



Prof.dr. D.D. Breimer  
De maat der dingen



Universiteit Leiden

Omslag: Cortège van hoogleraren van het Academiegebouw  
naar de Pieterskerk voor de viering van het 86<sup>e</sup> lustrum van de  
Universiteit Leiden op 7 juni 2005.

# De maat der dingen

Diesoratie uitgesproken door

**Prof.dr. D.D. Breimer**

hoogleraar Farmacologie

bij zijn afscheid als Rector Magnificus

en Voorzitter van het College van Bestuur

tijdens de 432<sup>e</sup> dies natalis

op donderdag 8 februari 2007 in de Pieterskerk



Universiteit Leiden

## Inleiding

Volgens de titel van mijn diesoratie beloof ik u vandaag uitsluitel te geven over “de maat der dingen”, volgens de Engelse titel zelfs over “the measure of all things”. Vanwaar deze titel? Toen ik meer dan dertig jaar geleden het ambt van hoogleraar in de farmacologie aanvaardde, heette mijn oratie *Farmacotherapie op maat*.<sup>1</sup> Vandaag zestien jaar geleden had ik de eer in deze Pieterskerk de lustrumoratie uit te spreken en die gaf ik de titel mee: *Op de maat van het lichaam zelf*.<sup>2</sup> Nu ik mijn ambt als Rector Magnificus en tevens Voorzitter van het College van Bestuur neerleg, en deze oratie deels ook het karakter heeft van een afscheidscollege, had mijn derde en laatste oratie natuurlijk *De maat is vol* kunnen heten. Maar dat zou niet alleen een wel erg open deur zijn geweest, het zou ook helemaal niet kloppen. “De maat is vol” wijst op frustratie, en dat is wel het laatste wat ik bij dit afscheid voel. Omdat traditie mij dierbaar is maar vernieuwing niet minder, blijf ik vandaag het maatmotief trouw, maar in een heel andere gedaante. Met *De maat der dingen* als titel en leidraad zal ik een terugblik geven op enkele belangrijke ontwikkelingen in de farmacologie in de periode van mijn hoogleraarschap, gevolgd door een nabeschouwing over mijn ervaringen en opvattingen als universitair bestuurder.

Maar eerst nog iets meer over dat motto: “de maat der dingen”. Is er een maat der dingen, zelfs van alle dingen, en zo ja, wat is dat dan? Het bekendste antwoord is gegeven door Protagoras, de Griekse filosoof uit de vijfde eeuw voor Christus, die zei: “De mens is de maat van alle dingen”. En dat antwoord is mij eigenlijk uit het hart gegrepen. De menselijke maat, daar gaat het om, in de wetenschap, in onderwijs en onderzoek, en in het bestuur. Maar waarom spreek ik dan over “de maat der dingen” en laat ik “de mens” juist weg? Dat doe ik omdat bij het

adagium van Protagoras ook vraagtekens zijn te plaatsen. Want wat betekent het precies dat de mens de maat is van alle dingen? Aan de ene kant kun je er het trotse Griekse zelfbewustzijn in lezen, de emancipatie van de menselijke geest die zich losmaakt van duistere machten en de mens in het middelpunt plaatst. Die Griekse visie op de mens is onze centrale culturele erfenis. Maar Protagoras deed zijn uitspraak in een meer specifieke filosofische context, het was de samenvatting van zijn kentheorie. Volgens Protagoras kent de mens de dingen niet zoals ze zijn, maar zoals hij ze waarneemt. Over een werkelijkheid buiten mij kan ik niets zeggen. De werkelijkheid is mijn werkelijkheid. Ikzelf ben de maat der dingen. In een oud handboek over de geschiedenis van de filosofie zegt een auteur het zo: “Protagoras’ woord kroont elke mensch tot koning in het rijk zijner fictie”.<sup>3</sup>

Met zijn opvatting over menselijke waarneming en objectieve werkelijkheid heeft Protagoras een debat op gang gebracht dat nog altijd niet is uitgewoed. Nu zult u van mij niet verwachten dat ik deze filosofische controverse vandaag ga beslechten. Integendeel, aan mijn verhaal zult u merken dat het juist het problematische aspect van het adagium van Protagoras is dat mij intrigeert. Dat de mens de maat der dingen is, spreekt mij niet aan omdat deze stelling een probleem oplost, maar omdat ze een probleem formuleert. Dat zal ik nu illustreren, met mijn bevindingen in wetenschap en bestuur.

## Terugblik op de wetenschap

### *Focus: farmacotherapie op maat*

In mijn oratie *Farmacotherapie op maat* stond de constatering centraal dat mensen sterk van elkaar verschillen in hun reactie op en gevoeligheid voor geneesmiddelen. Hetzelfde verschijnsel dat optreedt bij gebruik van alcohol, ook een biologisch actieve

stof. “De een kan daar beter tegen dan de ander”, zeggen we dan. Bij gebruik van eenzelfde standaarddosering van een geneesmiddel zullen sommige mensen weinig of geen effect ervaren, terwijl bij anderen een te sterke werking of bijwerkingen optreden. Volgens recente schattingen levert een dergelijk standaardregime slechts voor dertig tot zeventig procent van de ontvangers van het geneesmiddel het gewenste effect op, terwijl bij vijf tot tien procent zulke ernstige bijwerkingen optreden dat die ook fataal kunnen zijn.<sup>4</sup> De balans tussen werkzaamheid en veiligheid van een geneesmiddel blijkt voor ieder individu verschillend. Dat is een probleem, maar ook een uitdaging bij de ontwikkeling en toepassing van geneesmiddelen. Er is grote behoefte aan een meer op de individuele patiënt gerichte behandeling: “personalized medicine” wordt dat tegenwoordig genoemd, in tegenstelling tot “one drug in one size fits all”. Nu is de vraag hoever wij sinds 1976, het jaar van mijn oratie, hiermee zijn gevorderd. Als ik de dichter Leo Vroman moet geloven heeft mijn wetenschappelijk ideaal van toen de klinische praktijk nog niet echt bereikt. Want in 1999 publiceert hij een gedicht, *Via pillen*<sup>5</sup> geheten, met de volgende regels:

*Saailustig willen de doktoren  
dat wij bij alle anderen horen:*

*even vrolijk, even goed,  
even veel calcium in het bloed,  
elke handdruk even droog,  
elke bloeddruk even hoog,*

*we zullen nog alleen verschillen  
in kleur en kracht van kokhalsspillen  
die wij van ze moeten willen (...)*

Wat Vroman hier in karikaturale termen beschrijft, is inderdaad farmacotherapie op maat, maar zo had ik het toch niet bedoeld. De mens is hier wel de maat van alle dingen, maar het is de maat van de gemiddelde, niet van een individuele mens. Dat is het probleem waar ik het over wil hebben: de spanning tussen generalisatie waar je niet aan ontkomt en individualisering waar je niettemin naar toe wilt. Terwijl Protagoras de fout maakte om van “de mens” een absoluut ik te maken, wordt de individuele patiënt nog te vaak vereenzelvd met zoiets als de standaardpatiënt. Niet omdat doktoren zo “saailustig” zijn dat ze niet anders zouden weten of willen, maar omdat de mogelijkheden nog grotendeels ontbreken om de therapie per individu precies in te stellen.

