidaat geneesmiddelmoleculen en voor het optimaliseren van het ontwikkelingstraject. Tegen die achtergrond kreeg ik de kans om (naar Amerikaans model) een onafhankelijk en grotendeels extern te financieren onderzoekprogramma naar de fundamentele aspecten van de relaties tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek op te zetten. Daarvoor was het nodig om naast de concentratie van geneesmiddelen ook de intensiteit van het farmacologisch effect nauwkeurig en gedetailleerd te kwantificeren. Daarmee begon onze zoektocht naar geschikte biomarkers.

Kort na mijn terugkeer uit Buffalo werd ik voorgesteld aan Don Stanski, anesthesioloog uit Stanford. In de jaren daarvoor had hij furore gemaakt met studies naar de werking van anesthetica, waarbij hij het effect had gekwantificeerd op basis van veranderingen in de elektrische hersenactiviteit, het EEG.¹⁹ Het was het begin van een unieke samenwerking tussen de universiteiten van Stanford en Leiden. In de periode van 1983-1987 ontwikkelden we gezamenlijk een chronisch geïnstrumenteerd diermodel waarmee in individuele ratten, geheel stressvrij, het beloop van een verscheidenheid aan kwantitatieve EEG parameters, en later ook andere fysiologische parameters kon worden bepaald in samenhang met het beloop van de concentratie van het farmacon in bloed.²⁰ Het was een uitzonderlijke stap: in een tijd waarin de moleculaire biologie tot bloei kwam en onderzoekers zich meer en meer gingen toeleggen op de bestudering van de processen op cellulair en moleculair niveau, gingen wij ons juist toeleggen op kwantitatief farmacologisch onderzoek *in vivo*.

Farmacologie in spiegelbeeld

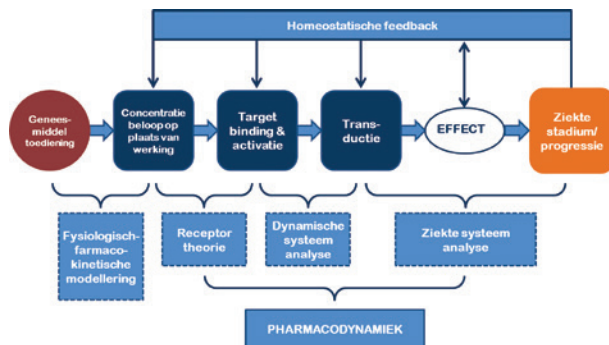
In onze eerste studies in het ratten EEG model bestudeerden we de PKPD relaties van midazolam, een benzodiazepine die is afgeleid van valium, en waarvan het effect tot stand komt door een specifiek aangrijpingspunt in de hersenen, de GABA_A receptor. Toediening van midazolam leidde tot karakteristieke veranderingen in het EEG, die nauwkeurig konden worden

gekwantificeerd. De analyse van het beloop van het EEG effect in samenhang met het beloop van de concentratie in bloed-plasma, liet zien dat, onafhankelijk van de dosis en de toedieningsroute, het EEG effect direct gerelateerd was aan de midazolam-concentratie in bloedplasma. Dat leverde een unieke S-vormige concentratie-werkingrelatie op die kon worden beschreven met de zogenoemde Hill vergelijking.²¹ Een belangrijke vraag was in hoeverre het EEG effect een, in mechanistisch opzicht, relevante biomarker is. Om die vraag te beantwoorden bestudeerden we het effect van de GABA_A receptor antagonist flumazenil. Daarmee kon het EEG effect van midazolam worden geantagoneerd. Dat leverde een concentratie-afhankelijke parallelle rechtsverschuiving van de concentratie-werkingsrelatie van midazolam op, hetgeen bevestigde dat het EEG effect een relevante maat is voor door benzodiazepinen geïnduceerde GABA-erge inhibitie.²² Uiteindelijk voerden we studies uit met 7 verschillende benzodiazepines. Daarbij werden significante verschillen gevonden in zowel de *in vivo* potentie (de concentratie waarbij het effect optreedt) en de *in vivo* intrinsieke effectiviteit (het maximale EEG effect). De verschillen in potentie waren gecorreleerd met de bindings-affiniteit in een *in vitro* GABA_A receptor assay. Bovendien werd een correlatie gevonden met vergelijkbare parameters in een model voor het anticonvulsief effect van benzodiazepinen.²³⁻²⁵ Daarmee was voor het eerst de farmacologische relevantie van een biomarker PKPD model aangetoond.

In 1990 presenteerden we de eerste resultaten van dit onderzoek op een door ons zelf georganiseerd satelliet symposium van het IUPHAR Wereld Farmacologie Congres met als titel 'Measurement and Kinetics of *In Vivo* Drug Effects'. Daarmee was, 14 jaar na mijn komst naar Leiden, het fundament gelegd voor een onafhankelijk onderzoeksprogramma naar de grondslagen van de relaties tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek. Enkele jaren later, bij mijn oratie heb ik ons onderzoek aangeduid met de titel 'Farmacologie in Spiegelbeeld' omdat het was gebaseerd op de geneesmiddel concentratie in bloed, de 'bloedspiegel'.²⁶

Op mechanisme gebaseerde PKPD modellen

Toen ik enige tijd geleden onze vrienden deelgenoot maakte van het voornemen mijn actieve loopbaan bij de universiteit af te sluiten, werd ik uitgedaagd de twee dingen te noemen die mij het meeste voldoening hadden gegeven. Zonder aarzeling heb ik ons onderzoek naar de grondslagen van de relaties tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek genoemd waardoor de basis werd gelegd voor het vakgebied van de systeemfarmacologie. En *ex equo* daaraan gekoppeld, de grote groep van jonge onderzoekers die belangrijke bijdragen hebben geleverd aan het onderzoek in Leiden en die nu een wereldwijd netwerk vormen van experts op het terrein van de systeemfarmacologie. In de gedrukte versie van deze rede vindt u een overzicht van hun namen en alle promoties die sinds de oprichting van de vakgroep Farmacologie tot stand zijn gekomen (Appendix B).



Figuur 1 Schematische structuur van op mechanisme gebaseerde modellen voor de relaties tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek. (overgenomen uit Danhof, 2015¹⁷)

Op mechanisme gebaseerde PKPD modellen zijn gebaseerd op wiskundige vergelijkingen waarmee de keten van processen op het causale pad van de toediening van een stof tot en met het effect op het biologische systeem, in strikt kwantitatieve zin worden beschreven (figuur 1).^{27,28} Daarbij gaat het om wiskundige uitdrukkingen voor 1) het beloop van de concentratie van het farmacon op de plaats van werking, 2) de binding van het

farmacon aan het biologische doelwit en de activatie daarvan, 3) de transductie van de respons in het biologische systeem en de invloed van homeostatische feedback mechanismen en 4) de interactie met ziekteprocessen.²⁸ Ik wil dat graag aan de hand van enkele voorbeelden toelichten, in het besef dat het verhaal hier misschien wel enigszins technisch wordt.

Farmacokinetiek - het beloop van de concentratie op de plaats van werking

In Leiden hebben we ons, voor wat betreft onderzoek op het terrein van de farmacokinetiek in de afgelopen jaren vooral toegelegd op het transport van stoffen naar de hersenen over de bloed-hersenbarrière; vooral ook omdat in de studies in Buffalo was aangetoond dat variatie in de doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière bijdraagt aan de variatie in werking. Onder leiding van Bert de Boer lag het accent aanvankelijk op de ontwikkeling van een *in vitro* model van de bloed-hersenbarrière, om de mechanismen die ten grondslag liggen aan het transport van stoffen over de bloed-hersenbarrière op cellulair niveau te bestuderen.^{29,30} Daarnaast en vooral ook daarna, is onder leiding van Liesbeth de Lange het onderzoek naar het transport van farmaca over de bloed-hersenbarrière *in vivo* tot bloei gekomen. Dit onderzoek heeft aangetoond dat de bloed-hersenbarrière geen statische barrière is, maar een orgaan ter hoogte van de wand van de haarvaten in de hersenen, waar het transport actief wordt gereguleerd. Een hoogtepunt was de ontdekking van de functionele rol van het transporteiwit P-glycoproteïne.³¹ Ons meest recente wapenfeit is de ontwikkeling van een fysiologisch farmacokinetisch (PBPK) model voor de verdeling van stoffen naar de hersenen. We konden dat model ontwikkelen omdat we de beschikking hadden over een unieke dataset met gedetailleerde informatie over het beloop van de concentraties van 9 model substraten in het bloed en in de extracellulaire vloeistof in de hersenen van de rat.³² Door deze data simultaan te analyseren konden de waarden van systeem-specifieke parameters worden bepaald. Met het door ons ontwikkelde fysiologisch farmacokinetische model kan voor nieuwe stoffen op basis van hun fysische en chemische

eigenschappen de verdeling naar de hersenen worden voorspeld. Bovendien vormt het een wetenschappelijke basis voor de ontwikkeling van strategieën waarmee de distributie van stoffen naar de hersenen kan worden verbeterd.

Receptortheorie in vivo: de relaties tussen concentratie en effect

In Leiden hebben we ons als een van de weinige onderzoeksgroepen in de wereld vooral toegelegd op de modellering van de farmacodynamiek, de mechanismen die ten grondslag liggen aan de relaties tussen de concentratie van een stof en de intensiteit van het effect. Ons onderzoek richtte zich op de ontwikkeling van wiskundige modellen voor het karakteriseren van concentratie-werkingsrelaties die gebaseerd zijn op receptortheorie en waarin een strikt onderscheid wordt gemaakt tussen stof-specifieke en systeem-specifieke parameters.³³ Daarbij ligt de nadruk op het identificeren van de vaak niet-lineaire functie waarmee de relatie tussen de bezetting van het doelwit en de intensiteit van het effect wordt beschreven. In principe kan, op dezelfde manier als we dat voor de fysiologisch farmacokinetische modellen hebben gezien, zo'n model worden geïdentificeerd door de concentratie-werkingscurven van een training-set van liganden, die dezelfde werking hebben, maar in kwantitatief opzicht verschillen in hun interactie met het doelwit, simultaan te analyseren. De eerste klasse van stoffen waarop we die analyse met succes hebben toegepast waren de benzodiazepinen. Dat leverde, naast de onderliggende systeem-specifieke transductiefunctie, schattingen van de *in vivo* bindingsaffiniteit en de *in vivo* intrinsieke effectiviteit op, die nauw gecorreleerd waren aan de vergelijkbare parameters *in vitro*.³⁴ Uiteindelijk zou dat leiden tot een volledig mechanistisch PKPD model voor de werking van stoffen via het GABA_A receptor complex.³⁵

In de loop van de jaren hebben we op receptortheorie gebaseerde PKPD modellen ontwikkeld voor een verscheidenheid aan biologische doelwitten, waaronder bij voorbeeld de μ -opiaat receptor³⁶, de adenosine A₁ receptor³⁷, de serotonine 5-HT_{1A} receptor³⁸ en de dopamine D₂ receptor³⁹ en voor een

een verscheidenheid aan farmacodynamische eindpunten (zoals effecten op hemodynamische variabelen als bloeddruk en hartslag, effecten op de lichaamstemperatuur, effecten op biochemische parameters, om maar enkele te noemen).¹⁷ Daarmee is aangetoond dat deze modellen universeel toepasbaar zijn. We hebben deze modellen vervolgens met succes toegepast om veranderingen in concentratie-werkingsrelaties te begrijpen en te voorspellen. Zo hebben we aangetoond dat verschillen in receptor expressie bepalend zijn voor de selectiviteit van werking, dat wil zeggen de scheiding tussen het gewenste effect en de bijwerking (bijvoorbeeld de effecten van adenosine receptor agonisten op de vetstofwisseling *versus* de bloedsomloop, en de effecten van opiaten op de pijnperceptie *versus* de ademhaling).^{40,41} Ook hebben we kunnen verklaren waarom concentratie-effect relaties (bijvoorbeeld van opiaten) in de mens verschillen van die bij proefdieren.⁴² En op basis van receptortheorie kan ook worden verklaard hoe langdurig gebruik kan leiden tot een verminderde gevoeligheid voor de werking van bijvoorbeeld opiaten^{43,44}; en hoe een kleine hoeveelheid alcohol kan leiden tot versterking van het effect van benzodiazepinen.^{45,46}

Op zoek naar evenwicht: homeostatische regelmechanismen

Tot nu toe heb ik over farmacodynamiek gesproken in termen van tijds-onafhankelijke concentratie-werkingsrelaties. Voor bepaalde klassen van stoffen geldt dat het effect pas geleidelijk, na uren en soms dagen tot weken tot expressie komt. En voor andere stoffen geldt dat het effect onder invloed van een regelmechanisme wordt afgezwakt. Om die fenomenen te kunnen beschrijven wordt gebruik gemaakt van concepten uit de regeltheorie en systeemdynamica. Dat levert complexe modellen op. Een voorbeeld is de modellering van het effect van serotonine 5-HT_{1A} receptor agonisten op de lichaamstemperatuur. Na toediening van 5-HT_{1A} agonisten treden onder bepaalde omstandigheden, maar niet altijd, opvallende fluctuaties (oscillaties) op in het beloop van de lichaamstemperatuur. Samen met collega Bert Peletier van het Mathematisch Instituut ontwikkelden we een fysiologisch model voor de regulatie van de

lichaamstemperatuur, waarbij het effect van 5-HT_{1A} agonisten tot stand komt door een effect op het 'setpoint' van het systeem.^{47,48} Teneinde dit complexe model te identificeren bestudeerden we de effecten van een training-set van verschillende 5-HT_{1A} receptor agonisten. Een nieuw, cruciaal element was dat, met behulp van intelligente infusieschema's, ook het verloop van de concentratie in de tijd werd gevarieerd. Een ander cruciaal aspect was dat, op basis van wiskundige principes, het aantal te schatten parameters in het model in eerste instantie kon worden gereduceerd. Deze analyse leverde, naast waarden voor de systeem-specifieke parameters voor de regulatie van de lichaamstemperatuur, waarden voor de affiniteit en de intrinsieke effectiviteit van de verschillende stoffen aan 5-HT_{1A} receptor *in vivo* op, die nauw waren gecorreleerd met de waarden in een *in vitro* bioassay.³⁸ Inmiddels hebben we concepten uit de systeemdynamica toegepast op een verscheidenheid aan homeostatische regelsystemen, waaronder de effecten van S1P receptor agonisten op de bloeddruk op basis van het Guyton model van het cardiovasculaire systeem^{49,50}, en de effecten van dopamine receptor liganden op de afgifte van prolactine.⁵¹

De dynamiek van het lichaam zelf

Tot nu toe zijn we er bij de bespreking van PKPD modellering van uit gegaan dat het biologische systeem constant is, oftewel niet verandert met de tijd. Bovendien hebben we uitsluitend gesproken over farmacologie, dat wil zeggen over de modellering van effecten, die ook in gezonde systemen kunnen worden waargenomen. Echter de werkelijkheid is anders. Biologische systemen hebben ook hun eigen dynamiek. Daarbij valt te denken aan circadiaanse ritmen (de biologische klok) en aan veranderingen in het functioneren van het biologische systeem met de leeftijd of als gevolg van het voortschrijden van ziekte.

Farmacologie in kinderen

Bij de vakgroep Farmacologie hebben vooral Catherijne Knibbe, en Oscar Della Pasqua, elk vanuit hun eigen invalshoek het initiatief genomen tot onderzoek naar veranderingen in de werking van geneesmiddelen in de kinderleeftijd. Dat

onderzoek heeft in tegenstelling tot wat we hiervoor besproken betrekking op de analyse van gegevens die in klinische studies bij de mens zijn verkregen. Daarbij werken we al jaren samen met Dick Tibboel en zijn collega's van het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam. Door toepassing van nieuwe geavanceerde statistische technieken, de zogenoemde 'populatie benadering', zijn we er in geslaagd om voor verschillende stoffen de veranderingen in de farmacokinetiek met de leeftijd vast te stellen. Dit heeft nieuwe richtlijnen voor de dosering van morfine in pasgeborenen opgeleverd, waarbij de jongste kinderen soms hogere doseringen nodig hebben terwijl de dosering voor oudere kinderen kon worden verlaagd.⁵² Het is echter ondoenlijk om voor alle geneesmiddelen afzonderlijk de leeftijdsafhankelijke veranderingen in farmacokinetiek vast te stellen. Om die reden richt ons onderzoek zich vooral op fysiologisch farmacokinetische (PBPK) modellen.⁵³ De informatie over de veranderingen in de farmacokinetiek van de door ons bestudeerde geneesmiddelen, zoals amikacine, morfine, en midazolam levert daarbij de kwantitatieve informatie over de veranderingen in de onderliggende fysiologische processen, zoals de glomerulaire filtratiesnelheid in de nier en de metaboliserende activiteit van enzymen in de lever.^{52,54,55} Daarmee zijn de eerste stappen gezet op weg naar een 'systeembenadering' voor het voorspellen van veranderingen in farmacokinetiek in kinderen en de daaraan gekoppelde veranderingen in farmacodynamiek, en uiteindelijk het voorspellen van de effecten van de behandeling met geneesmiddelen in de kinderleeftijd op de ontwikkeling op lange termijn. Daarvoor zijn nieuwe biomarkers nodig waarmee het effect van farmaca op onder meer de fysiologische ontwikkeling kan worden gekwantificeerd.

Ziekte en ziekteprogressie

Onder leiding van Rob Voskuyl en Oscar Della Pasqua hebben we onderzoek verricht naar de werking van farmaca in experimentele diermodellen voor ziekte, in het bijzonder epilepsie en chronische pijn. Dit onderzoek was specifiek gericht op de mechanismen van resistentie voor anti-epileptica, en op

de translatie van de effecten van analgetica vanuit het laboratorium naar de kliniek. Daarnaast hebben we ons gericht op het karakteriseren van de effecten van geneesmiddelen op ziekte progressie op basis van de analyse van de gegevens uit klinische studies. Om de effecten van geneesmiddelen op het voortschrijden van de ziekte vast te stellen en te voorspellen hebben wij samen met onder meer Joost de Jongh van LAP&P Consultants het concept van Ziekte Systeem Analyse (Disease Systems Analysis) geïntroduceerd.⁵⁶ Dit is een mechanistische beschrijving van ziekte progressie op basis van een keten van wiskundige vergelijkingen, waarmee veranderingen in de onderliggende biochemische processen worden beschreven. Daarbij wordt een onderscheid gemaakt tussen symptomatische- en ziekte-modificerende effecten. Vanwege het mechanistische karakter zijn deze modellen bij uitstek geschikt voor extrapolatie. Inmiddels hebben we deze benadering met succes toegepast in studies naar de progressie van diabetes mellitus type 2 en osteoporose.^{57,58}

Farmacokinetiek als basis voor de ontdekking, de ontwikkeling en de toepassing van geneesmiddelen

Deze voorbeelden uit ons eigen onderzoek illustreren de unieke ontwikkeling die het vakgebied van de farmacologie, en in het bijzonder de farmacokinetiek in de afgelopen ruim 40 jaar heeft doorgemaakt. Belangrijke wapenfeiten zijn: 1) het ophelderen van de moleculaire mechanismen van de opname, de verdeling en de eliminatie van farmaca, 2) de introductie van fysiologisch farmacokinetische modellering als eerste stap op weg naar de systeembenadering in de farmacologie, 3) de introductie van op mechanisme gebaseerde PKPD modellering, en 4) de introductie van geavanceerde statistische technieken, kortheidshalve aangeduid als de ‘populatie analyse’. Dit alles heeft de wetenschappelijke basis opgeleverd waarmee het beloop van de concentratie van een geneesmiddel, en die van het effect, inclusief de inherente intra- en interindividuele variabiliteit, kan worden beschreven en voorspeld. Farmacokinetiek en daaraan gekoppeld de PKPD modellering zijn niet meer weg te denken uit het moderne geneesmiddelenonderzoek.