Sinds mijn oratie hebben wij in ons onderzoek hier in Leiden veel aandacht besteed aan de mogelijke oorzaken van de variabiliteit in geneesmiddelresponse tussen mensen. En zoals bij elke tak van wetenschap heeft dat onderzoek zich ontwikkeld van beschrijvend, empirisch, tot meer verklarend, mechanistisch met als doel de nieuwe inzichten te gebruiken voor voorspellingen en het bewerkstelligen van een beter gefocusseerde farmacotherapie. Om daar nu, zo’n vijftig proefschriften verder en in dit korte tijdsbestek, iets meer van te zeggen moet ik mij uiteraard sterke beperkingen opleggen en enigszins anekdotisch te werk gaan.

Toen ik in 1993 in Tokyo de Host Madsen Medal van de Fédération Internationale Pharmaceutique ontving en een overzichtslezing van ons werk presenteerde, gaf ik die de titel: *From the rectum to the brain, from probe to cocktail and from kinetics to dynamics*. Diezelfde trits thema’s zal ik ook in deze oratie de revue laten passeren, aangevuld met enkele opmerkingen over de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

*De lotgevallen van een geneesmiddel:  
“from the rectum to the brain”*

Binnen de farmacologie hebben wij ons voornamelijk beziggehouden met de farmacokinetiek. Dat wil zeggen met de vraag wat het organisme met een toegediende stof doet: wat zijn de lotgevallen die de stof in het lichaam ondergaat en door welke factoren worden die bepaald? Daarnaast is er de farmacodynamiek, die kijkt naar de effecten die een stof op het organisme heeft en welke mechanismen daarbij een rol spelen. In onze vraagstelling hebben wij altijd voeling gehouden met de farmacodynamiek, zoals straks nog zal blijken, maar de lotgevallen van een geneesmiddel stonden voor ons centraal. Die lotgevallen bepalen in belangrijke mate de intensiteit en de duur van de werking. Het geneesmiddel moet op de plaats van werking, ergens in het lichaam, terechtkomen en daar ook enige tijd verblijven. Experimenteel is dat allemaal niet zo gemakkelijk te volgen. Maar voor veel geneesmiddelen bestaat er een (soms ingewikkelde) relatie tussen de concentratie van een stof in bloedplasma en de concentratie op de plaats van werking. Concentratiebepalingen in het bloedplasma vormen dan ook een belangrijke experimentele pijler van de farmacokinetiek. Onderzoek heeft uitgewezen dat na toediening van een standaarddosis van eenzelfde geneesmiddel aan verschillende personen er tussen die personen grote verschillen in concentraties ontstaan. Daaruit kan worden afgeleid dat in ieder geval verschillen in farmacokinetiek van een stof bijdragen aan het feit dat de werking en bijwerking bij mensen verschillend uitpakken. Ook is vast komen te staan dat er geen twee geneesmiddelen zijn met dezelfde farmacokinetiek en dat daar in de praktijk gebruik van kan worden gemaakt, bijvoorbeeld in termen van gewenste werkingsduur.

Voor ik naar Leiden kwam, begin jaren '70, deed ik als

promovendus op het Farmacologisch Laboratorium van de Katholieke Universiteit Nijmegen onderzoek naar de farmacokinetiek van toen in gebruik zijnde slaapmiddelen. Daar was niets van bekend, omdat hele lage concentraties in het lichaam nog niet konden worden gemeten. Methoden daarvoor moesten eerst worden ontwikkeld en nadat dat was gelukt kon er onderzoek bij zowel proefdieren als mensen worden gedaan. Een van de meest opvallende resultaten was dat veruit de meeste slaapmiddelen die toen in gebruik waren, en aangeprezen werden als inslaapmiddelen en soms als doorslaapmiddelen, feitelijk als “uitslaapmiddelen” moesten worden gekarakteriseerd. De stoffen werden zo langzaam uit het lichaam verwijderd dat na een nachtrust van acht tot tien uur nog veruit het grootste deel van de ingenomen dosis in het lichaam aanwezig was. Met alle ongewenste gevolgen van dien voor het functioneren van de persoon de volgende dag, autorijden inbegrepen. Dat onderzoek heeft toen aanleiding gegeven om veel kritischer naar het gewenste farmacokinetische profiel van geneesmiddelen te kijken. Bij slaapmiddelen kijk je dan naar de snelheid van opname in het bloed (inslapen) en de snelheid van verwijdering uit het bloed (beperking van de werkingsduur).<sup>6</sup> Maar wanneer geneesmiddelen veel meer een continu effect moeten hebben (bijvoorbeeld bloeddrukverlagers), is het van belang de farmacokinetiek zo te regelen dat een patiënt de stof niet drie keer per dag hoeft in te nemen, maar met eenmaal daags kan volstaan. Zo ontdekten wij dat je de kinetiek van een geneesmiddel veel preciezer op de maat van het lichaam zelf moet afstemmen.

Maar terug naar de factoren die de lotgevallen van geneesmiddelen bepalen. In de farmacokinetiek kunnen tenminste drie snelheidsfasen worden onderscheiden: ten eerste

de opname of absorptie van de stof in het lichaam; ten tweede de verdeling of distributie van de stof vanuit het bloed naar de verschillende lichaamscompartimenten, waaronder de plaats van werking en die van de eventuele bijwerking; en ten derde de uitscheiding of eliminatie van een stof uit het lichaam. De mate van opname in het bloed van een geneesmiddel uit de toedieningsvorm - tablet, zetpil, pleister etc. - wordt bepaald door drie processen: ten eerste het vrijkomen van de stof uit die toedieningsvorm; ten tweede de mate van passage door biologische membranen (zoals de darmwand bij orale toediening van geneesmiddelen, of de huid bij transdermale toediening) en ten derde de mate waarin een stof voor het bereiken van het bloed al prooi wordt van eventuele afbraakmechanismen, bijvoorbeeld onder invloed van enzymen in de lever. Daarbij kunnen ogenschijnlijk triviale factoren een belangrijke rol spelen en ik zal u daarvan een voorbeeld geven. Wij hebben aanvankelijk veel onderzoek gedaan aan de rectale toedieningsweg van geneesmiddelen. Daar was niet veel over bekend, maar in ieder geval in Nederland wordt deze toedieningsmethode beschouwd als een redelijk alternatief voor de orale route. Welnu, wij kwamen tot de conclusie dat het veel uitmaakt op welke plaats in het rectum de opname van een stof zich precies voltrekt. Onderin is de bloedtoevoer namelijk rechtstreeks verbonden met de algemene bloedcirculatie; meer naar boven is die aangesloten op het portale systeem van de lever en gaat het geneesmiddel dus eerst door de lever alvorens de algemene bloedcirculatie te bereiken. In die lever staat het geneesmiddel bloot aan afbraakenzymen en als het daar grote affiniteit mee heeft zal er aanzienlijk minder intact geneesmiddel de bloedcirculatie bereiken. Wij toonden dat experimenteel aan, zowel bij proefdieren als bij de mens, zodat ik op een groot congres in Edinburgh de stelling durfde pomen: “rectal bioavailability of drugs is dependent

on the length of your finger”.<sup>7</sup> Dit tot grote ontzetting van de Engelsen en Amerikanen, die een soort culturele bias tegen de rectale toedieningsroute van geneesmiddelen hebben. Wat tussen haakjes mooi illustreert dat Protogoras wist waar hij het over had toen hij zei dat de werkelijkheid die mensen kennen alleen hun eigen werkelijkheid is!

Natuurlijk is dit een wat frivool voorbeeld van factoren die de concentratie van een geneesmiddel in het bloed van mensen bepalen. Maar het geeft aan dat fundamentele kennis van alle facetten van het lichaam en van de verschillende eigenschappen van het geneesmiddel nodig is om te begrijpen wanneer en onder welke omstandigheden en voor welke stof een factor van groot belang is. Aanvankelijk werden die factoren empirisch geëxploreerd door alleen naar het beloop van bloedspiegelcurves te kijken, maar allengs werd het mogelijk veel meer mechanistisch onderzoek te doen met behulp van bijvoorbeeld *in vitro* gekweekte cellijnen die een afspiegeling vormen van de epitheelcellaag van de darm. Daarin kan niet alleen gekeken worden naar mechanismen van membraanpassage, maar ook naar de invloed van afbraakenzymen en naar de invloed van actieve transportsystemen, de cel in (influx), of - en daar is de laatste tien jaar heel veel belangstelling voor - de cel uit (efflux). Deze *in vitro* technieken maken het mogelijk van een potentieel nieuw geneesmiddel in een vroeg stadium vast te stellen of en in globaal welke mate dat bij orale toediening de algemene bloedcirculatie zal weten te bereiken. Dat laat onverlet dat ook hier “the proof of the pudding in the eating” is! Voor de ultieme bewijsvoering blijven altijd *in vivo* experimenten nodig.

In mijn diesoratie van 1990, *Op de maat van het lichaam zelf*, heb ik uitgebreid stil gestaan bij de noodzaak om geneesmiddelen veel gericht te kunnen toedienen, beter

gestuurd wat plaats en tijd betreft. De mens moet nog veel preciezer als “maat der dingen” worden genomen. Dat geldt voor het bereiken van de bloedbaan met een bepaalde snelheid en met een bepaalde duur, maar een nog veel groter uitdaging is de site-specific ofwel targeted delivery van een stof in het lichaam zelf. Want als een stof zich vrijelijk in de bloedbaan bevindt, dan wordt die naar alle delen van het lichaam meegevoerd, letterlijk van top tot teen. Dus arriveert veruit het grootste deel van het geneesmiddel niet op de plaats van werking, maar op plaatsen waar het niets te maken heeft en feitelijk een potentieel risico oplevert op ongewenste bijwerkingen. Veel onderzoek is er daarom op gericht om geneesmiddelen waarvoor dat heel kritisch is, te koppelen of op te sluiten in zogenoemde transportdeeltjes, die zodanig specifieke kenmerken bezitten dat zij uitsluitend worden herkend door cellen waar zich het aangrijpingspunt van werking bevindt. Zo'n transportsysteem kan ook fysiek op de gewenste plaats van werking worden aangebracht, zoals bij stents in de coronairvaten wordt gedaan.

Ons eigen onderzoek heeft in dit verband veel aandacht besteed aan het transport van geneesmiddelen naar het centrale zenuwstelsel.<sup>8</sup> Belangrijke vraag was waarom sommige stoffen er wel komen en andere niet, en bij het ene individu meer en bij het andere minder. De verklaring daarvoor ligt in de bloedhersenbarrière. Die bestaat uit de endotheelcellaag van de bloedvaten, die veel minder doorlaatbaar is voor stoffen dan in het perifere weefsel het geval is. Tot niet zo lang geleden werd gedacht dat dit een soort lipofiliteitsbarrière was, omdat grofweg stoffen met hydrofiele eigenschappen (in water oplosbaar) er niet doorheen komen en stoffen met een lipofiel karakter (d.w.z. goed in vet oplosbaar) wel. Maar dat is inmiddels een te simpele theorie gebleken; ook hier spelen actieve transportprocessen een

belangrijke rol, zowel naar binnen (influx) als naar buiten (efflux). Door een combinatie van *in vitro* technieken (gekweekte endotheelcellagen) en *in vivo* technieken (waaronder intracerebrale microdialyse), zowel bij normale als bij transgene diermodellen gegenereerd in het NKI (het Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam), konden nieuwe inzichten in transportprocessen over de bloedhersenbarrière worden verkregen. Een grote uitdaging is de barrière via selectieve transportmechanismen te slim af te zijn en stoffen in het centrale zenuwstelsel te krijgen die daar normaal niet komen. Daarvoor zijn geavanceerde concepten ontwikkeld die nu verder op mogelijke toepassing worden uitgetest in een nieuw opgerichte firma, ToBBB (BBB= Blood Brain Barrier), door een van mijn vroegere promovendi, Pieter Gaillard.

### *De lotgevallen van een geneesmiddel: “from probe to cocktail”*

In feite was ons onderzoek in de loop van de jaren verschoven van de opname van stoffen, dus het lichaam in, naar de lotgevallen **binnen** het lichaam. En vooral dan stuit je op grote variabiliteit tussen mensen. De meeste geneesmiddelen moeten een verandering in hun chemische structuur ondergaan alvorens zij in de urine of langs andere weg kunnen worden uitgescheiden. Dit proces van biotransformatie gebeurt met behulp van enzymen die vooral uitbundig in de lever aanwezig zijn. De activiteit van deze enzymen bepaalt hoe snel de omzetting verloopt. Dit verschilt sterk van persoon tot persoon bij een volkomen normale leverfunctie. Die verschillen worden bepaald door genetische constitutie en door omgevingsfactoren, die een inducerende dan wel remmende invloed op enzymactiviteit hebben. Wij hebben met behulp van modelgeneesmiddelen, of “probes”, gepoogd die factoren te bestuderen en de enzymactiviteit *in vivo* te voorspellen.



Daarbij bleek al spoedig dat dit met één stof niet kan, omdat er een heel spectrum aan verschillende enzymen in het lichaam aanwezig is, ieder met hun eigen substraatselectiviteit. En dus werd de zogenoemde “Leidse cocktailstrategie” ontwikkeld.<sup>9</sup> Daarbij werden enkele representatieve modelstoffen in lage doseringen tegelijkertijd toegediend, en de omzettingssnelheden en metaboliëtvorming gemeten. Feitelijk was het geen cocktail in de gebruikelijke zin van het woord, want er zat geen alcohol in, maar achteraf bezien had dat best gekund en was het onderzoek wellicht nog interessanter geweest, want iedereen is natuurlijk geïnteresseerd in de vraag hoe snel hij of zij dat omzet. Hoe dit ook zij, met behulp van die “cocktailstrategie” kon dus in het kader van één experiment een goed inzicht worden verkregen in de snelheid waarmee een individu verschillende typen geneesmiddelen uit het lichaam kan verwijderen. Veel belangstelling was er voor de opsporing van genetisch bepaalde deficiënties (polymorfismen) in geneesmiddelmetabolisme. Bij zes tot tien procent van de Westerse populatie, ook bij de Leidse zoals wij hebben vastgesteld, bestaat een deficiëntie in een bepaalde oxidatieve omzetting. Wanneer een geneesmiddel voor zijn omzetting vooral van dit enzym afhankelijk is, zal dit dus bij mensen met de betreffende deficiëntie veel langzamer worden omgezet. Bij onveranderde dosering geeft dit aanleiding tot ophoping in het lichaam en tot overdoseringsverschijnselen, zodat de dokter empirisch concludeert dat deze patiënt niet zo goed tegen dit middel kan. Het ware natuurlijk beter als dit vóór de behandeling bekend was geweest, zodat een veel lagere dosering had kunnen worden voorgeschreven of een ander geneesmiddel dat niet door dit enzymstelsel wordt omgezet. Wie de mens als maat der dingen neemt, moet dus met verschillende maten meten.