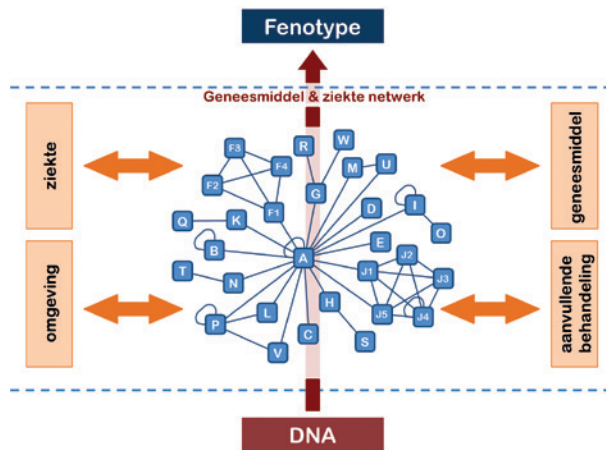
Systeemtherapeutica: stratificeren, individualiseren en combineren

Bij het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen worden we steeds geconfronteerd met nieuwe uitdagingen. Voor veel ziekten, waaronder vooral chronisch progressieve ziekten bij ouderen, zijn nog geen doeltreffende geneesmiddelen beschikbaar. En de ontwikkeling van resistentie van bacteriën voor antibiotica is een bron van grote zorg. Het onderzoek naar de relaties tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek biedt daartoe belangrijke aanknopingspunten. Ik wil daar graag enkele woorden aan wijden. Ik doe dat overigens met enige aarzeling, in het besef dat dit mijn afscheidscollege en niet mijn oratie is.

Convergentie, variatie en veerkracht

De wiskundige modellen die ik tot nu toe heb besproken zijn niet toereikend om alle fundamentele eigenschappen van het gedrag van biologische systemen te beschrijven.⁵⁹ Ik noem er hier drie, waarvoor dat nog niet het geval is. De eerste van die eigenschappen is *convergentie* of *redundance*: het verschijnsel dat meerdere, van elkaar onafhankelijke moleculaire defecten kunnen leiden tot ogenschijnlijk dezelfde ziekte met vergelijkbare symptomen. Zo kunnen, op basis van het moleculaire mechanisme, bij ouderdomsdiabetes al 6 verschillende subtypen worden onderscheiden. Dit kan tot gevolg hebben dat, afhankelijk van het moleculaire mechanisme van de ziekte een andere therapeutische interventie nodig is. De tweede eigenschap is *variabiliteit*: het verschijnsel dat het effect van een farmacon varieert van persoon tot persoon, en bovendien binnen één persoon kan variëren van moment tot moment. We zijn op dit moment wel in staat variatie te beschrijven, maar we zijn nog niet goed in staat om variatie te voorspellen. Deze variatie wordt bepaald door verscheidenheid aan erfelijke en omgevingsfactoren. Het uiteindelijke effect van een geneesmiddel wordt dus bepaald door de interactie met andere factoren in het biologische systeem. Om variabiliteit te voorspellen zijn derhalve interactie modellen nodig. De derde eigenschap die we nog niet goed kunnen beschrijven is *veerkracht*: het verschijnsel dat bij chronisch progressieve ziekten de eerste symptomen pas in

een vergevorderd stadium van de ziekte optreden; en tevens het verschijnsel dat het effect van de behandeling met een geneesmiddel teniet wordt gedaan doordat bepaalde functies worden overgenomen door compensatie mechanismen in het biologische systeem. Wiskundige modellen gebaseerd op een enkelvoudige keten van processen op het causale pad van toediening van een farmacon tot en met de respons (zoals in figuur 1), volstaan niet om deze complexe verschijnselen te beschrijven. Daarvoor zijn meer geavanceerde modellen nodig gebaseerd op biologische netwerken. Dit sluit aan bij recente ontwikkelingen op het terrein van de systeembioïologie: systeembioïologie gaat uit van biochemische netwerken als basis voor het functioneren van biologische systemen (figuur 2). De ontrafeling van de biochemische netwerken zal naar verwachting belangrijke nieuwe inzichten in de moleculaire mechanismen van ziekte en daaraan gekoppeld nieuwe doelwitten voor geneesmiddelen opleveren.



Figuur 2 Biologisch netwerk als de basis voor de ontdekking, ontwikkeling en toepassing van systeemtherapeutica (overgenomen uit Danhof, 2016⁵⁹).

Dit zal leiden tot nieuwe therapeutische interventies die sterk verschillen van de behandeling met thans gangbare geneesmid-

delen. Systeemtherapeutica zijn gericht op het ziekteproces.

Dat betekent dat inzicht in de moleculaire mechanismen van de ziekte nodig is. De behandeling zal, veel meer dan voorheen, pre-emptief of preventief zijn, wat inhoudt dat de behandeling al wordt gestart voordat de klinische verschijnselen van de ziekte zich hebben geopenbaard. Nieuwe inzichten in de moleculaire mechanismen van de ziekte zal leiden tot verdergaande differentiatie in de diagnostiek, waarbij meerdere subtypen van dezelfde ziekte kunnen worden onderscheiden. De behandeling zal daardoor in de toekomst steeds vaker gestratificeerd zijn, waarbij de keuze voor het geneesmiddel is gebaseerd op het moleculaire mechanisme van de ziekte. Naast stratificering bij de keuze van een geneesmiddel kan verdergaande individualisering van de therapie nodig zijn, bij voorbeeld om de dosering aan te passen aan interindividuele verschillen in de farmacokinetiek en/of de farmacodynamiek. Dat brengt de noodzaak mee om te komen tot betere voorspelling van interindividuele variatie. Op basis daarvan kan de behandeling worden geïndividualiseerd. Maar daarmee zijn we er nog niet. Een belangrijk struikelblok bij het ontwerpen van effectieve therapeutische interventies is de *veerkracht* van het biologische systeem. Daarvoor ligt de basis in de netwerk structuur: binnen een biologisch netwerk leiden verschillende wegen naar hetzelfde doel (figuur 2). Dat betekent dat bijvoorbeeld bij een blokkade van één van die wegen, de functie kan worden overgenomen door een andere parallelle route, met als gevolg dat het oorspronkelijke effect van een geneesmiddel grotendeels te niet wordt gedaan. Dat betekent dat het nodig kan zijn om op meer dan één punt in te grijpen in een biologisch netwerk, door gebruik te maken van een rationele combinatie van meerdere geneesmiddelen. Dat levert nieuwe systeemtherapeutica op, gebaseerd op de trias: gestratificeerd, geïndividualiseerd en gecombineerd. Behandelingen met systeemtherapeutica zijn daarmee 'multitarget' behandelingen, waarvan het effect wordt bepaald door de interacties in het biologische netwerk. In de afgelopen jaren hebben wij al de eerste stappen gezet op weg naar de modellering van farmacodynamische interacties in biologische netwerken. De modelstructuren gebaseerd op de wiskundige beschrijving van cascade van processen op het

causale pad van de toediening van een stof tot en met het uiteindelijke effect, zoals hiervoor besproken, vormen de bouwstenen voor de modellering van de systeem respons na toediening van een combinatie van stoffen. Onze analyses hebben laten zien dat farmacodynamische interacties in hoge mate niet-lineair zijn en bovendien vaak in hoge mate dimensioneel zijn, wat betekent dat ze alleen optreden onder zeer specifieke condities. Dat maakt het ontwerpen van individuele combinaties van geneesmiddelen tot een grote uitdaging, waarbij niet alleen de juiste combinatie van stoffen moet worden toegepast, maar bovendien ook de dosering nauwkeurig moet worden vastgesteld.⁴⁶ Dit kan niet op basis van 'trial & error'. Hier zijn wiskundige modellen waarmee het effect van de behandeling in strikt kwantitatieve zin kan worden voorspeld, onmisbaar.

Daarmee ben ik aangekomen bij wat je wel het 'leitmotiv' van het onderzoek van de vakgroep Farmacologie zou kunnen noemen, de 'cocktail approach'. De term werd geïntroduceerd door Douwe Breimer toen hij een mengsel van stoffen toediende om variatie in de activiteit van verschillende geneesmiddel-metaboliserende enzymen te bestuderen. Vervolgens hebben wij bij het identificeren van op mechanisme gebaseerde PKPD modellen gebruik gemaakt van 'training-sets' van stoffen die wel dezelfde werking hebben, maar die in kwantitatief opzicht verschillen in hun interactie met het doelwit. Tot dusverre waren deze combinaties een instrument om het biologische systeem te karakteriseren. En ten slotte zijn we uitgekomen op rationele combinaties van geneesmiddelen als doel en daarmee als nieuwe therapeutische realiteit.

Implicaties voor beoordeling en klinische toepassing

De introductie van nieuwe systeemtherapeutica heeft vergaande gevolgen voor de beoordeling door de overheid en voor de toelating tot de markt. Op dit moment worden de werkzaamheid en de veiligheid van geneesmiddelen beoordeeld op basis van de uitkomsten van klinische studies waarin het effect op harde klinische eindpunten eenduidig wordt vastgesteld. Voor nieuwe therapeutische interventies die erop gericht zijn ziekte

te voorkomen (preventieve behandeling) of waarvan het effect tot stand komt door het in een vroeg stadium remmen van het voortschrijden van de ziekte (pre-emptieve behandeling) is een nieuwe benadering nodig, die is gebaseerd op biomarker responses en op het voorspelden in plaats van het waargenomen behandel-effect. De ontwikkeling van nieuwe biomarkers en nieuwe, op mechanisme gebaseerde PKPD modellering gaan daarbij hand-in-hand. Ten slotte heeft de introductie van nieuwe systeemtherapeutica ook grote gevolgen voor de klinische praktijk. Door verdergaande verfijning van de diagnostiek, zullen we in de toekomst geconfronteerd worden met de situatie waarin in feite elke patiënt een 'zeldzame ziekte' heeft. Dat brengt met zich mee dat het noodzakelijk wordt om voor elke patiënt een op hem of haar toegeneden therapeutische interventie te ontwerpen. De scheiding tussen farmaceutische wetenschappen en farmaceutische praktijk wordt daarmee kunstmatig.

Academisch ondernemerschap en open innovatie

Een belangrijke vraag is hoe de ontwikkeling van systeemtherapeutica daadwerkelijk kan worden gerealiseerd en wat daarin de rol van de universiteit is. In de afgelopen jaren is er aan de universiteiten veel veranderd. Eén voorbeeld is de aandacht voor 'academisch ondernemerschap'. Van de leden van de wetenschappelijke staf wordt verwacht dat zij een eigen onafhankelijk, en grotendeels extern te financieren onderzoeksprogramma ontwikkelen en in stand houden. Het verwerven en continueren van externe subsidies is daarmee een belangrijke succesfactor geworden in het academisch bedrijf. Daarbij ligt de nadruk op subsidies uit de zogenoemde tweede geldstroom (dat wil zeggen subsidies van NWO, de 'Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek' en de 'European Research Council' (ERC)). Daar zijn de kansen niet voor elk vakgebied hetzelfde. Bovendien zijn er, afhankelijk van het vakgebied, ook andere mogelijkheden van financiering. Dit noopt tot maatwerk. Een belangrijke vraag is ook hoe, vanuit het fundamentele onderzoek direct, dan wel indirect een bijdrage kan worden geleverd aan de oplossing van medische of maatschappelijke problemen.

Voor het onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen zijn er mogelijkheden tot het verwerven van financiering in de derde geldstroom door samenwerking met ‘collectebus fondsen’ en met de farmaceutische industrie. In dit verband is het van belang dat collectebus fondsen zich meer en meer opstellen als vertegenwoordigers van de patienten. Dat heeft er toe geleid dat zij veel meer dan voorheen een eigen koers varen, door zelf onderzoeksprogramma’s te ontwikkelen en de hun ter beschikking staande middelen inzetten in open innovatie projecten. Daar liggen voor universitaire onderzoekers kansen om bijdragen te leveren aan maatschappelijk relevante vraagstellingen. Op een vergelijkbare manier is ook de farmaceutische industrie geïnteresseerd in open innovatie. Dit biedt nieuwe mogelijkheden voor het ontwikkelen van onafhankelijke extern gefinancierde onderzoeksprogramma’s waarin daadwerkelijk een bijdrage wordt geleverd aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Ik wil dat graag illustreren aan de hand van ons eigen onderzoek.

In de beginjaren hebben we, bij het opzetten van het fundamentele onderzoek naar de relaties tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek, steun ontvangen uit de eerste geldstroom in de vorm van technische ondersteuning, onderzoeksapparatuur en een enkele AIO. Deze middelen hebben we benut om de chronisch geïnstrumenteerde diermodellen te ontwikkelen waarin het beloop van de farmacologische respons kan worden bepaald in samenhang met het beloop van de concentratie van de stof en eventueel de metabolieten. Dit vooronderzoek vormde de basis voor een succesvolle subsidie-aanvraag bij NWO. Daarmee konden de eerste studies met midazolam en de andere benzodiazepinen in het ratten EEG model worden uitgevoerd die ik zojuist heb beschreven en waarmee de farmacologische relevantie van een PKPD model werd aangetoond. Daarmee was een (experimentele) basis gecreëerd voor het fundamentele onderzoek naar de relaties tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek. Naast deze onderzoeksactiviteiten manifesteerden we ons in de organisatie van internationale symposia (de 7 Internationale Symposia on Measurement &

Kinetics of *In Vivo* Drug Effects in Noordwijkerhout in de jaren 1990-2014) en postdoctorale cursussen over farmacokinetiek en PKPD modellering. Dat heeft er in belangrijke mate toe bijgedragen dat onze expertise op het terrein van de PKPD modellering zichtbaar werd. Het bleek een unieke ‘niche’ omdat het raakvlakken heeft met vrijwel alle aspecten van de ontwikkeling en de toepassing van geneesmiddelen. Daarmee vormt het ook een uitstekende basis voor samenwerking met onderzoeksgroepen zowel binnen LACDR als daarbuiten. Binnen het LACDR ontstonden structurele, en grotendeels extern gefinancierde, samenwerkingen met Ad IJzerman in de sectie Farmacochemie op het terrein van de toepassing van PKPD modellering bij het ontwerp van nieuwe geneesmiddelmoleculen en met aanvankelijk Harry Boddé en later Joke Bouwstra in de sectie Drug Delivery Technology op het terrein van de gestuurde transdermale toediening van farmaca. Buiten het LACDR heeft dat geleid tot enkele langdurige samenwerkingen met top klinische instellingen in Nederland, waaronder de ‘Stichting Epilepsie Instellingen Nederland’ (SEIN) en het Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein. Daarnaast toonde de farmaceutische industrie grote belangstelling voor ons werk in de breedste zin: de resultaten van ons onderzoek, de door ons ontwikkelde PKPD modellen, de door ons opgeleide onderzoekers, en de door ons aangeboden onderwijsprogramma’s. Dat leidde tot een groot aantal door de industrie gefinancierde projecten waarop in de loop der jaren enige tientallen AIO’s en postdoc’s zijn opgeleid.

Gaandeweg werd steeds vaker ons advies gevraagd voor de toepassing van op mechanisme gebaseerde PKPD modellering in commerciële projecten. Omdat deze activiteit niet verenigbaar was met een academische onderzoeksomgeving, werd besloten die onder te brengen in een zelfstandig bedrijf als spin-off van de vakgroep Farmacologie. Dit leidde in 1999 tot de oprichting van LAP&P Consultants BV. LAP&P heeft een uniek profiel in vergelijking met andere spelers in het veld: het is nauw gelieerd aan de Universiteit Leiden, en gespecialiseerd in de ontwikkeling en toepassing van op mechanisme geba-

seerde PKPD modellen. In deze academische omgeving krijgen de medewerkers ook de gelegenheid om een deel van hun tijd te besteden aan eigen onderzoek en aan onderwijs activiteiten.