Zou de “cocktailstrategie” hierbij kunnen helpen? In theorie zeker; op die manier kunnen genetische deficiënties en tot op zekere hoogte ook de mate van activiteit van andere enzymstelselen bij een individu worden vastgelegd. En wat genetisch is bepaald verandert ook niet met de tijd. Dat is wel anders wanneer enzymactiviteit wordt bepaald door een verscheidenheid aan omgevingsfactoren, die in de loop van de tijd kunnen veranderen. De “cocktail” is in ieder geval in onze handen een interessante research tool gebleken, maar veel te omslachtig om in de praktijk op grote schaal te worden toegepast. Veel meer is de aandacht uitgegaan naar de mogelijkheid van genotypering om genetisch bepaalde afwijkingen op te sporen, mede omdat het onderzoek in farmacogenomische richting een enorme vlucht nam.<sup>10</sup> Daarbij is ook inzicht ontstaan in de genetische regulatie van de activiteit van transportmoleculen en receptoreiwitmoleculen en ook verschillen daarin kunnen een bron van variatie in geneesmiddelresponse vormen.<sup>11</sup> Maar toch, en ik moet bekennen ook wel enigszins tot mijn verbazing, hebben ook methoden van genotypering - hoe eenvoudig in hun uitvoeringsmogelijkheid ook - nog nauwelijks invoering gevonden in een meer op de individuele menselijke maat afgestemde farmacotherapie. Dat is feitelijk alleen nog maar het geval bij de behandeling van bepaalde vormen van kanker. Voorts is ook duidelijk geworden dat veel belangrijke en veel voorkomende ziekten een multifactoriële oorsprong hebben.<sup>12</sup> Wellicht is het dan ook te simpel om te veronderstellen dat die met één geneesmiddel met één specifiek aangrijpingspunt adequaat te behandelen zijn.

### *De lotgevallen van een geneesmiddel: “from kinetics to dynamics”*

Dit brengt mij bij het derde onderdeel van mijn wetenschappelijk resumé: “from kinetics to dynamics”. U weet het inmiddels, in de farmacokinetiek worden concentraties

gemeten, maar eigenlijk gaat het natuurlijk om de werking, de effecten, van geneesmiddelen. En de relatie tussen concentratie en effecten is vaak heel complex, zo heeft farmacokinetisch-farmacodynamische modellering (PK-PD modelling) ons inmiddels geleerd.<sup>13</sup> De opvolger op mijn leerstoel, professor Meindert Danhof, heeft wereldfaam op dit terrein verworven door modellen te ontwikkelen die gebaseerd zijn op het mechanisme van werking en die kwantitatief de relatie tussen concentratie en effecten vastleggen. Daarbij wordt onder andere gekeken naar snelheidsprocessen die zich tussen bloed en plaats van werking afspelen. En via een systeemanalytische benadering worden ook homeostatische feedbackmechanismen en ziekteprogressie meegenomen.<sup>14</sup> Dat klinkt ingewikkeld, en dat is het ook, maar die aanpak is essentieel om vanuit concentratieprofielen van geneesmiddelen ook effectprofielen te kunnen voorspellen onder fysiologische en pathofysiologische omstandigheden. De PK-PD-relatie moet dus bekend zijn om te kunnen beoordelen of een grote variabiliteit in concentratie ook grote verschillen in effect tot gevolg zal hebben. Dat zal van stof tot stof verschillen en kan bijvoorbeeld betekenen dat een genetisch bepaald polymorfisme in geneesmiddelmetabolisme niet die ernstige consequenties heeft die men op het eerste gezicht zou veronderstellen. Maar er zijn ook voorbeelden waarbij dit wel degelijk het geval is en vrijwel altijd zal er sprake zijn van een verhoogd risico op ongewenste bijwerkingen bij mensen met een vertraagde afbraak; omgekeerd zullen snelle metabolisten eerder de kans lopen inadequaat te worden behandeld. De patiënt en de dokter moeten samen dus goed opletten als ze met een geneesmiddel beginnen; in feite is ieder begin een nieuw experiment waarvan het beloop nauwlettend gevolgd moet worden. De mens als maat der dingen vereist precisiewerk. En ook al is dat maatwerk in de praktijk verder

gevorderd dan Leo Vroman ons wil doen geloven, het is toch nog te weinig als we kijken naar de nadelige gevolgen van geneesmiddeltherapie waar ik in het begin over sprak.

Ben ik daarom teleurgesteld over wat is bereikt? Eigenlijk toch ook weer niet, want van Einstein heb ik geleerd dat ik wijzer moet zijn. U kent misschien die anekdote over dat interview in Parijs dat een dichter met hem had. De dichter vroeg hem, in het Engels: “How do you do that, all those brilliant ideas?” “Well”, antwoordde Einstein, “in fact, I go for a walk in the park.” Waarop de dichter uitriep: “Oh, and then you take a notebook and a pencil with you and every time you have a brilliant idea, you write it down!” “Actually”, zei Einstein, “I don’t...” “You don’t?”, vroeg de dichter. “No”, antwoordde Einstein, “you know, an idea is so rare...”

Voor mij is de moraal van dit verhaal dat vordering in de wetenschap wandelen is, vooruitgang is een kwestie van kleine stappen. De grote geniale sprong is zeldzaam. Maar je moet wel altijd door blijven lopen, stug volhouden en in je doel geloven. Door het vele onderzoek op mijn gebied is er in ieder geval een veel grotere “awareness” gegroeid dat er grote verschillen in gevoeligheid bestaan voor de werking van geneesmiddelen. Als ik zie wat er over dat onderwerp dertig jaar geleden in leerboeken farmacologie werd geschreven en wat de vorig jaar verschenen nieuwe druk van het *Leerboek der Algemene Farmacologie* erover zegt, dan is dat een wereld van verschil.<sup>15</sup> Dat betreft dan niet alleen de invloed van genetisch bepaalde polymorfismen van enzymen, transport- en receptoreiwitten, maar ook het belang van demografische factoren zoals leeftijd (aan ouderen worden veruit de meeste geneesmiddelen voorgeschreven) en gewicht (denk aan kinderen), lever- en

nierfunctie, de risico's van geneesmiddelinteracties - als meer middelen tegelijk worden voorgeschreven - en het ontstaan van gewenning of het optreden van overgevoeligheden of allergieën.