In 2006 gingen we, voor wat betreft de samenwerking met de internationale farmaceutische industrie, een nieuwe uitdaging aan. Tot die tijd hadden we samengewerkt in één-op-één relaties met industriële partners vaak in op pre-competitieve onderwerpen. Dit riep de vraag op of het niet mogelijk zou zijn om samen te werken in pre-competitieve projecten. Samenwerken biedt de mogelijkheid om van elkaar te leren. Bovendien beschikt de industrie over enorme hoeveelheden data. Door die met elkaar te delen ontstaan unieke mogelijkheden om op mechanisme gebaseerde PKPD modellen te ontwikkelen. Tegen die achtergrond hebben we met steun van het 'Top Instituut Pharma' (TIPharma) het 'Mechanism-based PKPD Modelling Platform' opgericht, een consortium van 8 internationale farmaceutische industrieën en 4 academische partners, dat zich ten doel stelde PKPD modellen te ontwikkelen op basis van het delen van data die bij de partners beschikbaar waren. Daarvoor hebben we een unieke infrastructuur gecreëerd, waarmee data afkomstig van verschillende partners werden gecontroleerd, geanonimiseerd en vervolgens samengevoegd en geanalyseerd. In de loop der jaren hebben we een verscheidenheid aan projecten uitgevoerd. Nederland heeft, met het TIPharma initiatief, een voortrekkersrol gespeeld bij de ontwikkeling van open innovatie. Een bijkomend voordeel is dat open innovatie leidt tot een grotere transparantie. Dit kan bijdragen aan een veranderende publieke opinie en een positieve impuls geven aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

Bespiegelingen over farmacologie

Dames en heren, ik heb u de ontwikkeling van het geneesmiddelenonderzoek in Leiden in de afgelopen ruim 40 jaar vanaf de oprichting van de vakgroep Farmacologie in 1975 geschetst. Het was een periode waarin het geneesmiddelenonderzoek in Leiden een unieke ontwikkeling doormaakte; van de opleiding van apothekers met als specifiek aandachtspunt het

optimaliseren van de farmacotherapie, naar de opleiding van onderzoekers met als specifiek aandachtspunt de ontdekking en ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Het was ook de periode waarin het vakgebied van de farmacologie een unieke ontwikkeling doormaakte en, mede door de opkomst van de farmacokinetiek, een eigen identiteit kreeg. En ten slotte was het ook de periode waarin, door de opkomst van de moleculaire biologie, de behandeling met geneesmiddelen een heel ander perspectief kreeg, van het bestrijden van de symptomen van de ziekte, volgens het 'one size fits all' principe, naar de 'cocktail approach', de op de individuele patiënt toegesneden behandeling met een combinatie van stoffen, gericht op remmen van het ziekteproces. Geneesmiddelen worden in toenemende mate 'precision treatments', toegesneden op de eigenschappen van de individuele patiënt. De expertise bij het LACDR met betrekking tot de ontdekking en de ontwikkeling van nieuwe biomarkers en de wiskundige modellering van de interacties tussen tussen farmacokinetiek, farmacodynamiek, omgevingsfactoren en ziekteprocessen vormen daarvoor de wetenschappelijke basis. Het LACDR is door samenwerking tussen de secties Analytische Biowetenschappen en Farmacologie bij uitstek gekwalificeerd om daar invulling aan te geven. Uiteindelijk kunnen zulke 'precision treatments' alleen worden ontwikkeld in nauwe samenspraak met diegenen die rechtstreeks betrokken zijn bij de behandeling van patiënten in de dagelijkse praktijk. Omgekeerd is de kennis van en ervaring met de fundamentele aspecten van de ontwikkeling van geneesmiddelen, onmisbaar in de klinische praktijk. Daarmee komen onderzoek en praktijk weer bij elkaar om elkaar wederzijds versterken. Leiden is uniek toegerust om daaraan, in nauwe samenwerking tussen enerzijds het LACDR en anderzijds het LUMC, invulling te geven. In de afgelopen jaren heb ik, samen met Henk-Jan Guchelaar van de afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie van het LUMC, het profileringsgebied 'Translational Drug Discovery & Development' mogen uitwerken. Dat heeft al een aantal interessante samenwerkingen opgeleverd. Op basis van wederzijds vertrouwen heeft dat geleid tot een verdere toenadering tussen LACDR en LUMC. Het resultaat daarvan is

zichtbaar: de nieuwe opleiding voor apothekers in Leiden is in september jongstleden van start gegaan. Daarmee is voor mij op een wel heel unieke manier de cirkel gesloten. Ik kijk met heel veel genoegen terug op een fantastisch tijd. In die periode is er onvoorstelbaar veel gebeurd en heb ik met veel mensen samengewerkt. Enkele heb ik met name genoemd. Het is helaas niet mogelijk hier iedereen bij name te noemen. Ook voor hen die niet genoemd zijn geldt dat ik ze graag wil danken voor de constructieve, inspirerende en plezierige samenwerking. Zelf ga ik verder als ZZP'er, in een adviespraktijk met de naam 'Meindert Danhof Pharmacology Advice'. Maar ook als ZZP'er kan ik het niet alleen. In die hoedanigheid, maar ook op andere mogelijke manieren, hoop ik u nog vaak te ontmoeten en met u samen te werken.

Ik wil graag afsluiten met wat inmiddels een traditie is bij de vakgroep Farmacologie: het afsluiten van academische redevoeringen met een welgemeend advies. In 1976 sloot Douwe Breimer zijn oratie 'Farmacotherapie op Maat', over interindi-

viduele verschillen in de gevoeligheid voor geneesmiddelen af met de woorden: *Straks volgt de receptie. Weest u zich ervan bewust dat alle factoren die op geneesmiddelen van toepassing zijn ook gelden voor alcohol. Dit heeft tot gevolg dat de een er beter tegen kan dan de ander.* Bij mijn eigen oratie in 1996, waarin ik sprak over PKPD modellen waarmee de intensiteit en de duur van het effect van geneesmiddelen kan worden voorspeld heb ik daarop geparafraseerd met de volgende zin: *Hierna volgt de receptie. Veel van wat ik zojuist heb gezegd is ook van toepassing op alcohol. U kunt dus zelf de optimale dosis vaststellen.* Vandaag heb ik een pleidooi gehouden voor het gebruik van rationele combinaties van geneesmiddelen. Daar wil ik graag het volgende advies verbinden: *Hierna volgt opnieuw een receptie. Alles wat Douwe en ik in de afgelopen ruim veertig jaar hebben gezegd over geneesmiddelen geldt ook voor alcohol. U moet dus zeker eens een cocktail proberen. Maar wees voorzichtig, het is en blijft precisiewerk.*

Ik heb gezegd.

Referenties

- 1 R.J. Vonk, M. Danhof, T. Coenraads, A.B. van Doorn, K. Keulemans, A.H. Scaf en D.K. Meijer, *Influence of bile salts on hepatic transport of dibromosulphthalein*. Am J Physiol, 1979. **237**(6): p. E524-534.
- 2 D.D. Breimer, *Farmacotherapie op Maat*. Oratie Rijksuniversiteit Leiden, 29 oktober 1976.
- 3 M. Danhof, A.G. de Boer, E. de Groot-Van der Vis en D.D. Breimer, *Assay of 3-carboxy-antipyrine in urine by capillary gas chromatography with nitrogen selective detection. Some preliminary results in man*. Pharmacology, 1979. **19**(4): p. 215-220.
- 4 M. Danhof, E. de Groot-Van der Vis en D.D. Breimer, *Assay of antipyrine and its primary metabolites in plasma, saliva and urine by high-performance liquid chromatography and some preliminary results in man*. Pharmacology, 1979. **18**(4): p. 210-223.
- 5 M. Danhof en D.D. Breimer, *Studies on the different metabolic pathways of antipyrine in man. I. Oral administration of 250, 500 and 1000 mg to healthy volunteers*. Br J Clin Pharmacol, 1979. **8**(6): p. 529-537.
- 6 M. Danhof, A. van Zuilen, J.K. Boeijsing en D.D. Breimer, *Studies of the different metabolic pathways of antipyrine in man. Oral versus i.v. administration and the influence of urinary collection time*. Eur J Clin Pharmacol, 1982. **21**(5): p. 433-441.
- 7 M. Danhof, D.P. Krom en D.D. Breimer, *Studies on the different metabolic pathways of antipyrine in rats: influence of phenobarbital and 3-methylcholanthrene treatment*. Xenobiotica, 1979. **9**(11): p. 695-702.
- 8 M. Danhof, J.R. Idle, M.W. Teunissen, T.P. Sloan, D.D. Breimer en R.L. Smith, *Influence of the genetically controlled deficiency in debrisoquine hydroxylation on antipyrine metabolite formation*. Pharmacology, 1981. **22**(6): p. 349-358.
- 9 J.H. Schellens, J.H. van der Wart, M. Danhof, E.A. van der Velde en D.D. Breimer, *Relationship between the metabolism of antipyrine, hexobarbitone and theophylline in man as assessed by a 'cocktail' approach*. Br J Clin Pharmacol, 1988. **26**(4): p. 373-384.
- 10 D.D. Breimer en J.H. Schellens, *A 'cocktail' strategy to assess in vivo oxidative drug metabolism in humans*. Trends Pharmacol Sci, 1990. **11**(6): p. 223-225.
- 11 M. Rowland, *Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulations principles, methods, and applications in the pharmaceutical industry*. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2013. **2**: p. e55.
- 12 G. Levy, *Kinetics of pharmacologic effects*. Clin Pharmacol Ther, 1966. **7**(3): p. 362-372.
- 13 W. Kalow, *Urinary excretion of d-tubocurarine in man*. J Pharmacol Exp Ther, 1953. **109**(1): p. 74-82.
- 14 W. Kalow, *The distribution, destruction and elimination of muscle relaxants*. Anesthesiology, 1959. **20**(4): p. 505-518.
- 15 E.N. Cohen, A. Corbascio, and G. Fleischli, *The distribution and fate of d-tubocurarine*. J Pharmacol Exp Ther, 1965. **147**: p. 120-129.
- 16 M. Danhof en G. Levy, *Kinetics of drug action in disease states. I. Effect of infusion rate on phenobarbital concentrations in serum, brain and cerebrospinal fluid of normal rats at onset of loss of righting reflex*. J Pharmacol Exp Ther, 1984. **229**(1): p. 44-50.
- 17 M. Danhof, *Kinetics of drug action in disease states: towards physiology-based pharmacodynamic (PBPD) models*. J Pharmacokinetic Pharmacodyn, 2015. **42**(5): p. 447-462.
- 18 E.J. Ariëns en A.M. Simonis, *A molecular basis for drug action. The interaction of one or more drugs with different receptors*. J Pharm Pharmacol, 1964. **16**: p. 289-312.
- 19 J.C. Scott, K.V. Ponganis en D.R. Stanski, *EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil*. Anesthesiology, 1985. **62**(3): p. 234-241.
- 20 W.F. Ebling, M. Danhof en D.R. Stanski, *Pharmacodynamic characterization of the electroencephalographic effects of thiopental in rats*. J Pharmacokinetic Biopharm, 1991. **19**(2): p. 123-143.

- 21 J.W. Mandema, E. Tukker en M. Danhof, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effects of midazolam in individual rats: influence of rate and route of administration*. Br J Pharmacol, 1991. **102**(3): p. 663-668.
- 22 J.W. Mandema, E. Tukker en M. Danhof, *In vivo characterization of the pharmacodynamic interaction of a benzodiazepine agonist and antagonist: midazolam and flumazenil*. J Pharmacol Exp Ther, 1992. **260**(1): p. 36-44.
- 23 J.W. Mandema, L.N. Sansom, M.C. Dios-Vieitez, M. Hollander-Jansen en M. Danhof, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of benzodiazepines. Correlation with receptor binding and anticonvulsant activity*. J Pharmacol Exp Ther, 1991. **257**(1): p. 472-478.
- 24 J.W. Mandema en M. Danhof, *Electroencephalogram effect measures and relationships between pharmacokinetics and pharmacodynamics of centrally acting drugs*. Clin Pharmacokinet, 1992. **23**(3): p. 191-215.
- 25 J.W. Mandema, M.T. Kuck en M. Danhof, *Differences in intrinsic efficacy of benzodiazepines are reflected in their concentration-EEG effect relationship*. Br J Pharmacol, 1992. **105**(1): p. 164-170.
- 26 M. Danhof, *Farmacologie in Spiegelbeeld*. Oratie Rijksuniversiteit Leiden, 11 april 1997.
- 27 M. Danhof, G. Alvan, S.G. Dahl, J. Kuhlmann en G. Painaud, *Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling-a new classification of biomarkers*. Pharm Res, 2005. **22**(9): p. 1432-1437.
- 28 M. Danhof, J. de Jongh, E.C. de Lange, O. Della Pasqua, B.A. Ploeger en R.A. Voskuyl, *Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: biophase distribution, receptor theory, and dynamical systems analysis*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2007. **47**: p. 357-400.
- 29 P.J. Gaillard, L.H. Voorwinden, J.L. Nielsen, A. Ivanov, R. Atsumi, H. Engman, C. Ringbom, A.G. de Boer en D.D. Breimer, *Establishment and functional characterization of an in vitro model of the blood-brain barrier, comprising a co-culture of brain capillary endothelial cells and astrocytes*. Eur J Pharm Sci, 2001. **12**(3): p. 215-222.
- 30 C.C. Visser, S. Stevanovic, L.H. Voorwinden, L. van Bloois, P.J. Gaillard, M. Danhof, D.J. Crommelin en A.G. de Boer, *Targeting liposomes with protein drugs to the blood-brain barrier in vitro*. Eur J Pharm Sci, 2005. **25**(2-3): p. 299-305.
- 31 J. Wijnholds, E.C. de Lange, G.L. Scheffer, D.J. van den Berg, C.A. Mol, M. van der Valk, A.H. Schinkel, R.J. Schepers, D.D. Breimer en P. Borst, *Multidrug resistance protein 1 protects the choroid plexus epithelium and contributes to the blood-cerebrospinal fluid barrier*. J Clin Invest, 2000. **105**(3): p. 279-285.
- 32 Y. Yamamoto, P.A. Valitalo, D.J. van den Berg, R. Hartman, W. van den Brink, Y.C. Wong, D.R. Huntjens, J.H. Proost, A. Vermeulen, W. Krauwinkel, S. Bakshi, V. Aranzana-Climent, S. Marchand, C. Dahyot-Fizelier, W. Couet, M. Danhof, J.G. van Hasselt en E.C. de Lange, *A generic multi-compartmental CNS distribution model structure for 9 drugs allows prediction of human brain target site concentrations*. Pharm Res, 2017. **34**(2): p. 333-351.
- 33 P.H. van der Graaf en M. Danhof, *Analysis of drug-receptor interactions in vivo: a new approach in pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling*. Int J Clin Pharmacol Ther, 1997. **35**(10): p. 442-446.
- 34 B. Tuk, M.F. van Oostenbruggen, V.M. Herben, J.W. Mandema en M. Danhof, *Characterization of the pharmacodynamic interaction between parent drug and active metabolite in vivo: midazolam and alpha-OH-midazolam*. J Pharmacol Exp Ther, 1999. **289**(2): p. 1067-1074.
- 35 S.A. Visser, F.L. Wolters, J.M. Gubbens-Stibbe, E. Tukker, P.H. van der Graaf, L.A. Peletier en M. Danhof, *Mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effects of GABAA receptor modulators: in vitro-in vivo correlations*. J Pharmacol Exp Ther, 2003. **304**(1): p. 88-101.
- 36 E.H. Cox, T. Kerbusch, P.H. van der Graaf en M. Danhof, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effect of synthetic opioids in the rat: correlation with the interaction at the mu-opioid receptor*. J

- Pharmacol Exp Ther, 1998. **284**(3): p. 1095-1103.
- 37 P.H. van der Graaf, E.A. van Schaick, R.A. Mathôt, A.P. IJzerman en M. Danhof, *Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of N6-cyclopentyladenosine analogs on heart rate in rat: estimation of in vivo operational affinity and efficacy at adenosine A1 receptors*. J Pharmacol Exp Ther, 1997. **283**(2): p. 809-816.
- 38 K.P. Zuideveld, P.H. van der Graaf, D. Newgreen, R. Thurlow, N. Petty, P. Jordan, L.A. Peletier en M. Danhof, *Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of 5-HT1A receptor agonists: estimation of in vivo affinity and intrinsic efficacy on body temperature in rats*. J Pharmacol Exp Ther, 2004. **308**(3): p. 1012-1020.
- 39 M. Johnson, M. Kozielska, V. Pilla Reddy, A. Vermeulen, C. Li, S. Grimwood, R. de Greef, G.M. Groothuis, M. Danhof en J.H. Proost, *Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the dopamine D2 receptor occupancy of olanzapine in rats*. Pharm Res, 2011. **28**(10): p. 2490-2504.
- 40 P.H. van der Graaf, E.A. van Schaick, S.A. Visser, H.J. de Greef, A.P. IJzerman en M. Danhof, *Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antilipolytic effects of adenosine A1 receptor agonists in rats: prediction of tissue-dependent efficacy in vivo*. J Pharmacol Exp Ther, 1999. **290**(2): p. 702-709.
- 41 A. Yassen, E. Olofsen, J. Kan, A. Dahan en M. Danhof, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effectiveness and safety of buprenorphine and fentanyl in rats*. Pharm Res, 2008. **25**(1): p. 183-193.
- 42 A. Yassen, E. Olofsen, J. Kan, A. Dahan en M. Danhof, *Animal-to-human extrapolation of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of buprenorphine*. Clin Pharmacokinet, 2007. **46**(5): p. 433-447.
- 43 E.H. Cox, J.A. Kuipers en M. Danhof, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effect of alfentanil in rats: assessment of rapid functional adaptation*. Br J Pharmacol, 1998. **124**(7): p. 1534-1540.
- 44 M. Garrido, J. Gubbens-Stibbe, E. Tukker, E. Cox, J. von Frijtag Drabbe Kunzel, A.P. IJzerman, M. Danhof en P.H. van der Graaf, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the EEG effect of alfentanil in rats following beta-funaltrexamine-induced mu-opioid receptor "knockdown" in vivo*. Pharm Res, 2000. **17**(6): p. 653-659.
- 45 C. Hoyo-Vadillo, J.W. Mandema en M. Danhof, *Pharmacodynamic interaction between midazolam and a low dose of ethanol in vivo*. Life Sci, 1995. **57**(4): p. 325-333.
- 46 D.M. Jonker, S.A. Visser, P.H. van der Graaf, R.A. Voskuyl en M. Danhof, *Towards a mechanism-based analysis of pharmacodynamic drug-drug interactions in vivo*. Pharmacol Ther, 2005. **106**(1): p. 1-18.
- 47 K.P. Zuideveld, H.J. Maas, N. Treijtel, J. Hulshof, P.H. van der Graaf, L.A. Peletier en M. Danhof, *A set-point model with oscillatory behavior predicts the time course of 8-OH-DPAT-induced hypothermia*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2001. **281**(6): p. R2059-2071.
- 48 K.P. Zuideveld, P.H. van der Graaf, L.A. Peletier en M. Danhof, *Allometric scaling of pharmacodynamic responses: application to 5-HT1A receptor mediated responses from rat to man*. Pharm Res, 2007. **24**(11): p. 2031-2039.
- 49 N. Snelder, B.A. Ploeger, O. Luttringer, D.F. Rigel, F. Fu, M. Beil, D.R. Stanski en M. Danhof, *Drug effects on the CVS in conscious rats: separating cardiac output into heart rate and stroke volume using PKPD modelling*. Br J Pharmacol, 2014. **171**(22): p. 5076-5092.
- 50 N. Snelder, B.A. Ploeger, O. Luttringer, D.F. Rigel, R.L. Webb, D. Feldman, F. Fu, M. Beil, L. Jin, D.R. Stanski en M. Danhof, *PKPD modelling of the interrelationship between mean arterial BP, cardiac output and total peripheral resistance in conscious rats*. Br J Pharmacol, 2013. **169**(7): p. 1510-1524.
- 51 A. Taneja, A. Vermeulen, D.R. Huntjens, M. Danhof, E.C. de Lange en J.H. Proost, *A comparison of two semi-mechanistic models for prolactin release and prediction of receptor occupancy following administration of dopamine D2 receptor antagonists in rats*. Eur J Pharmacol, 2016. **789**: p. 202-214.