### *De lotgevallen van een geneesmiddel: kinetiek en dynamiek in de farmaceutische industrie*

Een interessante vraag is tenslotte of met die al die nieuwe kennis iets wordt gedaan bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Het antwoord daarop is ja, al was het alleen maar omdat registratie-autoriteiten, die nieuwe geneesmiddelen op werkzaamheid en veiligheid moeten beoordelen, eisen dat de nieuwste en algemeen aanvaarde wetenschappelijke inzichten in de toepassing van een middel worden verdisconteerd. Welnu, de afgelopen twintig jaar is er enorme vooruitgang geboekt in fundamentele kennis op het gebied van de medische wetenschappen (mede door de ontrafeling van het genoom). Dat heeft ook bij de farmaceutische industrie tot een verveelvoudiging van de researchinspanning geleid. En toch is er de afgelopen vijf tot tien jaar sprake van een ernstige stagnatie in het beschikbaar komen van echt nieuwe geneesmiddelen. De *Food and Drug Administration* (de FDA) - toonaangevend voor de hele wereld in het stellen van eisen aan nieuwe geneesmiddelen - publiceerde in 2004 een White Paper getiteld *Innovation or Stagnation. Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products*.<sup>16</sup> Ze stelt daarin het probleem aan de orde dat er wel enorm veel innovatie is in onze kennis over ziektemechanismen, nieuwe drug targets en drug discovery (inclusief biotechproducten, therapeutische vaccins, antisense oligonucleotiden), maar te weinig innovatie - veeleer stagnatie - in het proces waarin een nieuw molecuul ook daadwerkelijk tot een nieuw geneesmiddel leidt dat voldoet aan de eisen van

werkzaamheid en veiligheid. Veruit de meeste stoffen in de pijplijn sneuvelen tijdens dit proces. Letterlijk zegt de White Paper: "There is a serious disconnect between discovery and the product development process, the steps involved in turning new laboratory discoveries into treatments that are safe and effective." En voorts: "Directing research not only to new medical breakthroughs, but also to breakthrough tools for developing new treatments is an essential step in providing patients with more timely, affordable and predictable access to new therapies". De FDA roept op om dat te doen in samenwerkingsverbanden tussen de industrie, de universiteiten en de overheid.

Heel opmerkelijk is dat Nederland - uniek als het is, zoals wij allen vinden - met de oprichting van het Top Instituut Pharma (TIPharma) in 2006 een directe invulling geeft aan deze oproep. Met behulp van overheidssubsidies werken de industrie en universitaire groepen daarin samen, niet alleen aan nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen, maar direct gekoppeld (in een soort matrixstructuur) aan innovatieve wetenschappelijke inzichten en technologieën die van belang zijn voor het ontwikkelingsproces, dus voor de vaststelling van werkzaamheid en veiligheid. Alle toonaangevende groepen in Nederland op geneesmiddelonderzoeksgebied doen hieraan mee, evenals verscheidene industrieën, klein en groot. In Leiden zijn dat natuurlijk vrijwel alle groepen van het LACDR, verschillende groepen van het LUMC en het Center for Human Drug Research (het CHDR) dat vorig jaar z'n 20-jarig bestaan vierde en dat onder de bezielende leiding van professor Adam Cohen inmiddels is uitgegroeid tot een instituut met rond de honderd medewerkers. Zij houden zich bezig met studies van vooral nieuwe geneesmiddelen bij gezonde vrijwilligers en bepaalde

patiëntengroepen om erachter te komen of een nieuwe stof voldoende belofte van werkzaamheid en veiligheid inhoudt. “Proof of Principle studies” worden die vaak genoemd. Feitelijk komt daar alle kennis van de drug discovery en van het ontwikkelingstraject *in silico*, *in vitro* en bij proefdieren opgedaan, bij elkaar. Die integratie van kennis, die translatie van kennis van bench naar bedside, is essentieel voor een verder ontwikkelingstraject met grotere aantallen patiënten, waarbij dan tevens het probleem van die variabiliteit tussen mensen in de beschouwing kan worden betrokken. Het lijkt er sterk op, hoewel daar geen openbare gegevens over bestaan, dat binnen de industrie op dit ogenblik de neiging bestaat om stoffen die bijvoorbeeld onderhevig zijn aan een genetisch bepaald polymorfisme op het gebied van metabolisme, niet tot ontwikkeling te brengen omdat dat teveel risico met zich mee kan brengen. De enorm toegenomen kennis over oorzaken van variabiliteit zou dus mede een oorzaak van de genoemde stagnatie kunnen zijn. Klaarblijkelijk is de industrie nog niet zover - hoewel ze daar in het verleden wel overtuigend over sprak - om daadwerkelijk de tools voor personalized medicine te leveren, eventueel gekoppeld aan genetisch diagnostische testen. Uit recente publikaties blijkt dat nog erg wordt uitgegaan van de noodzaak om zogenoemde “blockbusters” op de markt te brengen volgens het aloude, maar toch echt verouderde adagium “one drug fits all”. Op die manier werken de financiële drijfveren contraproductief op echte innovatie op geneesmiddelontwikkelingsgebied. Leo Vroman schrijft wel:

*Saailustig willen de doktoren  
dat wij bij alle anderen horen*

maar misschien had hij beter kunnen dichten: “saailustig willen pilfabrieken, geen andere dan standaardzieken”! Een

voormalig CEO van Glaxo, Pedro Cuatrecasas, gaat drie maanden geleden in de *Journal of Clinical Investigation* zover dat hij dit gebrek aan innovatiedrang aan het type leiderschap binnen de industrie wijt.<sup>17</sup> Feitelijk stelt hij dat de leiders niet langer de inhoud van het geneesmiddelontwikkelingstraject centraal stellen en daar permanente lering aan ontnemen, maar veeleer het proces daarvan proberen te sturen op snelheid en efficiëntie. Het zijn geen leiders maar managers, daardoor risicomijdend en gedreven door alsmaar hogere financiële doelstellingen. Aan de champions voor echt innovatieve producten, ook voor kleine patiëntenpopulaties, zou geen ruimte worden gelaten. Ik kan zijn uitspraken natuurlijk niet op zijn echte merites beoordelen, maar opvallend vind ik dat hij de bestuurlijke cultuur van de organisatie verantwoordelijk stelt voor het al dan niet succesvol zijn ten aanzien van werkelijke innovatie of het ontbreken daarvan. En dat voert mij op natuurlijke wijze van de inhoud van mijn vakgebied naar het bestuur van de universiteit, waar ik ook nog enkele gedachten over wil ontwikkelen.

### Terugblik op het bestuur

#### *Het risico van universitair bestuur: doel te veel en middelen te weinig*

In het bestuur heb ik in zekere zin dezelfde drie stadia doorlopen als in de farmacologie. In het begin verkeer je nog vooral in het registrerende stadium. Je kijkt om je heen, je neemt nota van wat er gebeurt en je stelt je vooral vragen. In een volgende fase ga je langzaam begrijpen waarom de dingen zo gebeuren. En tenslotte geeft begrijpen je enige greep op de gebeurtenissen, je kunt ze wat sturen, en soms zelfs voorspellen. Maar dit alles met mate, want een universiteit is eerder een organisme dan een organisatie, zoals Ed d’Hondt het op zijn afscheidssymposium treffend uitdrukte.<sup>18</sup> Het

besturen van een universiteit is daarom ook een soort “levenswetenschap”. Een universiteit is een levendig weefsel van mensen die hun beroep hebben gemaakt, of willen gaan maken, van het menselijkste dat je kan bedenken: denkwerk. Zulke mensen - van studenten tot hoogleraren - zijn begiftigd met een groot zelfsturend vermogen en laten zich zo maar niet sturen. Ze maken het een bestuurder lastig, en gelijk hebben ze. Een academische gemeenschap moet het juist hebben van eigenzinnige talenten die hun eigen weg willen gaan, van kritische denkers die van nature dwarsliggen op bestaande opvattingen. Sterker nog: wat je als bestuurder wilt, is juist het aanwakkeren van dat kritische vuur, al riskeer je daarmee dat ze ook jou dwars voor de voeten lopen. Hoe red je je daar als bestuurder uit?