- 52 E.H. Krekels, D. Tibboel, S.N. de Wildt, I. Ceelie, A. Dahan, M. van Dijk, M. Danhof en C.A. Knibbe, *Evidence-based morphine dosing for postoperative neonates and infants*. Clin Pharmacokinet, 2014. **53**(6): p. 553-563.
- 53 R.F. de Cock, K. Allegaert, J.M. Brussee, C.M. Sherwin, H. Mulla, M. de Hoog, J.N. van den Anker, M. Danhof en C.A. Knibbe, *Simultaneous pharmacokinetic modeling of gentamicin, tobramycin and vancomycin clearance from neonates to adults: towards a semi-physiological function for maturation in glomerular filtration*. Pharm Res, 2014. **31**(10): p. 2643-2654.
- 54 R.F. de Cock, A. Smits, K. Allegaert, J. de Hoon, V. Saegeman, M. Danhof en C.A. Knibbe, *Population pharmacokinetic modelling of total and unbound cefazolin plasma concentrations as a guide for dosing in preterm and term neonates*. J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(5): p. 1330-1338.
- 55 I. Ince, S.N. de Wildt, C. Wang, M.Y. Peeters, J. Burggraaf, E. Jacqz-Aigrain, J.N. van den Anker, D. Tibboel, M. Danhof en C.A. Knibbe, *A novel maturation function for clearance of the cytochrome P450 3A substrate midazolam from preterm neonates to adults*. Clin Pharmacokinet, 2013. **52**(7): p. 555-565.
- 56 T.M. Post, J.I. Freijer, J. de Jongh en M. Danhof, *Disease system analysis: basic disease progression models in degenerative disease*. Pharm Res, 2005. **22**(7): p. 1038-1049.
- 57 W. de Winter, J. de Jongh, T. Post, B. Ploeger, R. Urquhart, I. Moules, D. Eckland en M. Danhof, *A mechanism-based disease progression model for comparison of long-term effects of pioglitazone, metformin and gliclazide on disease processes underlying Type 2 Diabetes Mellitus*. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2006. **33**(3): p. 313-343.
- 58 T.M. Post, S. Schmidt, L.A. Peletier, R. de Greef, T. Kerbusch en M. Danhof, *Application of a mechanism-based disease systems model for osteoporosis to clinical data*. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2013. **40**(2): p. 143-156.
- 59 M. Danhof, *Systems pharmacology - Towards the modeling of network interactions*. Eur J Pharm Sci, 2016. **94**: p. 4-14.

PROF.DR. MEINDERT DANHOF (GRONINGEN 1951)



1969-1976	studie Farmacie (<i>cum laude</i>), Rijksuniversiteit Groningen
1976-1980	promotie (<i>cum laude</i>), Universiteit Leiden
1980-1983	postdoctoral fellow, University at Buffalo, Buffalo, Verenigde Staten
1983-1986	wetenschappelijk medewerker, Universiteit Leiden
1983-1987	visiting scientist, Stanford University, Palo Alto, Verenigde Staten
1986-1996	universitair hoofddocent Farmacologie, Universiteit Leiden
1996-2014	hoofd sectie Farmacologie, Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR)
1996-2017	hoogleraar Farmacologie, Universiteit Leiden
1999-2005	wetenschappelijk directeur, LAP&P Consultants BV
2005-2013	wetenschappelijk directeur, Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR)
2007-2017	hoogleraar Farmacologie, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)
2017-heden	emeritus hoogleraar Farmacologie, Universiteit Leiden
2017-heden	emeritus hoogleraar Farmacologie, Leids Universitair Medisch Centrum
2017-heden	adviseur Farmacologie, "Meindert Danhof Pharmacology Advice"

Meindert Danhof is gespecialiseerd in de grondslagen van de relaties tussen de lotgevallen van geneesmiddelen in het lichaam (de farmacokinetiek) en de effecten (de farmacodynamiek). Door gegevens van experimenteel onderzoek in proefdieren, en van klinische studies in verschillende patiëntengroepen te combineren met wiskundige modellering, worden farmacokinetisch-farmacodynamische (PKPD) modellen ontwikkeld. Deze modellen zijn een wetenschappelijke basis voor het ontwerp, de ontwikkeling en de klinische toepassing van nieuwe geneesmiddelen.

Hij is (mede) auteur van 458 publicaties in internationale wetenschappelijke tijdschriften. Daarnaast heeft hij 146 lezingen op uitnodiging gepresenteerd op congressen wereldwijd. Onder zijn leiding zijn er 65 mensen gepromoveerd en hij heeft 21 postdoctorale fellows begeleid.

Vanaf 1985 heeft hij jaarlijks meerdere postdoctorale cursussen over farmacokinetiek en PKPD modellering verzorgd in Nederland, Europa, de Verenigde Staten en Japan. Tevens was hij de voorzitter van de serie van 7 internationale symposia 'Measurement and Kinetics of *In Vivo* Drug Effects' in Noordwijkerhout in de jaren 1990-2014.

Hij heeft een verscheidenheid aan advies- en bestuursfuncties bekleed waaronder: lid van het bestuur van de 'Nederlandse Vereniging voor Farmacologie' (NVF), voorzitter van de wetenschappelijke adviesraad van het 'Centre for Human Drug Research' (CHDR), lid van de 'Stuurgroep Innovatief Geneesmiddel Onderzoek Nederland' (STIGON), voorzitter van de eerste 'Geneesmiddeldagen' en portefeuillehouder internationalisering in het bestuur van de 'Federatie Innovatief Geneesmiddel Onderzoek Nederland' (FIGON), lid van het bestuur van het 'Top Instituut Farma' (TIPharma), president van de 'Europese Federatie voor Farmaceutische Wetenschappen' (EUFEPS) en voorzitter van het '6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress' in Stockholm in 2017.

Voor zijn wetenschappelijk werk zijn aan hem verschillende onderscheidingen toegekend: de *Rawls-Palmer Award*, van de 'American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics' (ASCPT) in 2004, de *New Safe Medicines Faster Award*, van de 'European Federation of Pharmaceutical Sciences' (EUFEPS), in 2006, de *Gerhard Levy Distinguished Lectureship in Pharmaceutical Sciences*, van de 'University at Buffalo' in 2008, de *Distinguished Investigator Award*, van het 'American College of Clinical Pharmacology' (ACCP) in 2009, en de *Research Achievement Award in Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism*, van de 'American Association of Pharmaceutical Scientists' (AAPS) in 2010.

In 2014 is hij benoemd tot Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw.

Reflections on Pharmacology

Reflections on Pharmacology

Lecture by

prof.dr. Meindert Danhof

on the occasion of his retirement as professor of

Pharmacology

at Leiden University on

Friday 31 March 2017



Universiteit
Leiden

Prologue

In my valedictory lecture I describe the developments in medicines research in the almost 41 years of my tenure at the division of Pharmacology and the Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR). This prologue entails the period preceding my time in Leiden, and will highlight how I got interested in pharmacology. In retrospect, I must confess that I did not expect that a career as a scientist would fall to my share. Natives from the Dutch province of Groningen are known for their down-to-earth mentality. This was true for my family as well. My parents were raised during the economic crisis of the 1930s. To them it was important that I chose a profession that would ensure a stable future. At school I took an interest in physics and chemistry, therefore, my parents suggested to study Pharmacy. This was interesting, and, as a pharmacist, I would have profession that ensured a stable future.

Pharmacy as basis (1969-1976)

In 1969 I enrolled in the Pharmacy programme at Groningen University. Compared to nowadays, it was a traditional programme, focusing on the manufacturing, the quality control, and the dispensing of medicinal products. For this reason the emphasis in the curriculum was on exact disciplines such as chemistry, botany (since at that time most drugs had a vegetal origin), physics, and pharmaceutical technology. Over the years, a change in the view on the functional role of the pharmacist emerged. Pharmacists were also expected to be experts on the actions and the side effects of drugs. Against this background medically oriented subjects as physiology and pharmacology were included on the curriculum. The courses in these disciplines have contributed to a great extent to my career.

Physiology

The physiology course brought me my first official university employment: I became a student-assistant for the practical

course on animal physiology, where in experiments in living animals physiology concepts were explained. This was also a first introduction to pharmacology. Here we should realise that a large part of the knowledge on physiology has been acquired through studying the effects of drugs. Through my appointment as student-assistant I started working with Anton Steffens. He was trained as a pharmacist, yet his research was focusing on endocrinology. He was a gifted microsurgeon. He taught me microsurgical techniques that enabled us to investigate the time course of drug effects in chronically instrumented, freely moving animals in a stress-free manner. This was crucial for my career: chronically instrumented animals have been paramount to our research on the theoretical concepts of the relations between pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Pharmacology

The department of Pharmacology was part of the Faculty of Medicine. At Groningen University, it was Professor Lammers who taught us the basics of pharmacology. As usual, at least for that time, the pharmacology of the autonomous nervous system stood central during the course, as it had been well studied. The emphasis was on qualitative aspects of pharmacology, the description of the nature of the effects and the underlying mechanisms at the receptor level. Much less attention was paid to the quantitative aspects, factors that determine the intensity and duration of the effect.

As a logical next step, I did my research training internship of the Master's degree in Pharmacy at the Pharmacology department of the Faculty of Medicine. This was my first experience with pharmacokinetics; the study of the processes of the absorption, distribution, and elimination of drug molecules in the body. This resulted in my first scientific publication, about the mechanisms of excretion of drugs in bile.¹ Through this internship I became interested in a career

in pharmacology. Encouraged by my supervisors Dick Meijer and Roel Vonk, I asked for an appointment with professor Lammers to enquire whether I would be eligible for a PhD position in his lab. His answer was different from what I had hoped. Professor Lammers was of the same generation as my parents; he pointed at the uncertainties of a career in science, and urged me to first obtain my PharmD degree.

During my training for the PharmD degree I was exposed for the first time to pharmacotherapy in clinical practice and consequently to inter-individual variation in drug response. One of my assignments was to introduce a test to assess the so called acetylator phenotype of patients, enabling the differentiation between 'rapid' acetylators and 'slow' acetylators. The acetylator status of an individual is a hereditary trait and a major determinant of the optimal dose of drugs, which are eliminated by acetylation. Around that time, a vacancy for a pharmacist at Leiden University was announced in the Dutch Pharmaceutical Weekly journal. The research project, entitled 'Antipyrine half-life in saliva as a tool in the assessment of drug oxidizing enzymes in man', was closely related the work on the acetylator phenotype status that I was involved in at that time. I recognized this as a unique opportunity to gain expertise in pharmacotherapeutics and in clinical pharmacology research in man. And so I arrived in Leiden in the fall of 1976.

Valedictory lecture

Mijnheer de rector magnificus, mijnheer de decaan van de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen, mijnheer de decaan van de Faculteit der Geneeskunde, esteemed colleagues, dear friends, dear family,

This year it has been more than 40 years since I entered the ‘Groot Auditorium’ of Leiden University for the first time. The occasion was a lecture with a compelling and, even to today’s standards, visionary title ‘*Farmacotherapie op Maat*’, which in English translates into “Tailor-made Pharmacotherapy”.² The lecturer, as you will guess, was professor Douwe Breimer, at his appointment as professor of Pharmacology. His inaugural lecture marked the foundation of the division of Pharmacology at the Faculty of Science. This was unique for the Netherlands as departments of Pharmacology typically were part of the Faculty of Medicine. A few weeks after the inaugural lecture I joined the group in Leiden as a PhD student on a 3-year project funded by the Dutch ‘Preventiefonds’. I expected to work as a (hospital) pharmacist after my graduation. Today we can conclude that I stayed a little longer. You can ask yourself how did that happen. “Working for the same employer for more than 40 years is no longer in fashion” you may think. “It depends”, is my response, “it is not as important how long you stay at a certain place, it is much more important to be at the right place in the right time”. And for me, for several reasons, Leiden was often ‘the place to be.’

The appointment of Douwe Breimer marked the start of a unique change in medicines research in Leiden; from the introduction of courses like clinical pharmacology and pharmacotherapy to the curriculum for the education of pharmacists, to prepare them for new responsibilities as advisors on drug treatment and in the monitoring of drug treatment, to the education of pharmaceutical scientists focusing on the discovery and development of new drugs.

Eventually this will lead to the situation in which each patient will receive a unique precision treatment, which means that for each patient a unique treatment regimen should be designed. This connects the design, the development and the clinical application of drugs. These years in Leiden were also the years in which pharmacology became established as a scientific discipline and through progress in the field of pharmacokinetics, obtained its scientific identity. At the LACDR I got the opportunity to work in several positions, from PhD student to head of the department of Pharmacology and finally scientific director of the LACDR as a whole. Next to this, I had the opportunity to serve as a board member of several Dutch and international scientific societies, including the ‘Dutch Society for Pharmacology’, the ‘Committee on Innovative Drug Research in the Netherlands’ (STIGON), the ‘Top Institute Pharma’ (TIPharma). In addition I was President of the Executive Committee of the ‘European Federation of Pharmaceutical Sciences’ (EUFEPS), and last, but not least, I am Congress Chair of the ‘6th Pharmaceutical Sciences World Congress’ (PSWC) in Stockholm later this year.

According to the tradition here in Leiden, I have 40 minutes to reflect on the developments in the past 40 years. That is one minute per year. Since it will not be possible to discuss the full story, I will touch upon the main research achievements. For a complete version of these reflections I would therefore like to refer to the printed lecture.

Pharmacology and pharmacotherapy: Subfaculty of Pharmacy (1976-1987)

When I arrived in Leiden in 1976, the research in the field of pharmacokinetics was still in its infancy. In the years before, gas chromatography had made it possible to determine plasma concentration-time profiles of drugs. This had revealed large inter-individual differences in the plasma concentrations, not only between drugs of the same therapeutic class with

very similar mechanisms of action, but also for a single drug between different individuals. In subjects receiving the same dose of a certain drug, a difference of 30- to 40-fold in the plasma concentration was not uncommon. It was generally believed that this difference was the main cause of inter-individual variation in the effect of drugs, the observation that some subjects were apparently much more 'sensitive' to the actions of a drug than others. This led to the introduction of the practice of therapeutic drug concentration monitoring, where for certain drugs the dose is adjusted based on the plasma concentration. At that time, it was still unknown what caused these large inter-individual differences in drug exposure. From 1980 onwards, the field of pharmacokinetics flourished in an almost spectacular manner. Today we have seen this during the symposium in the Stadsgehoorzaal in Leiden (Appendix A). An interesting observation in this regard is, that it was not a single discovery but rather the combination of a different developments that brought this about.

The antipyrine metabolite test

At the start of our research into the variation in drug concentrations in blood, we focused on variation in the activity of drug oxidizing enzymes in the liver. For this, we took a pharmacologic approach: by studying model compounds (often drugs), we aimed to obtain insight into the activity of the enzymes involved. In general, the enzyme activity was determined based on elimination rate, i.e. the clearance of the parent compound. My focus was on developing the 'antipyrine metabolite test' in which the rate of metabolism was determined based on the formation rate of the metabolites. The reason why was not completely clear. It was driven by scientific curiosity. A possible question was whether this would enhance the specificity. However, this would imply that multiple enzymes are involved in the oxidation of drug molecules. At that time it was completely unknown which enzymes are involved in the oxidation of drug molecules. It was a pioneering effort, also experimentally. I personally synthesized the antipyrine metabolites. Together

with colleagues from the department of Analytical Chemistry, I built our first HPLC with hand-made separation columns and a purposely rebuilt spectrophotometer as detector. This equipment was used to develop the assay for the determination of antipyrine metabolite concentrations in plasma, saliva, and urine.^{3,4} Using the analytical results from the first study in healthy volunteers (ourselves), we developed a pharmacokinetic model which allowed us to determine the formation rates of several metabolites.^{5,6} The 'antipyrine metabolite test' was now ready to be applied in healthy volunteers and patients. At the same time, I performed one animal study, even though this was clearly not foreseen in the research programme. I studied the effect of 3-methylcholanthrene on the antipyrine metabolite formation. The results were amazing: enzyme induction was specific for the formation of one of the antipyrine metabolites. I had shown that more than one enzyme was involved in the oxidative metabolism of antipyrine.⁷ Around that time we also investigated the metabolism of antipyrine in so-called 'poor metabolisers' of debrisoquine, together with professor Bob Smith of St Mary's Hospital in London. Another astounding result: despite dramatic changes in the metabolism of debrisoquine, there was no difference in the metabolism of antipyrine.⁸ All these findings combined led to the insight that a complex system of multiple enzymes was involved in the oxidation of drugs. Our results, combined with similar observations by other research groups, ultimately led to the identification of the cytochrome P-450 iso-enzymes; a system that catalyses the oxidation of drugs. Douwe Breimer eventually developed the 'cocktail approach'^{9,10}, a method that enabled, in a single experiment, the assessment of changes in the metabolising capacity of a range of enzymes *in vivo*, through the administration of a mixture of model compounds.

At this point I was ready for a next step in my career. Getting research experience abroad, preferably in the US, was recommended. In 1980, Gerard Levy, one of the founding fathers of pharmacokinetics had a vacancy for postdoctoral

researcher. And so, in November 1980, I arrived in Buffalo for a 3-year period.

Beyond pharmacokinetics

Buffalo was, due to a 'centre grant' of the National Institute of Health (NIH), one of the most eminent research centres in the field of pharmacokinetics. In addition to the experimental and clinical aspects of this research field, I became acquainted with mathematics as fundament for the pharmacokinetics. At that time compartmental modelling was widely used to describe the concentration-time curve. A disadvantage is that the compartments in these models did not have any biological meaning. Moreover, there was no clear relationship between the concentration-time curve and the time course of the intensity of the effect. The scientific establishment in pharmacology was critical, some even referred to pharmacokinetics as 'sophisticated nonsense'. With this in mind, researchers in Buffalo developed physiology-based pharmacokinetic models. These are complex models with multiple compartments, each representing an organ or a tissue, that are connected by the blood flow.¹¹ In these models, two types of parameters are included: system-specific parameters that describe the function of the biological system and drug-specific parameters that characterise the drug properties. These models are difficult to apply due to the large number of parameters. Therefore, the system-specific parameters (for example blood flow through the liver) are based on experimentally determined values. In addition, the values of the physiological parameters can be determined by simultaneous analysis of multiple compounds. This is an important principle that we will see later in this lecture when discussing the modelling of pharmacodynamics. With the development of physiology-based pharmacokinetic models the first steps towards a systems pharmacology approach were made. And, due to their mechanistic basis these models are suitable for extrapolation. Next to the unravelling of the molecular basis of pharmacokinetics, I consider the introduction of physiology-based pharmacokinetics as one of the important 'feats of arms' in pharmacokinetics.