In mijn welkomstwoorden bij oraties van nieuwe hoogleraren - het waren er tijdens mijn rectoraat zo’n tweehonderddertig - wilde ik het behandelen van lastige materie nog wel eens uitstellen, of omzeilen, door mijn toevlucht te nemen tot poëzie. En behalve Leo Vroman, die ik u al heb laten horen, was het dikwijls Gerrit Achterberg die mij soelaas bood. Ook vandaag roep ik Achterberg te hulp om te verduidelijken dat het besturen van zelfsturende intelligenties een misschien onmogelijke maar toch onontkoombare opdracht is. Als dichter stelde ook Achterberg zich een onmogelijke maar dwingende opgave. Hij wilde een persoon die volstrekt onbereikbaar was geworden toch weer binnen zijn bereik zien te krijgen - met poëzie als wapen. Zo ook in het gedicht *Euclides*;<sup>19</sup> ik citeer:

*Ieder begrip dat nog iets van u zegt,  
krijgt doel te veel en middelen te weinig.*

*Ik kan u niet met Euclides beschrijven,  
want de figuur waarmee gij congrueert  
heeft punten nodig der oneindigheid.*

*Nochtans moet gij binnen de perken blijven  
van het gedicht dat u verdisconteert  
in al het wit dat ieder woord omsluit.*

Voor de toepassing beperk ik me voorlopig tot de eerste twee regels:

*Ieder begrip dat nog iets van u zegt,  
krijgt doel te veel en middelen te weinig.*

De toepassing is niet dat een bestuurder wel ambitieuze doelstellingen kan hebben maar altijd geld tekort komt. Dat probleem is er wel, maar laat ik graag aan mijn opvolger over! De toepassing zit in de eerste regel: de dichter wil de ander in begrippen vangen, maar zijn woorden zijn daarvoor niet toereikend. Dat is een probleem dat ik ook als bestuurder van een academische gemeenschap maar al te goed onderken. Hoe bereik je met een beleid de mensen voor wie het bedoeld is? Hoe zorg je dat ze niet alleen doen wat ze volgens het boekje moeten doen, maar dat je ze prikkelt het beste uit zichzelf te halen? Want dat moet aan een universiteit het doel zijn van elk beleid: het stimuleren van talent en creativiteit. Als bestuurder loop je het risico schema’s aan te reiken die het creatieve individu als bloedeloos ervaart in plaats van bezielend. Het beleid heeft dan “doel te veel” - aan goede bedoelingen mankeert het immers niet - maar “middelen te weinig”: je krijgt de mensen niet zover dat ze er ook in geloven.

Laat ik als voorbeeld het stelsel van kwaliteitsbeoordeling nemen. Niemand zal betwisten dat voor onderwijs en onderzoek hoge maatstaven behoren te gelden. Wij kiezen voor talent, maar talent moet zich ook waarmaken. Vandaar dat we in ons land een uitgebreid stelsel van kwaliteitsbeoordeling kennen om prestaties te meten. Goede meetresultaten werken aanmoedigend en minder goede dwingen verbetering af. Wij zijn daar zo heilig in gaan geloven dat de ene visitatie over de andere buitelt. Maar weten we nog wat al die beoordelingsinstrumenten meten? Meten ze nog echt kwaliteit en creativiteit en stimuleren ze dat ook? Of moeten we misschien eerlijk bekennen dat er tussen de meetlat van een commissie en de creativiteit van het individu geen “congruentie” bestaat - om met Achterberg te spreken?

*Ik kan u niet met Euclides beschrijven,  
want de figuur waarmee gij congrueert  
heeft punten nodig der oneindigheid.*

Creativiteit is onmetelijk en dus onmeetbaar. Het creatieve individu is zelf “de maat der dingen”. Wie als bestuurder blind gelooft in de maatstaven die hij aan creatieve geesten oplegt, is als die Taiwanese minister van sport, over wie ik in december in de krant las dat hij was opgestapt, omdat zijn land te weinig medailles had gewonnen bij de Aziatische Spelen in Doha. Taiwan had negen gouden medailles behaald, terwijl de doelstelling op vijftien lag. Een duidelijk voorbeeld dunkt me van doel te veel en middelen te weinig!

Nee, dan heb ik meer affiniteit met de visie op de universiteit van onze Leidse eredoctor Gerrit Komrij, die ik ook bij mijn aantreden als Rector met overtuiging heb aangehaald, en die is neergelegd in het sonnet *De Schoolverlater*:<sup>20</sup>

*Tot ik belandde in een open veld,  
ver van de regels en de kouwe drukte,  
waar mij een pauw van wijsheid heeft verteld  
en ik de kennis van de bomen plukte.*

*Ik had voor nutteloosheid alle tijd  
en trof daar goud aan als ik kiezels zocht.  
Die wereld heette universiteit.*

### *De kunst van universitair bestuur: besturen tussen de regels door*

Maar terwijl ik me deze aanstekelijke regellose regels hoor voordragen, en elke bestuurlijke ambitie lijkt te relativieren, geef ik me als bestuurder toch niet gewonnen. Natuurlijk is er geen strategie te bedenken waardoor onderzoekers meer “kennis van de bomen plukken” of meer Spinozapremies en Heinekenprijzen in de wacht slepen of meer artikelen in Nature publiceren. Maar toch staat vast dat creativiteit gebaat is met strategie. Veelbelovende en veeleisende studenten verwachten dat wij een type onderwijs aanbieden waardoor ze op hun tenen gaan lopen. Creatieve onderzoekers verlangen een ambiance die ze inspireert, met faciliteiten van niveau. Wie grenzen wil verleggen, wil ook letterlijk de grens over kunnen gaan, om zich internationaal met anderen te meten. Om dat alles te stimuleren en te faciliteren is een strategie nodig. Zo’n strategie is noodzakelijkerwijs algemeen van strekking, maar toch kun je er voor iedereen afzonderlijk unieke kansen mee scheppen. Ook voor deze spanning tussen overkoepelende strategie en individuele creativiteit vind ik bij Achterberg een analogie. Want hij zegt weliswaar dat hij de gezochte persoon niet met Euclides kan beschrijven, maar hij heeft wel nog een ander meetkader achter de hand:

*Nochtans moet gij binnen de perken blijven  
van het gedicht dat u verdisconteert*

Met andere woorden, het kader van een gedicht geeft wel een beperking (in dit geval een sonnet), maar toch moet de geadresseerde zich daarin kunnen vinden. En zo moet ook elke universitaire strategie, zo globaal als ze is, toch het individu kunnen aanspreken en uitdagen. Professor Otterspeer heeft het besturen van creatieve individuen eens raak vergeleken met het werk van een toneelregisseur. “Evenals regie is bestuur de kunst even onzichtbaar als aanwezig te zijn. Voorwaarde ervoor is te weten waar het stuk over gaat en welk publiek het dient te bereiken. Maar de belangrijkste voorwaarde is een goede rolbezetting.”<sup>21</sup> De hoogleraren, docenten, medewerkers, studenten, promovendi: zij zijn de hoofdrolspelers. Een goede mix van talenten is van het grootste belang voor de vitaliteit en dynamiek binnen de universiteit en voor haar internationale en culturele diversiteit.

De vraag die Otterspeer ook aanstipt - welk publiek we als universiteit willen bereiken - stond centraal in het symposium *Whose university is it?*, gehouden bij de 430<sup>e</sup> dies van de universiteit. Uit dat symposium kwam het beeld van de universiteit naar voren als een instituut dat gedragen wordt door staf en studenten. Zij beheren een universiteit die zelf maatschappelijk bezit is - een kostbaar, maar ook renderend bezit. Een universiteit voert haar taken uit ten behoeve van de maatschappij - ook als de maatschappij het nut daarvan niet onmiddellijk onderkent. Een universiteit wordt bovendien mede gedragen door de maatschappelijke omgeving waarmee ze in interactie staat: andere onderwijs- en onderzoeksinstellingen, de stad, overheden, bedrijven, maatschappelijke organisaties, instellingen van gezondheidszorg, musea, bibliotheken enz. De

historicus professor Sheldon Rothblatt zei op het symposium dat deze diversiteit aan activiteiten in het DNA zit van een universiteit. Van oudsher is het voor een universiteit de natuurlijkste zaak van de wereld “to develop distinct identities, offering pride and a sense of mission to scholars, scientists and students, the top cooperating with the bottom, yet at the same time appreciating and reaching out to the other members of the republic of higher learning and to the worlds outside.”<sup>22</sup> Die diversiteit aan taken in interactie met de maatschappelijke omgeving maakt het besturen van een universiteit tot een spannende onderneming. Het organisme dat een universiteit is moet je vooral koesteren en voeden, zodat het vanzelf zijn weg kan zoeken. Maar soms is een extra impuls of een koerscorrectie nodig, bijvoorbeeld als je op een verandering in de omgeving wilt anticiperen, als er keuzes gemaakt moeten worden. Dan moet je als organisatie het organisme kunnen bijsturen. Hier ligt volgens Rothblatt de fundamentele, maar creatieve spanning die elke hedendaagse universiteit kenmerkt. De kernactiviteiten - het genereren en overdragen van kennis - zijn ingebed in een groot aantal nogal zelfstandig opererende faculteiten en instituten. Maar om iets van een gemeenschappelijk doel en een gedeelde verantwoordelijkheid te handhaven, streven bestuurders er terecht naar het historische besef van een overkoepelende identiteit levend te houden, want zonder dat kan geen enkele universiteit haar trots bewaren.<sup>23</sup>

Het streven naar een overkoepelende identiteit die mensen trots maakt op hun universiteit is tot mislukken gedoemd als het universitaire organisme een keurslijf krijgt aangemeten waarin het niet meer vrij ademen en bewegen kan. Dat keurslijf kan ook van buiten worden opgelegd door te stringente regel- of wetgeving en daartegen dienen wij als universitaire bestuurders gepaste weerstand te bieden.

Natuurlijk, ook in een academische gemeenschap kan het individu nooit de maat der dingen zijn; niemand kan zich “kronen tot koning in het rijk zijner fictie”. Maar omgekeerd hoeft niemand voetstoots in elke bestuurlijke fictie te geloven, als de menselijke maat daarin volkomen zoek is. Nu en dan moet je daarom toetsen of strategische theorieën, processen en structuren nog het hart van het universitaire leven raken, of ze nog beantwoorden aan de menselijke maat. Daarom ook zei ik aan het begin dat het adagium van Protagoras mij intrigeert, niet vanwege de oplossing die het biedt, maar om het probleem dat het formuleert. De uitspraak “de mens is de maat van alle dingen” geeft niet een recept voor de juiste menselijke maat, maar dwingt je daarnaar te zoeken. En als je die weet te vinden, dan kan het wonder gebeuren dat zich in de laatste regel van Achterbergs gedicht voltrekt:

*Nochtans moet gij binnen de perken blijven  
van het gedicht dat u verdisconteert  
**in al het wit dat ieder woord omsluit.***

Een mooier voorbeeld van de onmacht en macht van een poëtische strategie ken ik niet: wat een onbereikbaar ideaal leek - het in woorden vangen van een ongrijpbare persoon - blijkt zich te voltrekken in het wit tussen de woorden. Onuitgesproken gebeurt het, maar wel dankzij de woorden. Ook besturen gebeurt tussen de regels door. Het is de kunst om een strategie en procesgang te formuleren waarin medewerkers en studenten tussen de regels door kunnen lezen en begrijpen dat *zij* het zijn die aangesproken worden; dat het alleen van henzelf *kan* komen, en dat het ook van hen *zelf moet* komen. Academische vrijheid ontsnapt aan vrijblijvendheid wanneer men elkaar weet te vinden in een gemeenschappelijk engagement. Dat is de echte maat der dingen.

## Afsluiting

Ik sluit af. Besturen van een universiteit doe je niet alleen. In de afgelopen zes jaar heb ik veel te danken gehad aan Loek Vredevoegd, Joris van Bergen, AW Kist, Willem te Beest en Ton van Haaften. Dankzij hen kijk ik niet alleen terug op een heel gemotiveerde en collegiale samenwerking in het College van Bestuur, maar kon ik aan mijn bestuurlijke rol ook steeds veel plezier beleven. Toch is een bestuurder onthand wanneer hij niet met raad en daad wordt bijgestaan door medewerkers die zijn gedachten kunnen raden; ik dank alle medewerkers van mijn secretariaat, van het bestuursbureau, van de expertisecentra, van de ondersteunende diensten, voor hun onmisbare hulp. Cruciaal voor het bestuur van een universiteit is de samenwerking met de decanen, de faculteitsbesturen en de universiteitsraad; deze samenwerking was intensief en constructief en ik dank allen die zich daarvoor hebben ingezet. Heel inspirerend waren mijn interacties met talloze medewerkers binnen de universiteit en belangrijke relaties buiten de universiteit, in binnen- en buitenland. En natuurlijk die met de stad, waarmee de universiteit zo'n sterke band heeft. Leiden, stad van ontdekkingen. Universiteit Leiden, Universiteit om te ontdekken. Verwever kan het toch niet? De studenten wil ik in het bijzonder noemen; door mijzelf regelmatig in het boeiende en bloeiende Leidse studentenleven te begeven hield ik niet alleen voeling met wat onze studenten beweegt, maar weet ik ook weer waarom ik de studententijd de mooiste tijd van mijn leven vond! De Raad van Toezicht, en heel in het bijzonder zijn voorzitter Morris Tabaksblat, dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. De gecombineerde functie van Rector Magnificus en Voorzitter van het College van Bestuur heeft mij behoorlijk op de proef gesteld, maar ook voldoening geschonken. Wie daardoor het meest op de proef is gesteld is mijn vrouw Joan, maar als ik haar op dit moment zou willen bedanken heb ik “doel te veel en middelen te weinig”!