My arrival in Buffalo occurred during a turning point in Levy's scientific career. Even though he was not a 'pure' pharmacologist, Levy had a large interest for pharmacodynamics: investigations into the kinetics of effects of drugs, rather than the concentrations. In 1966 he published his seminal paper 'Kinetics of Pharmacologic Effects'¹², in which he showed that the time course of drug effect can be distinctly different from the time course of drug concentration in plasma. This conclusion was based on a mathematical analysis. In this regard it is of interest to know that Levy was a master in developing new concepts based on a re-analysis of data from previous research by others. This was also the case for this paper, it was based on literature data on the effects of muscle relaxing compounds (derived from curare, used by native Americans as arrow poison).¹³⁻¹⁵ Only in 1980, 14 years later, Levy was ready for the next step: fundamental and experimental research into the relation between pharmacokinetics and pharmacodynamics, PKPD for short. It was another pioneering effort: I was the first postdoc starting this research. In the beginning, and to be honest also later on, Levy stayed close to his own expertise, pharmacokinetics; he was mostly interested in the pharmacokinetic aspects of the relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics. Questions such as 'what is the concentration at the target site?', and 'what is the contribution of active metabolites to the observed effect?' were key. By excluding pharmacokinetic artefacts, or by accounting for such confounding effects, Levy tried to get information on the true inter-individual variation in pharmacodynamics, the concentration-effect relationship. His interest was less focused on the underlying mechanisms of possible changes in the concentration-effect relationship, presumably because he felt that others would be more qualified to investigate this. My research initially focused on the question at which site in the body is the drug concentration reflecting the concentration at the target site. This question is particularly important for drugs that act on the central nervous system due to the protective blood-brain barrier. The presence of this barrier

limits the transport of exogenous compounds to the brain. As a result, the concentration in blood often does not reflect the concentration at the target site. To identify the site at which the drug concentration reflects the concentration at the target site, we studied the concentration-effect relation under circumstances in which the concentrations in several tissues were not in equilibrium. For this we used rather primitive techniques to quantify the effect, yet very advanced techniques to control the administration of drugs. We found that only in the cerebral spinal fluid in the cisterna magna the concentration-effect relation of barbiturates was independent of the infusion scheme; in operational terms this concentration was thus a reflection of the concentration at the target site.¹⁶ This constituted the basis for further research that was described in a series of 42 articles on 'Kinetics of Drug Action in Disease' that Levy published between 1984 and 1994.¹⁷ He showed that both variation in the permeability of the blood-brain barrier, as well as variation in the concentration-effect relationship *per se* can cause variation in the intensity of the effect. For me this was the first step towards fundamental research into the relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics. I was determined to focus on the modelling of the variation in the pharmacodynamics at the mechanistic level of the concentration-effect relationship. After all, through Douwe there was a direct connection with Ariëns and van Rossum in Nijmegen, who played in the 1960s a key role in the development of the receptor theory.¹⁸ This made us uniquely qualified to connect receptor theory to pharmacokinetics.

Drug discovery and development - centre for Bio-Pharmaceutical Sciences (1987-2016)

When I returned from Buffalo there was a debate on the future of the Leiden Pharmacy education. In 1984 it was decided to close the Subfaculty of Pharmacy. Instead the new centre for Bio-Pharmaceutical Sciences (BPS) was founded, which aimed at: 1) research into the discovery and development of new drugs, 2) the education of young researchers in a new programme

in Bio-Pharmaceutical Sciences, and 3) cooperation with international pharmaceutical companies. This new focus had major implications for our research and education programme. At the same time it was a great challenge.

The development of drugs was, and still is, highly empirical, based on 'trial and error'; this makes it inefficient, time consuming and expensive. To give you an impression, estimates vary quite a lot (not to say that exact information is lacking), the development of a new drug presumably takes 10 to 12 years and requires an investment of approximately 1 milliard Euro. Against this background a scientific framework was needed that would enable the prediction of the effects of new drugs. This framework could form the basis for the design of new drugs, and for optimization of the drug development process. With these insights, I got an opportunity to start an independent, externally funded, research programme (according to American principles) on the fundamental aspects of the relations between pharmacokinetics and pharmacodynamics. For this it was necessary, next to the determination of drug concentration, to precisely quantify the intensity of the pharmacological effect. This initiated our search for suitable biomarkers.

Shortly after my return from Buffalo, I was introduced to Don Stanski, an anaesthetist from Stanford University. In the years before, he had done research into the effects of anaesthetic drugs, quantifying their effect based on changes in electrical brain activity (the electroencephalogram; EEG).¹⁹ It was the start of a unique collaboration between Stanford and Leiden. Between 1983 and 1987, we developed a chronically instrumented animal model; in individual, stress-free, animals we were able to follow the time course of several EEG parameters together with the time course of drug concentration in plasma.²⁰ This was an exceptional step: in an era in which molecular biology blossomed and researchers focussed on studying processes at cellular and molecular levels, we concentrated on quantitative pharmacological research *in vivo*.

'Blood level pharmacology'

In one of the first studies in the rat EEG model we investigated the PKPD relation of midazolam, a benzodiazepine agonist derived from Valium. Midazolam was chosen as a paradigm compound, because of its very specific mechanism of action through binding at the GABA_A receptor in the CNS. Administration of midazolam resulted in distinct changes in the EEG that were accurately quantified. The results from our PKPD analysis showed that changes in the EEG were directly linked to the midazolam concentration in plasma, independent from the dose and administration route. This resulted in an S-shaped concentration-effect relation, that could be described with the Hill equation.²¹ An important question arose: was the effect on the EEG a relevant and mechanistic biomarker? To answer this question, we studied the effect of flumazenil, a GABA_A receptor antagonist, and found that it caused a parallel shift to the right of the concentration-effect relation of midazolam; this confirmed that the EEG measurement is a relevant biomarker for benzodiazepine-induced inhibition of the GABA-ergic system.²² In the end, we found that for seven different benzodiazepines, the concentration-effect relationship could be described with the Hill equation. Significant differences were observed for both the *in vivo* potency (concentration at which the effect occurs) as well as the *in vivo* intrinsic efficacy (maximal EEG effect). The observed difference in potency was strongly correlated to the binding affinity measured in an *in vitro* GABA_A binding assay. In addition, a correlation was found with similar parameters in a model for the anti-convulsive effect of benzodiazepines.²³⁻²⁵ This proved the pharmacological relevance of a biomarker PKPD model for the first time. It was not until much later that we appreciated how fortunate we had been with this observation. Benzodiazepines turned out to be partial agonists at the GABA_A receptor, which explains the direct correlation between potency and receptor affinity. For full agonists these relations are more complex.

In 1990, we presented the first results of this research at the satellite symposium 'Measurement and Kinetics of *In Vivo* Drug Effects' which we organised as part of the IUPHAR World Pharmacology Conference. Fourteen years after my arrival in Leiden, we had established the foundation for an independent research programme into the fundamental aspects of the relations between pharmacokinetics and pharmacodynamics. Since our research used drug concentrations in blood plasma to study pharmacodynamics in a quantitative manner, I introduced the term 'blood level pharmacology' at my inaugural lecture.²⁶

Mechanism-based PKPD modelling

In anticipation of this day, one of our friends challenged me to mention two of the most satisfactory achievements in my career. Without hesitation I choose our research into the fundamental aspects of the relations between pharmacokinetics and pharmacodynamics, which provided the basis for systems pharmacology as scientific discipline. And, equally important, the large group of researchers that contributed to the research in Leiden and that now form a world-wide network of experts in systems pharmacology. In this printed version of my lecture you will find an overview of their names and all PhD dissertations that were defended since the start of the division of Pharmacology (see Appendix B).

39

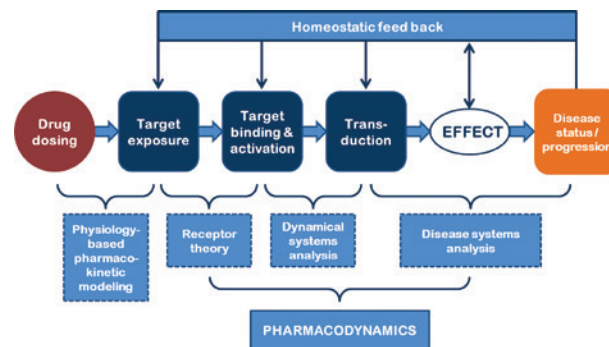


Figure 1: Schematic structure of a mechanism based pharmacokinetic-pharmacodynamic model (reprinted from: Danhof, 2015¹⁷).

Mechanism-based PKPD models are based on a system of mathematical equations that describe processes on the causal path between drug administration and effect in a strict quantitative manner (figure 1).^{27,28} This includes expressions to characterize 1) time course of the drug concentration at the target site, 2) the binding of the drug to the target and the activation of the target, 3) transduction of the initial response in the biological systems and the influence of homeostatic feedback mechanisms, and 4) disease processes.²⁸ Although I realize that this lecture might become rather technical at certain moments, I would like to highlight several examples.

Pharmacokinetics - the time course of drug concentration at the target site

We focused our pharmacokinetic research in Leiden on the distribution of drugs into the brain, since studies in Buffalo showed that variation in blood-brain barrier permeability contributed to variation in efficacy. At first, under supervision of Bert de Boer in particular, the development of an *in vitro* model of the blood-brain barrier was a key objective to study transport mechanisms at a cellular level.^{29,30} Later, and also in parallel, research into drug transport across the blood-brain barrier *in vivo*, thrived under the guidance of Liesbeth de Lange. Our research showed that the blood-brain barrier is not a static barrier, but an organ that dynamically regulates transport at in the vascular endothelium of the brain capillaries. The discovery of the functional role of multi-drug resistance carrier P-glycoprotein was a highlight.³¹ Recently, we have developed a physiology-based pharmacokinetic (PB-PK) model to investigate the distribution of drugs into and within the brain. We were able to develop this model since we had a unique dataset with detailed information on the time courses of the concentrations in plasma and cerebrospinal fluid of 9 compounds with distinctly different chemical and physical properties in the rat.³² By simultaneous analysis of these data, we were able to determine the values of a number of system-specific parameters. This PB-PK model constitutes a scientific basis to predict the brain distribution of new compounds

based on their physiochemical properties. In addition, this is a scientific base to develop strategies that improve the distribution of drugs to the brain.

Receptor theory in vivo: relation between concentration and effect
In Leiden, as one of the few research groups around the world, we have focused our research on modelling of pharmacodynamics, the mechanisms that underlie the relation between drug concentration and the intensity of the effect. Our research aimed to develop mathematical models that were based on receptor theory, with a strict distinction between drug-specific and system-specific parameters to characterise concentration-effect relationships.³³ The emphasis was on the identification of the often non-linear function that describes the relation between target occupancy and the intensity of the effect. In theory such a model can be developed by simultaneously analysing the concentration-effect relationships of a training set of ligands that have the same effect but that quantitatively differ in their interaction with the target in terms of binding affinity and intrinsic efficacy. This analysis was first applied to a training set of benzodiazepines: the concentration-effect relations for the EEG effect as described above. We were able to estimate the underlying non-linear system-specific transducer function, and also the *in vivo* binding affinity and *in vivo* intrinsic efficacy; both showed a strong correlation with *in vitro* values.³⁴ This would eventually lead to a full mechanism-based PKPD model for effects of compounds acting through the GABA_A receptor complex (benzodiazepines and neurosteroids).³⁵

Over the years we have developed PKPD models based on receptor theory for several biological targets, including the μ -opioid receptor³⁶, the adenosine A₁ receptor³⁷, the serotonin 5-HT_{1A} receptor³⁸, and the dopamine D₂ receptor³⁹ and for several pharmacodynamic endpoints (effects on hemodynamic variables, like heart rate and blood pressure, effects on body temperature, effects on biochemical parameters, and so on)¹⁷. This showed that these models are universally applicable.

In addition, it also enabled us to understand variation in pharmacodynamics (i.e. differences in concentration-effect relations between different tissues, species and subjects). For example, we have shown that differences in receptor expression between tissues are the main determinant of the selectivity of action of adenosine receptor agonists (i.e. for the effects on lipolysis *versus* heart rate) and (semi-) synthetic opioids (anti-nociception *versus* respiratory depression).^{40,41} We were also able to explain why concentration-effect relationships can differ between man and animals, for example for opioids.⁴² Mechanism-based PKPD models based on receptor theory also allowed us to explain how receptor downregulation can cause tolerance for opioids^{43,44}, and how a small quantity of alcohol increases the effect of benzodiazepines.^{45,46} In this respect receptor theory constitutes an important basis for the well-established non-linearity of pharmacodynamics.

Seeking equilibrium: homeostatic feedback mechanisms

So far I have discussed pharmacodynamics as time-independent concentration-effect relationships. For several drug classes the effect develops gradually, over hours or sometimes days or weeks. And for other compounds homeostatic feedback mechanisms may attenuate the effect. To describe these phenomena, concepts from control theory and systems dynamics are applied. This results in complex dynamics models. An example is the effect of serotonin 5-HT_{1A} receptor agonists on body temperature. Under certain circumstances, remarkable fluctuations (oscillations) occur in the course of body temperature after administration of 5-HT_{1A} receptor agonists. Together with our colleague Bert Peletier from the Mathematical Institute, we developed a physiological model for the regulation of body temperature, in which the effect of 5-HT_{1A} receptor agonists occurs through an effect at the 'setpoint' of the system.^{47,48} In order to identify this complex model we quantified the effect of a training set of different 5-HT_{1A} receptor agonists. A novel feature was that in this instance the course of the concentration was varied using intelligent administration schemes. Another feature was

that we were able to reduce the number of parameters based on mathematical principles. This was crucial for this study. This analysis resulted in values for both the system-specific parameters for the regulation of body temperature, and the *in vivo* affinity and intrinsic efficacy of the different compounds to the 5-HT_{1A} receptor. These values were strongly correlated to *in vitro* observations.³⁸ In the meantime, we have applied concepts from systems dynamics to a variety of homeostatic feedback mechanisms, including the effects of S1P receptor agonists on blood pressure based on the Guyton model of the cardiovascular system^{49,50}, and the effects of dopamine receptor ligands on the prolactin release.⁵¹

Dynamics of the human body

During the discussion of PKPD modelling we have so far assumed that the biological system is constant, i.e. that it does not change over time. Moreover, we have exclusively discussed pharmacology, or, to be specific, the modelling of effects, that can also be observed in healthy systems. In reality biological systems are not constant: they have their own dynamics. For example, circadian rhythms (a biological clock), or changes in the biological system due to ageing or disease progression that may well have an impact on the pharmacology.

Pharmacology in children

At the division of Pharmacology, Catherijne Knibbe and Oscar Della Pasqua, each from their own perspective, have taken the initiative to investigate changes in the action of drugs during childhood. In contrast to the research we discussed up to now, this research focuses on the analysis of data from clinical studies in humans. Since many years we collaborate with Dick Tibboel and his colleagues on the analysis of data from clinical trials in the Sophia Children's Hospital in Rotterdam. By applying novel advanced statistical techniques, the so-called 'population approach', we were able to determine the age-related changes in pharmacokinetics for several compounds. In this regard it is crucial that in this manner relevant information can be obtained on basis of sparse and

unbalanced data. This has resulted in new guidelines for the administration of morphine in new-born babies; dosing for older children could be lowered, while the youngest children sometimes required higher doses.⁵² As it is not practical to determine age-dependent changes in pharmacokinetics for each individual drug, our research is now focused on physiology-based pharmacokinetic models⁵³ using compounds such as amikacin, morphine and midazolam as paradigm drugs. The observed changes in pharmacokinetics of these drugs are providing us with quantitative information on changes in underlying physiological processes like glomerular filtration rate in the kidney and metabolic capacity of enzymes in the liver.^{52,54,55} Herewith we have taken the first steps towards a 'systems approach' to predict changes in pharmacokinetics in children and the connected changes in pharmacodynamics. Ultimately, this will allow the prediction of the influence of long-term drug treatment on the physiological growth and (psychological) development of children. For this new biomarkers are needed to quantify the effect of drugs in various age groups.

Disease and disease progression

With the introduction of systems biology, there is an increasing interest in the analysis of drug effects on disease processes and disease progression. Future research should focus on drugs that inhibit disease progression or cure the disease, rather than providing symptomatic relief. Under supervision of Rob Voskuyl and Oscar Della Pasqua we have investigated the action of drugs in experimental animals models for disease, with a focus on epilepsy and chronic pain. This research aimed to investigate the mechanisms of drug-resistance against anti-epileptic drugs, and on the translation of effects of analgesics from laboratory to clinic, i.e. from 'bench to bedside'. In addition, by analysing clinical data, we have investigated the effects of drugs on disease progression. Classical disease progression analysis uses empirical statistical models to describe the effect of drug treatment on the time course of the disease severity, often using clinical scales. Together with Joost

de Jongh and several others we have introduced the concept of 'disease systems analysis' to describe and predict drug effects on disease progression.⁵⁶ This is a mechanistic description of disease progression based on a series of mathematical equations that describe changes in the underlying biochemical processes; a distinction can be made between symptomatic and disease-modifying effects. The mechanistic backbone makes these models very suitable for extrapolation. We have successfully applied disease systems analysis in studying the progression of diabetes mellitus type 2 and osteoporosis.^{57,58}

Pharmacokinetics as foundation for the discovery, development and clinical usage of drugs

The examples from our own research illustrate the unique development over the past 40 years of the scientific discipline of pharmacology, and more specifically pharmacokinetics. Important 'feats of arms' include: i) elucidating the molecular mechanisms of absorption, distribution and elimination of compounds, ii) the introduction of physiology-based pharmacokinetic modelling as first step towards a systems pharmacology approach, iii) the introduction of mechanism-based PKPD modelling, and iv) the introduction of advanced statistical techniques, such as population analysis, for the analysis of sparse and unbalanced clinical data and the analysis of inter-individual variability. This constitutes the scientific base which allows us to describe and predict both the time course of the drug concentration-time and the time course of pharmacological effect-time, including the intrinsic intra- and inter-individual variation. Pharmacokinetics and PKPD modelling have become an important part of modern day drug research and development.

Systems therapeutics: stratify, individualize, and combine

With the foregoing I believe that I have answered the question that one of our friends asked about the two most satisfying achievements of my career. However, this was not the end of our discussion. In return I have asked him what he would like to hear in this valedictory lecture. His answer was loud and

clear: what are the new directions in medicines research and what may we expect from them? It is with some reserve that I will address these questions, after all this is my farewell and not my inaugural lecture.

Today we are still facing with new challenges. For many diseases, especially for chronic progressive diseases in the elderly, there are no efficacious drugs available. In addition, the development of bacterial resistance against antibiotics is of great concern. Research into the relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics, as outlined in the foregoing, can provide a means to address these challenges. However, here we need novel models to describe features in biological system behaviour for which no models are available yet .