De teneur van mijn wetenschappelijke terugblik was dat vooruitgang in de wetenschap doorgaans meer een kwestie is van kleine dan van grote stappen, maar dat je nooit de onverwachte grote sprong maakt als je niet steeds een duidelijk doel voor ogen houdt. En in mijn bestuurlijke nabeschouwing heb ik vooral willen betogen dat een bestuurder succes niet kan afdwingen, maar wel een omgeving kan creëren die mensen op hun talent aanspreekt en voor de ontplooiing daarvan de condities probeert te scheppen. De gemeenschappelijke wijsheid achter beide betogen dank ik aan het gezegde van Louis Pasteur dat, zoals velen van u weten, voor mij “de maat der dingen” is, en dat zelfs in het Latijn op de rand van onze lustrumpenning van 2005 is aangebracht: *le hasard ne favorise que les esprits préparés*. Een bestuurder hoeft geen grotere ambitie te hebben dan de geesten rijp te maken en ruimte voor ze te scheppen. In de hoop dat vervolgens het geluk met hen is. En dat geluk wens ik allen toe die aan deze universiteit werken en studeren, en wel heel in het bijzonder mijn opvolger Paul van der Heijden.

Ik heb gezegd.

## Bibliografie

- 1 D.D. Breimer: *Farmacotherapie op Maat*. Oratie Rijksuniversiteit Leiden, 1976
- 2 D.D. Breimer: *Op de Maat van het Lichaam zelf*. Diesoratie Rijksuniversiteit Leiden, 1990
- 3 H. Oldewelt: De Grieksche Wijsbegeerte, in: *Philosophia* (red. H. van Oyen), De Haan, Utrecht, 1947, blz. 55
- 4 U.A. Meyer: Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *The Lancet* 356, 1667-1671 (2000)
- 5 Leo Vroman: Via pillen, in: *Het andere heeal*, Querido, Amsterdam 2005, blz. 224
- 6 D.D. Breimer: Clinical Pharmacokinetics of hypnotics. *Clinical Pharmacokinetics* 2, 93-109 (1977)
- 7 L.G.J. de Leede, A.G. de Boer, C.D. Feijen and D.D. Breimer: Site-specific rectal drug administration in man with an osmotic system: influence of "first-pass" elimination of lidocaine. *Pharmaceutical Research* 3, 129-134 (1984)
- 8 D.D. Breimer: Over de bloedhersenbarrière: transport van geneesmiddelen naar de hersenen. In: *Verhandelingen Afdeling Natuurkunde K.N.A.W.* Amsterdam 1998, blz. 82-86
- 9 D.D. Breimer and J.H.M. Schellens: A "cocktail" strategy to assess in vivo oxidative drug metabolism in humans. *Trends in Pharmacological Sciences* 11, 223-225 (1990)
- 10 G.R. Wilkinson: Drug metabolism and variability among patients in drug response. *The New England Journal of Medicine* 352, 2211-2221 (2005)
- 11 W.E. Evans and H.L. McLeod: Pharmacogenomics - Drug disposition, drug targets and side effects. *The New England Journal of Medicine* 348, 538-549 (2003)
- 12 W. Sadee and Z. Dai: Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine. *Human Molecular Genetics* 14, 207-214 (2005)
- 13 D.D. Breimer and M. Danhof: Relevance of the application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling concepts in drug development: the wooden shoe paradigm. *Clinical Pharmacokinetics* 32, 259-267 (1997)
- 14 M. Danhof, J. de Jongh, E.C.M. de Lange, O. Della Pasqua, B.A. Ploeger and R.M. Voskuyl: Mechanism-based pharmacokinetic - pharmacodynamic modelling: biophase distribution, receptor theory and dynamical systems analysis. *Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology* 47, 21.1-21.44 (2007)
- 15 J.H.M. Schellens in: *Algemene Farmacologie* (red. J.M. van Ree en D.D. Breimer), 159-181 Elsevier Gezondheidszorg, 2006
- 16 FDA Report: *Innovation or Stagnation. Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products*. Food and Drug Administration (2004)
- 17 P. Cuatrecasas: Drug discovery in jeopardy. *Journal of Clinical Investigation* 116, 2837-2841 (2006)
- 18 Ed d'Hondt: De fenomenale universiteit, in: *De universiteit, een vitaal organisme*, Vereniging van Universiteiten VSNU, Den Haag 2006, blz. 9
- 19 Gerrit Achterberg: Euclides, in: *Verzamelde gedichten*, Querido, Amsterdam 1967, blz. 726
- 20 Gerrit Komrij: De schoolverlater, in: *Leidraad*, 16e jaargang, nummer 4, oktober 2000
- 21 W. Otterspeer: Twee wegen in een herfstbos, in: *De universiteit en de spanning van de werkelijkheid*, Universiteit Leiden, 2002, blz. 30
- 22 S. Rothblatt: Many masters, many servants, in: *Whose university is it?* Leiden University/Amsterdam University Press - Pallas Publications, Amsterdam 2006, blz. 23
- 23 Ibid, blz. 21

Met dank aan Lex Plompen voor zijn onmisbare steun bij de totstandkoming van de tekst van deze diesoratie.

In deze reeks verschijnen teksten van oraties en afscheidscolleges.

Meer informatie over Leidse hoogleraren:  
[Leidsewetenschappers.Leidenuniv.nl](http://Leidsewetenschappers.Leidenuniv.nl)

## PROF.DR. DOUWE D. BREIMER (1943)



- 1962-1970 studie farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen
- 14 juni 1974 promotie (cum laude) aan Katholieke Universiteit Nijmegen
- 1975-heden hoogleraar farmacologie aan de Universiteit Leiden
- 1991-2000 wetenschappelijk directeur onderzoekschool Leiden/Amsterdam Center for Drug Research (LACDR)
- 1996-2000 vice-voorzitter van het Algemeen Bestuur van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO)
- feb. 2001-feb. 2007 Rector Magnificus Universiteit Leiden
- sept. 2005-feb. 2007 tevens Voorzitter College van Bestuur

Hij is (mede) auteur van meer dan 500 wetenschappelijke publicaties en er zijn meer dan 50 mensen bij hem gepromoveerd.

Voor zijn wetenschappelijk werk zijn hem verscheidene internationale onderscheidingen toegekend, waaronder een zevental eredoctoraten door: de Semmelweis Universiteit (Boedapest), de Hoshi University (Tokyo), de University of London, de Universiteit van Navarra (Pamplona) en de universiteiten van Gent, Uppsala en Montreal. Hij is in het jaar 2000 benoemd tot Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw. Hij is tevens Lid van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW), Corresponderend Buitenlands Lid van de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België en Membre Correspondant Etranger de l'Académie Nationale de Pharmacie te Parijs en Foreign Associate Member van het Institute of Medicine van de National Academy of Sciences U.S.A.

Hij is mede-oprichter en vice-president van de League of European Research Universities (LERU) en mede-oprichter van de European Federation of Pharmaceutical Sciences. Sinds september 2003 is hij lid van het Innovatieplatform onder voorzitterschap van minister-president Balkenende.



Universiteit Leiden