Convergence, variability, and resilience

The mathematical models that I have discussed up to now have been found useful to describe the non-linear and the dynamic behaviour of the drug effect, but they are unable to adequately capture other fundamental properties of the behaviour of biological systems.⁵⁹ Here, I will mention three of them. The first is *convergence* or *redundancy*: the phenomenon that multiple, distinctly different molecular defects can cause an apparently singular disease with similar clinical symptoms. With progress in systems biology, we will be able to differentiate between multiple subtypes of a disease, each with a different molecular mechanism. This can have major implications for the selection of a drug for the treatment of a given disease. The second property is *variability*: the phenomenon that the effects of a drug vary from one person to another; moreover, the effect can vary from time to time within one person. Currently we are able to describe the variability (i.e. by means of population analysis), but we are not yet able to predict it. The observed variability is frequently the result of a combination of genetic and environmental factors. Ultimately the effect of a drug is the result of the interaction between these factors. As a consequence

the prediction of variability requires the modelling of the interactions between these various factors. The third property that we are not yet able to describe is *resilience*: the phenomenon that the first symptoms of a chronic progressive disease only appear in an advanced stage of the disease; also the phenomenon that the treatment effect is attenuated due to the influence of homeostatic feedback mechanisms within a biological system. Mathematical models that are based on a single transduction pathway describing the processes on the causal path between drug administration and the response (as depicted in figure 1), do not suffice to describe these complex phenomena. For this, advanced models are needed that are based on biology networks. This aligns PKPD modelling with recent developments in the field of systems biology: biochemical networks form the basis for the function of the biological system (figure 2). It is expected that the unravelling of biochemical networks will provide important new insights into the molecular mechanism of the disease, and linked to that, new targets for therapeutics.

43

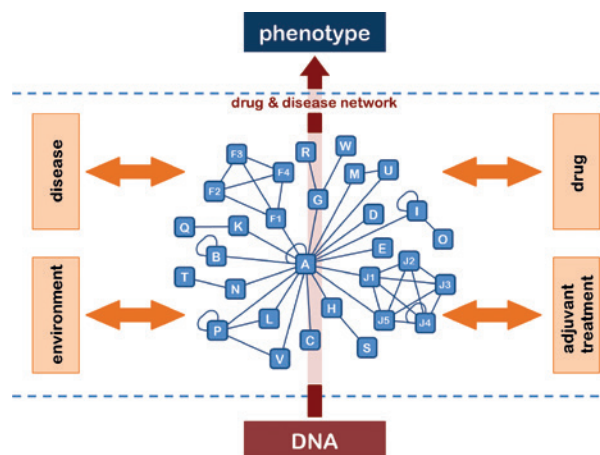


Figure 2: A biological network as basis for the discovery, development and application of systems therapeutics (reprinted from Danhof, 2016⁵⁹).

Eventually this will lead to new therapeutic interventions that are very different from currently utilized drugs. Current drugs mainly act in a symptomatic manner: they correct the disturbance in physiological function, regardless of the underlying molecular mechanism of the disease. Novel systems therapeutics are targeted towards the disease, aiming at inhibition of the disease progression or at curing the disease. As a result, treatment may become pre-emptive or preventive, which means that treatment is started before the first clinical symptoms of the disease occur. This underscores the importance of understanding the mechanisms of the disease, particularly in relation to the existence of multiple subtypes. In the future, treatment will therefore be stratified; drugs will be selected based on the molecular mechanism of the disease. In addition to stratification, individualisation of treatment can be necessary to optimize the dose to inter-individual differences in pharmacokinetics and/or pharmacodynamics. For individualisation of treatment it is necessary to improve the prediction of the inter-individual variation. But we need more. An important hurdle in the design of effective therapeutic interventions is the *resilience* of the biological system. Within a biological network several routes lead to the same target (figure 2). That means that blocking one of the routes may not be sufficient; the function can be taken over by another parallel route, resulting in a lack of treatment effect. Therefore, for an effective treatment, it may be necessary to target more than one point in a biological network, by using a rational combination of multiple treatments. This results in new systems therapeutics, based on the *trias*: stratified, individualised, and combined. Treatments with systems therapeutics are ‘multi-target’ treatments, of which the effect is determined by the interactions in the biological network. In the past years we have already taken the first steps towards modelling pharmacodynamic interactions in biological networks. The model structures based on a system of mathematical expressions to describe the processes on the causal path between drug administration and effect, as discussed before, are the building blocks for the modelling of

the system response after administration of a combination of compounds. Our results show that pharmacodynamics interactions are non-linear, and moreover, highly dimensional; this means that they only occur in special circumstances. The design of individual drug combinations is therefore an exceptional challenge that not only requires the right combination of compounds, but also the right dose.⁴⁶ Such treatments cannot be developed, nor be implemented in clinical practice, on basis of ‘trial and error’. Model-based approaches are imperative.

This brings me to the ‘leitmotiv’ of the research at the division of Pharmacology, the ‘cocktail approach’. This term was introduced by Douwe Breimer when he administered a mix of compounds to investigate variability in the activity of drug-metabolising enzymes. Subsequently, we have used ‘training sets’ of compounds that have the same mechanism of action, but quantitatively differ in their interaction with the target, to identify mechanism-based PKPD models. This enabled us to identify system-specific transducer functions describing the often non-linear relationships between target activations and system response. So far, these combinations were a tool to characterize the biological system. Ultimately, rational combinations of drugs have become a therapeutic target and a new therapeutic reality.

Implications for evaluation and clinical utilization

The introduction of novel systems therapeutics has major implications for the evaluation and approval of novel drugs by the government. Currently, the efficacy and safety of medicines are evaluated based on results from clinical trials in which efficacy is unambiguously determined based on clinical endpoints. For novel therapeutic interventions that aim at preventing, or pre-emptively inhibiting progress of a disease, a new approach is needed that is based on biomarker responses and on the predicted instead of the observed treatment effect. For this the development of new biomarkers and new, mechanism-based, PKPD models is crucial. Finally,

the introduction of novel systems therapeutics will also have an impact on clinical practice. Improved diagnostics will in the future result in a situation in which each patient has a 'rare disease'. This will make it necessary to design a personalized therapeutic intervention for each patient. The separation between pharmaceutical sciences and pharmaceutical practice will thus become artificial.

Academic entrepreneurship and open innovation

In the past years much has changed for the universities. One example is the attention for 'academic entrepreneurship'. It is expected that members of the scientific staff develop and maintain an independent, and mostly externally funded, research programme. Obtaining external research grants has therefore become an important success factor in the academia. Here the emphasis is typically on so-called second tier funding, research grants from national organisations (such as the 'Netherlands Organisation for Scientific Research', NWO) and international organisations (such as the 'European Research Council', ERC). In addition, dependent on the scientific discipline, other possible sources for financial support are available. Hence the strategies of obtaining research funds can vary between disciplines. This asks for a tailored approach.

For research and development of new drugs, funding can be obtained from collaborations with charities and pharmaceutical industry. It is important to note that charities are increasingly assuming a new role, representing the interests of patients. Charities have started to develop their own research programmes, partnering with external partners in open innovation programmes. This will give academic researchers an opportunity to contribute to research based on questions from society. In a similar manner the pharmaceutical industry has become interested in open innovation. This offers new possibilities to develop independent externally funded research programmes focused on the development of new drugs. I would like to illustrate this with our own experiences.

In the first years after my return from Buffalo, we have received financial support from Leiden University to initiate our fundamental research into the relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics. With this support we could buy research equipment, hire technical support and fund a few PhD students. These resources were used to develop the chronically instrumented animal models in which the effect-time and concentration-time profiles of a compound (and its metabolites) could be determined. This was the basis for a successful grant application with NWO, which allowed us to perform the studies with midazolam and other benzodiazepines in the rat EEG model. As I have discussed earlier, with this research we have, for the first time been able to demonstrate the pharmacological relevance of a PKPD model. This also created an (experimental) basis for the fundamental research into the relationships between pharmacokinetics and pharmacodynamics. In addition to these research activities we organized international symposia (the 7 International Symposia on 'Measurement & Kinetics of *In Vivo* Drug Effects' in Noordwijkerhout, the Netherlands between 1990-2014) and postdoctoral courses on pharmacokinetics and PKPD modelling. This was important to show our expertise in PKPD modelling and increased our visibility. It turned out to be a unique 'niche' since PKPD connects to almost all aspects of the development and the usage of drugs. In addition, it formed a solid base for cooperation with research groups both internally within the LACDR as well as externally. Within the LACDR structural, and predominantly externally funded, collaborations were established with Ad IJzerman from the division of Medicinal Chemistry on the application of PKPD modelling for the design of new drug molecules, and with initially Harry Boddé and later Joke Bouwstra from the division of Drug Delivery Technology on the development of targeted transdermal delivery of drugs. And within the LUMC joined research programmes were developed in particular with the departments of anaesthesiology and nephrology. Outside the LACDR, the division of Pharmacology engaged in long-term collaborations with top clinical institutions in the Netherlands,

such as the 'Foundation of Epilepsy Institutions in the Netherlands' (SEIN) and the Antonius Hospital in Nieuwegein. In addition, the pharmaceutical industry showed a great interest in our work in the broadest sense: the results from our research, the PKPD models that we developed, the investigators that we trained, and the education programmes that we offered. This led to a large number of industry-funded projects which allowed the training of more than 30 PhD students and 10 postdoctoral fellows.

Over the years, we received increasing numbers of requests for advice on the application of mechanism-based PKPD modelling in proprietary projects. Since this was not suitable for an academic research environment, it was decided to establish a spin-off company from the division of Pharmacology. Therefore, in 1999, LAP&P Consultants was founded. LAP&P has a unique profile in comparison to other (similar) companies: it is closely related to Leiden University, and specialized in the development and application of mechanism-based PKPD models. In this academic environment employees are able to spend part of their time to their own research or to education.

In 2006 we took on a new challenge. Up to then we collaborated with industrial partners on a one-to-one basis on often pre-competitive subjects. From this, the question arose whether it would be possible to collaborate on a larger scale in pre-competitive projects. Collaboration allows the possibility to learn from each other. Moreover, the pharmaceutical industry has an enormous database available. By sharing these data, unique possibilities will arise to develop mechanism-based PKPD models. Against this background we have initiated the 'Mechanism-based PKPD modelling platform', with support from the 'Top Institute Pharma' (TIPharma). The PKPD modelling platform was a consortium of 8 international pharmaceutical companies and 4 academic partners, and aimed to develop PKPD models based on sharing available data. We have created a unique infrastructure

to check, anonymize, and combine data from several partners, and subsequently analyse these data. Over the years, several research projects have been completed. With this TIPharma initiative, the Netherlands has played an important role in the development of open innovation. An additional benefit is that open innovation will lead to increased transparency. This can in turn contribute to a change in public opinion and give a positive impulse to the development of new drugs.

Reflections on pharmacology

Ladies and gentlemen, I have illustrated the development of drug research in Leiden over the past 40 years, starting at the initiation of the division of Pharmacology in 1975. It was an era in which drug research in Leiden has gone through a unique evolution; from the training of pharmacists focusing on optimizing pharmacotherapy, to the training of scientists focusing on the discovery and development of new therapeutics. It was also the era in which pharmacology, particularly through the advancement of pharmacokinetics, became established as a scientific discipline with a unique identity. Finally, due to the advancement in molecular biology, it was an era in which drug treatment was put into a new perspective; from symptomatic treatment according to the 'one size fits all' principle to the 'cocktail approach', in which individualised treatment is focused on modification of the disease process. Therapeutics increasingly become 'precision treatments', focused on the properties of each individual patient. The expertise at the LACDR with regard to the discovery and development of new biomarkers, and the mathematical modelling of interactions between pharmacokinetics, pharmacodynamics, environmental factors, and disease processes will form the scientific basis for this. Based on the collaboration between the divisions of Analytical Biosciences and Pharmacology, the LACDR is eminently qualified to conduct this research. In the end, such 'precision treatments' can only be developed, in close collaboration with those that are involved in the day-to-day patient care. The opposite is also true: knowledge of, and

experience with fundamental aspects of drug development are essential in clinical practice. This connects research and clinical practice in the interest of patients. In Leiden, a close collaboration between LACDR and LUMC will enable this. In recent years Henk-Jan Guchelaar from the department of Clinical Pharmacy and Toxicology and I have been given the opportunity to develop research programme in the focus area ‘Translational Drug Discovery & Development’ of Leiden University. This has resulted in a number of interesting collaborations. Based on mutual trust this has led to a further rapprochement between LACDR and LUMC: the establishment of a new Master programme in Pharmacy in Leiden, which has started in September 2016. The goal is to train pharmacists who are experts in systems therapeutics. For me this has closed the circle in a very unique way. With great satisfaction I am looking back at a fantastic time. In this period much has happened and I was able to collaborate with many people. Some I have already mentioned specifically. Unfortunately it is not possible to mention everyone here. I would like to thank those that were not mentioned for their constructive, inspiring, and pleasant collaboration. From here I will move on as independent advisor, ‘Meindert Danhof Pharmacology Advice’. Yet even as independent advisor I will not be able to do it alone. Therefore, I hope to stay connected

through further fruitful collaborations.

I would like to close this lecture with, what has become a tradition at the division of Pharmacology: closing an academic lecture with a well-meant advice. In 1976, Douwe Breimer held his inaugural lecture ‘Tailor-made pharmacotherapy’ on the inter-individual differences in the sensitivity for therapeutics. His closing remarks were: *Next the reception will follow. Be aware that all factors that I have discussed for medicines also apply to alcohol. This entails that some tolerate it better than others.* In my inaugural lecture, in which I addressed PKPD modelling as the basis for the prediction of drug effect, I rephrased this advice as follows: *Next there will be a reception. Please be advised that what I have discussed for medicines also applies to alcohol. This enables you to determine your individual optimal dose.* Today I have kept a plea for rational combinations of drugs. In this regard I would like to offer the following advice: *Today there is again a reception. All that Douwe Breimer and I have said about medicines in the past 40 years also applies to alcohol. Therefore we recommend that you try a cocktail. But be aware, cocktails are and will remain precision treatments.*

I thank you for your attention.

References

- 1 R.J. Vonk, M. Danhof, T. Coenraads, A.B. van Doorn, K. Keulemans, A.H. Scaf and D.K. Meijer, *Influence of bile salts on hepatic transport of dibromosulphthalein*. Am J Physiol, 1979. **237**(6): p. E524-534.
- 2 D.D. Breimer, *Farmacotherapie op Maat*. Oratie Rijksuniversiteit Leiden, 29 oktober 1976.
- 3 M. Danhof, A.G. de Boer, E. de Groot-Van der Vis and D.D. Breimer, *Assay of 3-carboxy-antipyrine in urine by capillary gas chromatography with nitrogen selective detection. Some preliminary results in man*. Pharmacology, 1979. **19**(4): p. 215-220.
- 4 M. Danhof, E. de Groot-Van der Vis and D.D. Breimer, *Assay of antipyrine and its primary metabolites in plasma, saliva and urine by high-performance liquid chromatography and some preliminary results in man*. Pharmacology, 1979. **18**(4): p. 210-223.
- 48 5 M. Danhof and D.D. Breimer, *Studies on the different metabolic pathways of antipyrine in man. I. Oral administration of 250, 500 and 1000 mg to healthy volunteers*. Br J Clin Pharmacol, 1979. **8**(6): p. 529-537.
- 6 M. Danhof, A. van Zuilen, J.K. Boeijsinga and D.D. Breimer, *Studies of the different metabolic pathways of antipyrine in man. Oral versus i.v. administration and the influence of urinary collection time*. Eur J Clin Pharmacol, 1982. **21**(5): p. 433-441.
- 7 M. Danhof, D.P. Krom and D.D. Breimer, *Studies on the different metabolic pathways of antipyrine in rats: influence of phenobarbital and 3-methylcholanthrene treatment*. Xenobiotica, 1979. **9**(11): p. 695-702.
- 8 M. Danhof, J.R. Idle, M.W. Teunissen, T.P. Sloan, D.D. Breimer and R.L. Smith, *Influence of the genetically controlled deficiency in debrisoquine hydroxylation on antipyrine metabolite formation*. Pharmacology, 1981. **22**(6): p. 349-358.
- 9 J.H. Schellens, J.H. van der Wart, M. Danhof, E.A. van der Velde and D.D. Breimer, *Relationship between the metabolism of antipyrine, hexobarbitone and theophylline in man as assessed by a 'cocktail' approach*. Br J Clin Pharmacol, 1988. **26**(4): p. 373-384.
- 10 D.D. Breimer and J.H. Schellens, *A 'cocktail' strategy to assess in vivo oxidative drug metabolism in humans*. Trends Pharmacol Sci, 1990. **11**(6): p. 223-225.
- 11 M. Rowland, *Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulations principles, methods, and applications in the pharmaceutical industry*. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2013. **2**: p. e55.
- 12 G. Levy, *Kinetics of pharmacologic effects*. Clin Pharmacol Ther, 1966. **7**(3): p. 362-372.
- 13 W. Kalow, *Urinary excretion of d-tubocurarine in man*. J Pharmacol Exp Ther, 1953. **109**(1): p. 74-82.
- 14 W. Kalow, *The distribution, destruction and elimination of muscle relaxants*. Anesthesiology, 1959. **20**(4): p. 505-518.
- 15 E.N. Cohen, A. Corbascio, and G. Fleischli, *The distribution and fate of d-tubocurarine*. J Pharmacol Exp Ther, 1965. **147**: p. 120-129.
- 16 M. Danhof and G. Levy, *Kinetics of drug action in disease states. I. Effect of infusion rate on phenobarbital concentrations in serum, brain and cerebrospinal fluid of normal rats at onset of loss of righting reflex*. J Pharmacol Exp Ther, 1984. **229**(1): p. 44-50.
- 17 M. Danhof, *Kinetics of drug action in disease states: towards physiology-based pharmacodynamic (PBPD) models*. J Pharmacokinetic Pharmacodyn, 2015. **42**(5): p. 447-462.
- 18 E.J. Ariëns and A.M. Simonis, *A molecular basis for drug action. The interaction of one or more drugs with different receptors*. J Pharm Pharmacol, 1964. **16**: p. 289-312.
- 19 J.C. Scott, K.V. Ponganis and D.R. Stanski, *EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil*. Anesthesiology, 1985. **62**(3): p. 234-241.
- 20 W.F. Ebling, M. Danhof and D.R. Stanski, *Pharmacodynamic characterization of the electroencephalographic effects of thiopental in rats*. J Pharmacokinetic Biopharm, 1991. **19**(2): p. 123-143.

- 21 J.W. Mandema, E. Tukker and M. Danhof, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effects of midazolam in individual rats: influence of rate and route of administration*. Br J Pharmacol, 1991. **102**(3): p. 663-668.
- 22 J.W. Mandema, E. Tukker and M. Danhof, *In vivo characterization of the pharmacodynamic interaction of a benzodiazepine agonist and antagonist: midazolam and flumazenil*. J Pharmacol Exp Ther, 1992. **260**(1): p. 36-44.
- 23 J.W. Mandema, L.N. Sansom, M.C. Dios-Vieitez, M. Hollander-Jansen and M. Danhof, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of benzodiazepines. Correlation with receptor binding and anticonvulsant activity*. J Pharmacol Exp Ther, 1991. **257**(1): p. 472-478.
- 24 J.W. Mandema and M. Danhof, *Electroencephalogram effect measures and relationships between pharmacokinetics and pharmacodynamics of centrally acting drugs*. Clin Pharmacokinet, 1992. **23**(3): p. 191-215.
- 25 J.W. Mandema, M.T. Kuck and M. Danhof, *Differences in intrinsic efficacy of benzodiazepines are reflected in their concentration-EEG effect relationship*. Br J Pharmacol, 1992. **105**(1): p. 164-170.
- 26 M. Danhof, *Farmacologie in Spiegelbeeld*. Oratie Rijksuniversiteit Leiden, 11 april 1997.
- 27 M. Danhof, G. Alvan, S.G. Dahl, J. Kuhlmann and G. Paintaud, *Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling-a new classification of biomarkers*. Pharm Res, 2005. **22**(9): p. 1432-1437.
- 28 M. Danhof, J. de Jongh, E.C. de Lange, O. Della Pasqua, B.A. Ploeger and R.A. Voskuyl, *Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: biophase distribution, receptor theory, and dynamical systems analysis*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2007. **47**: p. 357-400.
- 29 P.J. Gaillard, L.H. Voorwinden, J.L. Nielsen, A. Ivanov, R. Atsumi, H. Engman, C. Ringbom, A.G. de Boer and D.D. Breimer, *Establishment and functional characterization of an in vitro model of the blood-brain barrier, comprising a co-culture of brain capillary endothelial cells and astrocytes*. Eur J Pharm Sci, 2001. **12**(3): p. 215-222.
- 30 C.C. Visser, S. Stevanovic, L.H. Voorwinden, L. van Bloois, P.J. Gaillard, M. Danhof, D.J. Crommelin and A.G. de Boer, *Targeting liposomes with protein drugs to the blood-brain barrier in vitro*. Eur J Pharm Sci, 2005. **25**(2-3): p. 299-305.
- 31 J. Wijnholds, E.C. de Lange, G.L. Scheffer, D.J. van den Berg, C.A. Mol, M. van der Valk, A.H. Schinkel, R.J. Scheper, D.D. Breimer and P. Borst, *Multidrug resistance protein 1 protects the choroid plexus epithelium and contributes to the blood-cerebrospinal fluid barrier*. J Clin Invest, 2000. **105**(3): p. 279-285.
- 32 Y. Yamamoto, P.A. Valitalo, D.J. van den Berg, R. Hartman, W. van den Brink, Y.C. Wong, D.R. Huntjens, J.H. Proost, A. Vermeulen, W. Krauwinkel, S. Bakshi, V. Aranzana-Climent, S. Marchand, C. Dahyot-Fizelier, W. Couet, M. Danhof, J.G. van Hasselt and E.C. de Lange, *A generic multi-compartmental CNS distribution model structure for 9 drugs allows prediction of human brain target site concentrations*. Pharm Res, 2017. **34**(2): p. 333-351.
- 33 P.H. van der Graaf and M. Danhof, *Analysis of drug-receptor interactions in vivo: a new approach in pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling*. Int J Clin Pharmacol Ther, 1997. **35**(10): p. 442-446.
- 34 B. Tuk, M.F. van Oostenbruggen, V.M. Herben, J.W. Mandema and M. Danhof, *Characterization of the pharmacodynamic interaction between parent drug and active metabolite in vivo: midazolam and alpha-OH-midazolam*. J Pharmacol Exp Ther, 1999. **289**(2): p. 1067-1074.
- 35 S.A. Visser, F.L. Wolters, J.M. Gubbens-Stibbe, E. Tukker, P.H. van der Graaf, L.A. Peletier and M. Danhof, *Mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effects of GABAA receptor modulators: in vitro-in vivo correlations*. J Pharmacol Exp Ther, 2003. **304**(1): p. 88-101.

- 36 E.H. Cox, T. Kerbusch, P.H. van der Graaf and M. Danhof, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effect of synthetic opioids in the rat: correlation with the interaction at the mu-opioid receptor*. J Pharmacol Exp Ther, 1998. **284**(3): p. 1095-1103.
- 37 P.H. van der Graaf, E.A. van Schaick, R.A. Mathôt, A.P. IJzerman and M. Danhof, *Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of N6-cyclopentyladenosine analogs on heart rate in rat: estimation of in vivo operational affinity and efficacy at adenosine A1 receptors*. J Pharmacol Exp Ther, 1997. **283**(2): p. 809-816.
- 38 K.P. Zuideveld, P.H. van der Graaf, D. Newgreen, R. Thurlow, N. Petty, P. Jordan, L.A. Peletier and M. Danhof, *Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of 5-HT1A receptor agonists: estimation of in vivo affinity and intrinsic efficacy on body temperature in rats*. J Pharmacol Exp Ther, 2004. **308**(3): p. 1012-1020.
- 39 M. Johnson, M. Kozielska, V. Pilla Reddy, A. Vermeulen, C. Li, S. Grimwood, R. de Greef, G.M. Groothuis, M. Danhof and J.H. Proost, *Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the dopamine D2 receptor occupancy of olanzapine in rats*. Pharm Res, 2011. **28**(10): p. 2490-2504.
- 40 P.H. van der Graaf, E.A. van Schaick, S.A. Visser, H.J. de Greef, A.P. IJzerman and M. Danhof, *Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antipolytic effects of adenosine A1 receptor agonists in rats: prediction of tissue-dependent efficacy in vivo*. J Pharmacol Exp Ther, 1999. **290**(2): p. 702-709.
- 41 A. Yassen, E. Olofsen, J. Kan, A. Dahan and M. Danhof, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effectiveness and safety of buprenorphine and fentanyl in rats*. Pharm Res, 2008. **25**(1): p. 183-193.
- 42 A. Yassen, E. Olofsen, J. Kan, A. Dahan and M. Danhof, *Animal-to-human extrapolation of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of buprenorphine*. Clin Pharmacokinet, 2007. **46**(5): p. 433-447.
- 43 E.H. Cox, J.A. Kuipers and M. Danhof, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effect of alfentanil in rats: assessment of rapid functional adaptation*. Br J Pharmacol, 1998. **124**(7): p. 1534-1540.
- 44 M. Garrido, J. Gubbens-Stibbe, E. Tukker, E. Cox, J. von Friitag Drabbe Kunzel, A.P. IJzerman, M. Danhof and P.H. van der Graaf, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the EEG effect of alfentanil in rats following beta-funaltrexamine-induced mu-opioid receptor "knockdown" in vivo*. Pharm Res, 2000. **17**(6): p. 653-659.
- 45 C. Hoyo-Vadillo, J.W. Mandema and M. Danhof, *Pharmacodynamic interaction between midazolam and a low dose of ethanol in vivo*. Life Sci, 1995. **57**(4): p. 325-333.
- 46 D.M. Jonker, S.A. Visser, P.H. van der Graaf, R.A. Voskuyl and M. Danhof, *Towards a mechanism-based analysis of pharmacodynamic drug-drug interactions in vivo*. Pharmacol Ther, 2005. **106**(1): p. 1-18.
- 47 K.P. Zuideveld, H.J. Maas, N. Treijtel, J. Hulshof, P.H. van der Graaf, L.A. Peletier and M. Danhof, *A set-point model with oscillatory behavior predicts the time course of 8-OH-DPAT-induced hypothermia*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2001. **281**(6): p. R2059-2071.
- 48 K.P. Zuideveld, P.H. van der Graaf, L.A. Peletier and M. Danhof, *Allometric scaling of pharmacodynamic responses: application to 5-HT1A receptor mediated responses from rat to man*. Pharm Res, 2007. **24**(11): p. 2031-2039.
- 49 N. Snelder, B.A. Ploeger, O. Luttringer, D.F. Rigel, F. Fu, M. Beil, D.R. Stanski and M. Danhof, *Drug effects on the CVS in conscious rats: separating cardiac output into heart rate and stroke volume using PKPD modelling*. Br J Pharmacol, 2014. **171**(22): p. 5076-5092.
- 50 N. Snelder, B.A. Ploeger, O. Luttringer, D.F. Rigel, R.L. Webb, D. Feldman, F. Fu, M. Beil, L. Jin, D.R. Stanski and M. Danhof, *PKPD modelling of the interrelationship between mean arterial BP, cardiac output and total peripheral resistance in conscious rats*. Br J Pharmacol, 2013. **169**(7): p. 1510-1524.

- 51 A. Taneja, A. Vermeulen, D.R. Huntjens, M. Danhof, E.C. de Lange and J.H. Proost, *A comparison of two semi-mechanistic models for prolactin release and prediction of receptor occupancy following administration of dopamine D2 receptor antagonists in rats*. Eur J Pharmacol, 2016. **789**: p. 202-214.
- 52 E.H. Krekels, D. Tibboel, S.N. de Wildt, I. Ceelie, A. Dahan, M. van Dijk, M. Danhof and C.A. Knibbe, *Evidence-based morphine dosing for postoperative neonates and infants*. Clin Pharmacokinet, 2014. **53**(6): p. 553-563.
- 53 R.F. de Cock, K. Allegaert, J.M. Brussee, C.M. Sherwin, H. Mulla, M. de Hoog, J.N. van den Anker, M. Danhof and C.A. Knibbe, *Simultaneous pharmacokinetic modeling of gentamicin, tobramycin and vancomycin clearance from neonates to adults: towards a semi-physiological function for maturation in glomerular filtration*. Pharm Res, 2014. **31**(10): p. 2643-2654.
- 54 R.F. de Cock, A. Smits, K. Allegaert, J. de Hoon, V. Saegeman, M. Danhof and C.A. Knibbe, *Population pharmacokinetic modelling of total and unbound cefazolin plasma concentrations as a guide for dosing in preterm and term neonates*. J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(5): p. 1330-1338.
- 55 I. Ince, S.N. de Wildt, C. Wang, M.Y. Peeters, J. Burggraaf, E. Jacqz-Aigrain, J.N. van den Anker, D. Tibboel, M. Danhof and C.A. Knibbe, *A novel maturation function for clearance of the cytochrome P450 3A substrate midazolam from preterm neonates to adults*. Clin Pharmacokinet, 2013. **52**(7): p. 555-565.
- 56 T.M. Post, J.I. Freijer, J. de Jongh and M. Danhof, *Disease system analysis: basic disease progression models in degenerative disease*. Pharm Res, 2005. **22**(7): p. 1038-1049.
- 57 W. de Winter, J. de Jongh, T. Post, B. Ploeger, R. Urquhart, I. Moules, D. Eckland and M. Danhof, *A mechanism-based disease progression model for comparison of long-term effects of pioglitazone, metformin and gliclazide on disease processes underlying Type 2 Diabetes Mellitus*. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2006. **33**(3): p. 313-343.
- 58 T.M. Post, S. Schmidt, L.A. Peletier, R. de Greef, T. Kerbusch and M. Danhof, *Application of a mechanism-based disease systems model for osteoporosis to clinical data*. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2013. **40**(2): p. 143-156.
- 59 M. Danhof, *Systems pharmacology - Towards the modeling of network interactions*. Eur J Pharm Sci, 2016. **94**: p. 4-14.

PROF.DR. MEINDERT DANHOF (GRONINGEN 1951)



Meindert Danhof is an expert in the fundamental aspects of the relations between pharmacokinetics and pharmacodynamics. By combining results from experimental animal work and clinical studies in different patient cohorts with mathematical modelling, pharmacokinetic-pharmacodynamic (PKPD) models are developed. These models form the basis for the design of new drugs, for optimization of the drug development process, and for the clinical usage.

He is (co-)author to 458 publications in international scientific journals. In addition, he gave 146 invited presentations on international scientific conferences. Under his supervision, 65 people have completed their PhD thesis and he supervised 21 postdoctoral fellows.

Starting in 1985, he has presented multiple postdoctoral courses on pharmacokinetics and PKPD modelling in the Netherlands, Europe, the USA and Japan. In addition, he chaired the series of 7 International Symposia on 'Measurement & Kinetics of *In Vivo* Drug Effects' in Noordwijkerhout (the Netherlands) between 1990-2014.

He was a board member of several Dutch and international scientific societies, including the 'Dutch Society for Pharmacology', the scientific advisory board of the 'Centre for Human Drug Research' (CHDR), the 'Committee on Innovative Drug Research in the Netherlands' (STIGON), chairman of the first Dutch Medicines Days of the 'Federation Innovative Drug Research in the Netherlands' (FIGON), the 'Top Institute Pharma' (TIPharma), president of the 'European Federation of Pharmaceutical Sciences' (EUFEPS), and Congress Chair of the '6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress' (PSWC) in Stockholm in 2017.

For his scientific contributions he received several awards: de *Rawls-Palmer Award*, of the 'American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics' (ASCPT), in Miami, USA (2004), de *New Safe Medicines Faster Award*, of the 'European Federation of Pharmaceutical Sciences' (EUFEPS), in Copenhagen, Denmark (2006), the *Gerhard Levy Distinguished Lectureship in Pharmaceutical Sciences*, of the 'University at Buffalo', Buffalo, USA (2008), the *Distinguished Investigator Award*, of the 'American College of Clinical Pharmacology' (ACCP), in San Antonio, USA (2009), and the *Research Achievement Award in Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism*, of the 'American Association of Pharmaceutical Scientists' (AAPS), in New Orleans, USA (2010).

In 2014 he was appointed Knight in the Order of the Netherlands Lion.

- 1969-1976 Pharmacy (*cum laude*),
University of Groningen
- 1976-1980 PhD research (*cum laude*),
Leiden University
- 1980-1983 postdoctoral fellow, University at
Buffalo, Buffalo, USA
- 1983-1986 assistant professor, Leiden University
- 1983-1987 visiting scientist, Stanford University,
Palo Alto, USA
- 1986-1996 associate professor of Pharmacology,
Leiden University
- 1996-2014 head of the division of Pharmacology,
Leiden Academic Centre for Drug
Research (LACDR)
- 1996-2017 professor of Pharmacology,
Leiden University
- 1999-2005 CSO, LAP&P Consultants BV
- 2005-2013 director of research, Leiden Academic
Centre for Drug Research (LACDR)
- 2007-2017 professor of Pharmacology, Leiden
University Medical Centre (LUMC)
- 2017-present emeritus professor of Pharmacology,
Leiden University
- 2017-present emeritus professor of Pharmacology,
Leids Universitair Medisch Centrum
- 2017-present advisor Pharmacology, "Meindert
Danhof Pharmacology Advice"

Appendices

Appendix A:
Reflections on Pharmacology
“Four Decades of Research on Pharmacokinetics & Pharmacodynamics”

Leiden, 31 March 2017

Since 1975 there has been a remarkable progress in the field of pharmacokinetics and pharmacodynamics. In the 1970ies the emphasis was on pharmacokinetics, which at that time was still an empirical descriptive discipline. With new bio-analytical techniques being introduced in those years, it became possible to study drug concentration versus time profiles. This showed that pharmacokinetic profiles differed substantially between drugs, even for compounds from the same therapeutic class, with a similar chemical structure and with an identical mechanism of action. In addition, it was observed that the concentration-time profiles for a given drug could differ widely between individuals. However, the mechanisms beyond these observations and the link with pharmacodynamics were still largely unknown.

Interestingly, it has not been a single discovery, but rather a combination of contributions from different disciplines that has fostered the remarkable progress in pharmacokinetics and pharmacodynamics. By advances in molecular biology, the enzymes of the cytochrome P450 system and a diversity of drug transporters were identified, yielding mechanistic understanding of drug disposition. In addition, novel computational tech-

niques enabled the identification of increasingly complex physiology-based pharmacokinetic (PBPK) models to predict *in vivo* drug concentration-time profiles. Furthermore, advanced statistical techniques, such as the “population approach”, could be routinely used to analyze and predict inter-individual variation in pharmacokinetics. Finally, mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic (PKPD) modeling concepts were developed that allowed prediction of the time course of drug effects rather than only drug concentrations. Finally, first steps have also been taken to the mechanistic modeling of drug effects on disease progression.

Through these developments, the field pharmacokinetics & pharmacodynamics has matured to become the scientific basis for *in vivo* systems pharmacology. Systems pharmacology increasingly considers biological networks rather than single transduction pathways as the basis of drug action. This requires that interactions in biological networks need to be taken into account in the modeling of *in vivo* drug action. The symposium will specifically address the next challenge: the prediction of drug effects on disease through the modeling of interactions in drug and disease networks.

55

Honorary Symposium

“Four Decades of Research on Pharmacokinetics & Pharmacodynamics and beyond...”

Leiden, 31 March 2017

Chairs:

Douwe Breimer – Leiden University, NL

Catherijne Knibbe – Antonius Hospital Nieuwegein / Leiden University, NL

- 09:00 – 09:30 **Welcome with coffee & tea at “Stadsgehoorzaal”**
- 09:30 – 09:40 **Introducing pharmacokinetics - pharmacodynamics research at Leiden University**
Douwe Breimer – Leiden University, NL
- 09:40 – 10:00 **Pharmacokinetics: from physiologically-based models to compartmental models and back!**
Amin Rostami – University of Manchester, UK
- 10:00 – 10:20 **Targeting the CNS; translational research approaches**
Elizabeth de Lange – Leiden University
- 10:20 – 10:40 **Measuring and modeling of pharmacological drug effect: Mission Accomplished!!!**
Don Stanski – AstraZeneca, USA
- 10:40 – 11:10 Coffee break
- 11:10 – 11:30 **Quantitative translational pharmacology: connecting pharmacokinetics, dynamics and receptor theory.**
Piet Hein van der Graaf – Leiden University, NL/Certara, UK
- 11:30 - 11:50 **Drug development as easy as (phase) I II III IV? Time for disruption!**
Adam Cohen – Center for Human Drug Research (CHDR), NL
- 11:50 - 12:10 **Drug action in developing biological systems – clinical pharmacology in pediatrics**
Sander Vinks – University of Cincinnati, USA
- 12:10 – 13:30 Lunch

- 13:30 - 13:50 **Disease and disease progression**
Nick Holford – University of Auckland, NZL
- 13:50 -14:10 **Open innovation: towards the sharing of data, models and workflows**
Mats Karlsson – Uppsala University, SWE
- 14:10 – 14:30 **Towards systems pharmacology**
Don Mager – University of Buffalo, USA
- 14:30 – 14:50 **Precision medicine in clinical practice**
Henk Jan Guchelaar – Leiden University Medical Center (LUMC), NL
- 14:50 – 15:15 Coffee break
- 15:15 – 15:45 **Walk to “Academiegebouw”, Rapenburg 73 in Leiden**
- 16:00 – 17:00 **Farewell Lecture: Reflections on pharmacology – Four decades of pharmacokinetics-pharmacodynamics research at Leiden University**
Meindert Danhof
- 17:00 – 18:30 Reception

Appendix B: Overview of PhD theses of the division of Pharmacology (1976-2017)

	Name	Date	Promotor(es) / co-promotor(es)	PhD thesis
1	A.J. Baars	31 October 1979	D.D. Breimer	Xenobiotic-metabolizing enzymes in the fruitfly <i>Drosophila melanogaster</i> and the albino rat, with emphasis on glutathione transferase
2	A.G. de Boer	10 October 1979	D.D. Breimer	“First-pass” elimination of some high clearance drugs following rectal administration to humans and rats
3	N.P.E. Vermeulen	19 June 1980	D.D. Breimer, H.J. de Jong	The epoxide diol pathway in the metabolism of hexobarbital and related barbiturates
4	M. Danhof <i>cum laude</i>	23 October 1980	D.D. Breimer	Antipyrine metabolite profile as a tool in the assessment of different drug oxidizing enzymes
5	P.J. van Bladeren <i>cum laude</i>	8 April 1981	D.D. Breimer, A. van der Gen	The dual role of glutathione conjugation in the biotransformation of xenobiotics. A multidisciplinary investigation
6	J.M. van den Broek	9 December 1981	D.D. Breimer	Species differences in the induction of drug metabolism by rifampicin
7	R.H.A. Sorel	15 February 1982	A.W.M. Indemans D.D. Breimer	The analysis of nalidixic acid in plasma or serum
8	R. Jochemsen	19 January 1983	D.D. Breimer	Clinical pharmacokinetics of benzodiazepine hypnotics
9	L.G.J. de Leede	28 September 1983	D.D. Breimer / A.G. de Boer	Rate-controlled and site-specific rectal drug delivery
10	M.W.E. Teunissen	7 March 1984	D.D. Breimer	Factors and conditions affecting antipyrine clearance and metabolite formation
11	A.G.L. Burm	13 March 1985	J. Spierdijk, D.D. Breimer	Pharmacokinetics and clinical effects of lidocaine and bupivacaine following epidural and subarachnoid administration in man
12	C.H. Kleinbloesem <i>cum laude</i>	25 June 1985	D.D. Breimer / P. van Brummelen	Nifedipine – clinical pharmacokinetics and haemodynamic effects
13	M. van der Graaf	6 June 1985	D.D. Breimer / N.P.E. Vermeulen	Characterization and prediction of <i>in vivo</i> drug metabolizing enzyme activity

	Name	Date	Promotor(es) / co-promotor(es)	PhD thesis
14	W. Buijs	4 December 1985	A. van der Gen, D.D. Breimer / P.J. van Bladeren	The relation between structure, biotransformation and mutagenic activity of α,ω dihalogenoalkanes
15	A.F. Cohen	29 May 1986	D.D. Breimer, E.L. Noach	The human pharmacology of acrivastine and lamotrigine
16	P. Spoelstra	11 June 1986	A.J.Ch. Haex, D.D. Breimer	Antipyrine metabolism in liver disease
17	J.A. Zijlstra	18 March 1987	E.W. Vogel, D.D. Breimer	Pharmacological and mechanistic aspects of chemically-induced mutagenesis in <i>Drosophila melanogaster</i>
18	J. Dingemanse	20 April 1988	D.D. Breimer / M. Danhof	Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of drug effects on the central nervous system
19	J. van Harten	3 May 1988	D.D. Breimer / P. van Brummelen	Clinical pharmacokinetics and cardiovascular effects of nisoldipine
20	J.H.M. Schellens	8 December 1988	D.D. Breimer	Characterization of human drug oxidation <i>in vivo</i> - development of a 'cocktail' study design
21	E.J. van Hoogdalem	1 March 1989	D.D. Breimer / A.G. de Boer	Enhancement of rectal drug absorption
22	J. Verhoeven	7 June 1989	H. Junginger / M. Danhof	Controlled drug release with polymers
23	J.B.M.M. van Bree	6 June 1990	D.D. Breimer / A.G. de Boer, M. Danhof	Drug transport across the blood-brain-barrier: characterization by <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> strategies
24	A. de Boer	14 June 1990	D.D. Breimer / A.F. Cohen, M. Danhof	Drug interaction studies with anticoagulant, anti-platelet and thrombolytic drugs in healthy subjects
25	N. Tranquille - Mouchabeck	20 February 1991	D.D. Breimer / E.J. Emeis	Pharmacological modulation of the release of tissue-type plasminogen activator and von Willebrand Factor
26	P. Soons	5 June 1991	D.D. Breimer, A.F. Cohen	Variability and stereoselectivity in pharmacokinetics, metabolism and effects of dihydropyridine calcium entry blockers in man

	Name	Date	Promotor(es) / co-promotor(es)	PhD thesis
27	C-M. Lehr	19 June 1991	H.E. Junginger, D.D. Breimer / A.G. de Boer, J.A. Bouwstra	Bioadhesive drug delivery systems for oral application
28	J.W. Mandema <i>cum laude</i>	18 September 1991	D.D. Breimer/ M. Danhof	EEG effect measures and relationships between pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic drugs
29	A.M. Stijnen	18 December 1991	D.D. Breimer/ M. Danhof, C.van Bezooijen	The influence of ageing on the pharmacodynamics of sedative and anticonvulsant drugs
30	K. Groen	18 December 1991	D.D. Breimer / C. van Bezooijen	The influence of ageing on P-450 mediated metabolism
31	J.C.J. Stiekema	18 June 1992	E. Briet, D.D. Breimer	Org 10172: studies contributing to its pharmacokinetic and clinical profile
32	A. Hoogerkamp	15 December 1992	D.D. Breimer / M. Danhof	Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling with anti-epileptic drugs
33	A.L. van Steveninck	22 September 1993	D.D. Breimer / A.F. Cohen	Methods of assessment of central nervous system effects of drugs in man
34	E.C.M. de Lange	9 December 1993	D.D. Breimer / A.G. de Boer, M. Danhof	Characterization of drug transport across the blood-brain-barrier: application of intracerebral microdialysis
35	A.B.J. Noach	10 March 1994	D.D. Breimer / A.G. de Boer	Enhancement of paracellular drug transport across epithelia – <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> studies
36	H.P. Wijnand	30 June 1994	D.D. Breimer / A.G. de Boer	Bio-equivalence assessment of drug formulations: non- parametric versus parametric analysis
37	T.M.C. Mulders	1 March 1995	G.J. Mulder, D.D. Breimer	<i>In vivo</i> characterization of glutathion conjugation in humans
38	H.E. de Vries	15 March 1995	D.D. Breimer, Th.J.C. van Berkel / J. Kuiper, A.G. de Boer	Characteristics of blood-brain barrier endothelial cells in response to inflammatory stimuli

	Name	Date	Promotor(es) / co-promotor(es)	PhD thesis
39	R.A.A. Mathôt	31 May 1995	D.D. Breimer, W. Soudijn / M. Danhof, A.P. IJzerman	Preclinical pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the cardiovascular effects of Adenosine receptor ligands
40	D.J. Touw	18 June 1996	D.D. Breimer / W. Bakker	Optimization of tobramycin treatment in cystic fibrosis – a pharmacokinetic approach
41	A.A.T.M.M. Vinks	5 November 1996	D.D. Breimer, M. Danhof / W. Bakker	Strategies for pharmacokinetic optimization of continuous infusion therapy of ceftazidime and aztreonam in patients with cystic fibrosis
42	R.J.E. Grouls	9 September 1997	L.J. Hellebrekers, D.D. Breimer	Long-lasting analgesia after epidural administration of a n-butyl-p-aminobenzoate (BAB) suspension
43	E.H. Cox	8 October 1997	D.D. Breimer, M. Danhof	Preclinical pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of synthetic opioids
44	E.A. van Schaick	16 December 1997	D.D. Breimer, M. Danhof	Selectivity of adenosine receptor agonists <i>in vivo</i> . Assessment of pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations
45	E. Snoeck	19 February 1998	M. Danhof	Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of specific target site binding to red blood cells: Application to the development of draflazine
46	R. van der Geest	25 May 1998	M. Danhof, H. Junginger	PK/PD based drug delivery system design: Iontophoretic apomorphine delivery in patients with Parkinson's disease
47	J. Burggraaf	26 March 1998	A.F. Cohen, D.D. Breimer	Liver blood flow in clinical pharmacology assessment with echo-Doppler
48	B. Tuk	8 October 1998	D.D. Breimer, M. Danhof	<i>In vivo</i> modelling of mechanisms of receptor-mediated pharmacological responses
49	O.E. Della Pasqua	15 October 1998	D.D. Breimer, M. Danhof	Preclinical pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the anticonvulsant effect of antiepileptic drugs
50	M.B. Hesselink	10 June 1999	D.D. Breimer, W. Danysz / A.G. de Boer	Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of two distinct classes of NMDA receptor antagonists

	Name	Date	Promotor(es) / co-promotor(es)	PhD thesis
51	C.J.J.G. Bol	19 June 1999	M. Danhof, D.R. Stanski / J.W. Mandema	Concepts and modeling of synergistic pharmacodynamic drug-drug interactions: application to dexmedetomidine in anesthesia
52	P.J. Gaillard	29 March 2000	D.D. Breimer / A.G. de Boer	Characteristics of the blood-brain barrier <i>in vitro</i> – interplay between its physiology, pharmacology and pathophysiology
53	A. Cleton	18 October 2000	M. Danhof / R.A. Voskuyl	Mechanism-based modelling of functional adaptation, applied to anticonvulsant drug action
54	I.C.J. van der Sandt	4 December 2001	D.D. Breimer / A.G. de Boer	P-glycoprotein mediated drug transport across the blood-brain barrier
55	C.A.J. Knibbe	16 January 2002	M. Danhof	Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of different propofol formulations. Comparative pharmacology in rats, surgical patients, intensive care patients and children
56	K.P. Zuideveld <i>cum laude</i>	5 September 2002	M. Danhof, L.A. Peletier/ P.H. van der Graaf	Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling: application to 5-HT _{1A} receptor mediated responses
57	G.L. Li	14 May 2003	M. Danhof, J.A. Bouwstra	Transdermal iontophoretic delivery of R-apomorphine for the treatment of patients with Parkinson's disease
58	T.J.H. Bueters	5 June 2003	M. Danhof, A.P. IJzerman	Treatment of organophosphate poisoning with adenosine A ₁ receptor agonists
59	S.A.G. Visser <i>cum laude</i>	10 June 2003	M. Danhof, L.A. Peletier / P.H. van der Graaf	Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the GABA _A receptor response
60	D.M. Jonker	18 November 2003	M. Danhof / R.A. Voskuyl	Pharmacodynamic analysis of anti-epileptic drug-drug interactions <i>in vivo</i> .
61	E.L. Swart	13 May 2004	M. Danhof, L.E. Thijs	Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam and lorazepam in critically ill intensive care patients
62	C.C. Visser	18 January 2005	M. Danhof, D.J.A. Crommelin / A.G. de Boer	The transferrin receptor at the blood-brain barrier: exploring the possibilities for brain drug delivery

	Name	Date	Promotor(es) / co-promotor(es)	PhD thesis
63	A.K. Nugroho	11 May 2005	J.A. Bouwstra, M. Danhof	Transdermal iontophoretic delivery of dopamine agonists: <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i> correlation based on novel compartmental modeling
64	H. Maas	5 June 2007	M. Danhof / O.E. Della Pasqua	Integration of disease progression, compliance and placebo-effect in the characterisation of the therapeutic response to anti-migraine therapy
65	M. Geldof	6 June 2007	M. Danhof	Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of neurotransmitter re-uptake inhibitors
66	D. Groenendaal	18 September 2007	M. Danhof / E.C.M. de Lange	Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the anti-nociceptive response of (synthetic) opiates
67	A.Yassen <i>cum laude</i>	24 October 2007	M. Danhof, A. Dahan	Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of (synthetic) opiates: Buprenorphine versus fentanyl
68	M.Y.M. Peeters	28 November 2007	M. Danhof / C.A.J. Knibbe	Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of propofol in children and long-term intensive care patients
69	G.W.E. Santen	10 September 2008	M. Danhof / O.E. Della Pasqua	To fail or not to fail - Clinical trials in depression
70	C. Liefwaard	17 September 2008	M. Danhof, A.A. Lammertsma / R.A. Voskuyl	Pharmacoresistance in epilepsy: modelling and prediction of disease progression
71	D.R.H. Huntjens	18 November 2008	M. Danhof / O.E. Della Pasqua	Beyond relief: biomarkers of the anti-inflammatory effect and dose selection of COX inhibitors in early drug development
72	T.J. van Steeg	26 November 2008	M. Danhof / E.C.M. de Lange	The 'free drug hypothesis': Fact or fiction?
73	A.E. Muller	11 February 2009	M. Danhof / J. Dörr	Population pharmacokinetics of antibiotics to prevent group B streptococcal disease: from mother to neonate
74	T.M. Post	1 December 2009	M. Danhof / T. Kerbusch	Disease system analysis between complexity and (over) simplification

	Name	Date	Promotor(es) / co-promotor(es)	PhD thesis
75	P.G.M. Ravenstijn	16 December 2009	M. Danhof / E.C.M. de Lange	Systems pharmacology and blood-brain barrier functionality in Parkinson's disease
76	O. Ackaert	28 April 2010	J.A. Bouwstra, M. Danhof	Transdermal iontophoresis of dopaminergic (pro) drugs – From formulation to <i>in vivo</i> application
77	R.R. Press	13 April 2011	H.J. Guchelaar, H. de Fijter, M. Danhof	Individualized dosing of calcineurin inhibitors in renal transplantation
78	S. van Kralingen	23 June 2011	C.A.J. Knibbe / H.P.A. van Rongen, B. van Ramshorst	Pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of propofol, atracurium and cefazolin in morbidly obese patients
79	J. Stevens	22 September 2011	M. Danhof / E.C.M. de Lange	Translational pharmacology of dopamine receptor agonists and antagonists
80	M. Cella	12 October 2011	M. Danhof / O.E Della Pasqua	Does size matter? Bridging and dose selection in paediatric trials
81	I.H. Bartelink	19 April 2012	A.C.G. Engberts, M. Danhof / J.J. Boelens, C.A.J. Knibbe	Individualization of drug exposure in pediatric hematopoietic stem cell transplantation
82	M.G. Johnsson	15 June 2012	G.G.M. Groothuis, M. Danhof / J.H. Proost	Translational PKPD modeling in schizophrenia – predicting receptor occupancy of antipsychotics in man
83	V. Pilla Reddy	15 June 2012	G.G.M. Groothuis, M. Danhof / J.H. Proost	Translational PKPD modeling in schizophrenia – linking receptor occupancy of antipsychotics to efficacy and safety
84	A.S.Y. Chain	9 October 2012	M. Danhof / O.E. Della Pasqua	Mind the gap – predicting cardiovascular safety in drug development
85	E.H.J. Krekels	31 October 2012	C.A.J. Knibbe, D. Tibboel	Size does matter: drug glucuronidation in children
86	C. Piana	31 October 2013	M. Danhof / O.E. Della Pasqua	Adherence to antiretroviral combination therapy in children – what a difference half a day makes

	Name	Date	Promotor(es) / co-promotor(es)	PhD thesis
87	C. Wang	5 November 2012	C.A.J. Knibbe, M. Danhof, D. Tibboel	Novel approaches to characterize developmental changes in pharmacokinetics across the human lifespan: application to the prediction of pharmacokinetics in children
88	A. Taneja	20 November 2013	M. Danhof / O.E. Della Pasqua	PKPD relationships and dose rationale in analgesic drug development – towards the prediction of target engagement
89	J. Westerhout	6 March 2014	M. Danhof / E.C.M. de Lange	Prediction of brain target site concentrations on the basis of CSF pharmacokinetics
90	R. de Cock	6 May 2014	C.A.J. Knibbe, D. Tibboel, M. Danhof	Towards a system-based pharmacology approach to predict developmental changes in renal drug clearance in children
91	N. Snelder	25 June 2014	M. Danhof, D.R. Stanski / B.A. Ploeger	Towards predictive cardiovascular safety – a systems pharmacology approach
92	T. Sahota	30 October 2014	M. Danhof / O.E. Della Pasqua	Pharmacology-based toxicity assessment – towards quantitative risk prediction in humans
93	F. Stringer	13 January 2015	M. Danhof / J. de Jongh	Pharmacogenomics in drug development: implementation and application of PKPD model based approaches
94	J.P. Mochel	24 March 2015	M. Danhof	Dynamics of the renin-angiotensin aldosterone system in dogs: circadian variations in physiological conditions and in relation to angiotensin-converting enzyme inhibition
95	F. Bellanti	24 September 2015	M. Danhof / O.E. Della Pasqua	From data to models: reducing uncertainty in benefit-risk assessment. Application to chronic iron overload in children
96	M.J.E. Brill	3 December 2015	C.A.J. Knibbe / H.P.A. van Rongen, B. van Ramshorst	Concepts and applications for evidence-based dosing in morbidly obese patients before and after weight loss surgery
97	A. Strougo	17 December 2015	M. Danhof / B.A. Ploeger, J. Freijer	Optimisation of first clinical studies in special populations: towards semi-physiological pharmacokinetics models

	Name	Date	Promotor(es) / co-promotor(es)	PhD thesis
98	A. van Rongen	7 December 2016	C.A.J. Knibbe, J.N. van den Anker / H.P.A. van Dongen, B. van Ramshorst	The impact of obesity on the pharmacokinetics, of drugs in adolescents and adults
99	M.P. van der Aa	13 December 2016	C.A.J. Knibbe, A. de Boer / M.M.J. van de Vorst	Diagnosis and treatment of obese children with insulin resistance
100	V.S.F. Dubois	2 May 2017	M. Danhof / O.E. Della Pasqua	Reverse engineering of drug-induced QT(c) interval prolongation: towards a systems pharmacology approach
101	S. van Dijkman	Expected 2017	M. Danhof / O.E. Della Pasqua	Pharmacotherapy in pediatric epilepsy: from trial and error to rational drug and dose selection
102	E.M.T. van Maanen	Expected 2017	M. Danhof / T.J. van Steeg	Systems pharmacology of the amyloid cascade - unfolding oligomer modulation in Alzheimer's disease
103	Y. Yamamoto	Expected 2017	M. Danhof, P.H. van der Graaf / E.C.M. de Lange	Development of a generic physiologically based pharmacokinetic model to predict drug target site concentrations in human brain
104	W.E.A. Witte	Expected 2017	P.H. van der Graaf, M. Danhof / E.C.M. de Lange	Translational modelling of drug-target binding kinetics as determinant of drug action



Universiteit
Leiden