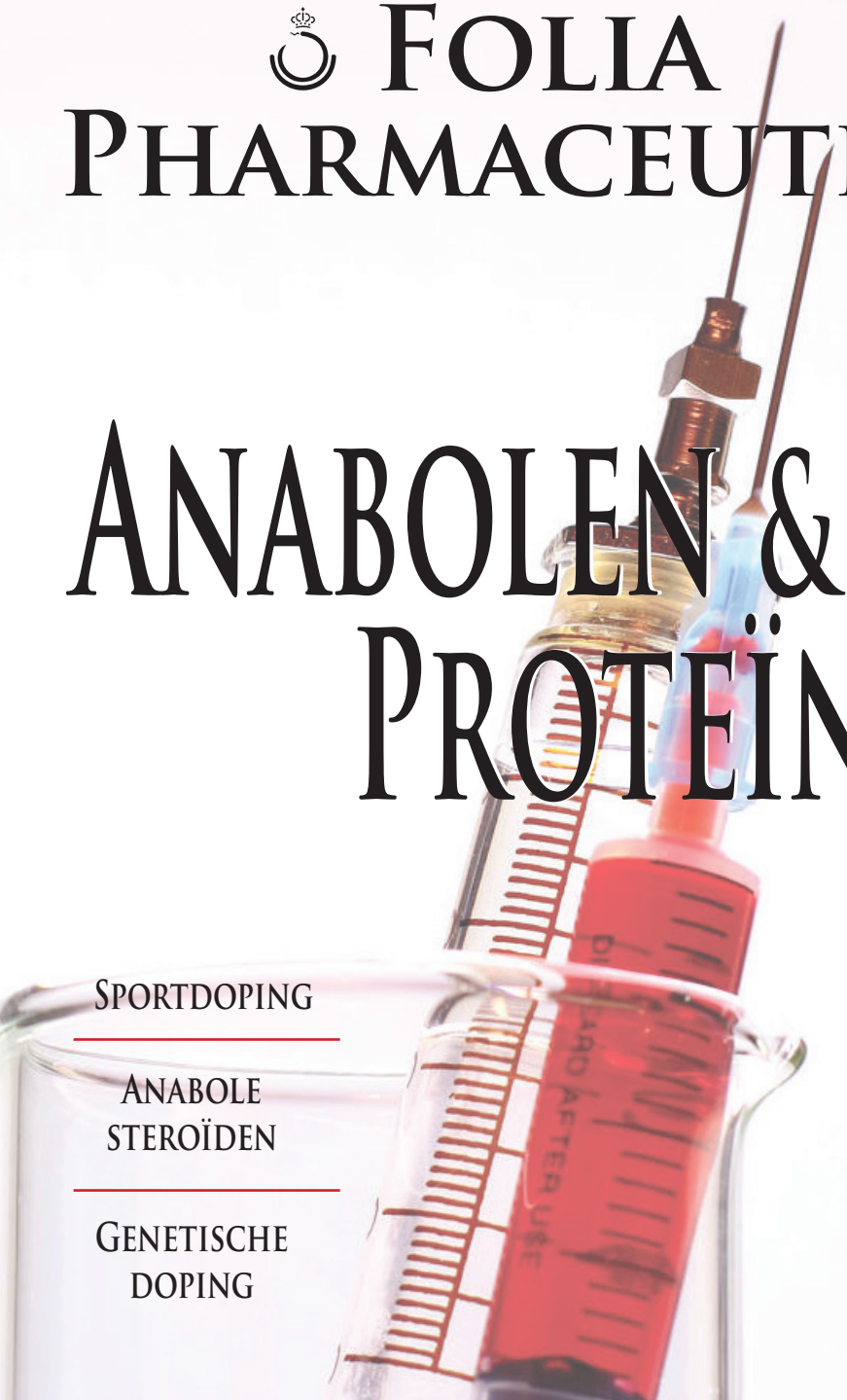
Dag van de farmaceutische industrie | Masterproject in Italië | SEP in Japan | Het leven van een PhD student

Jaargang 106 - Editie 3 - Maart 2019

Folia Pharmaceutica



Anabolen & Proteïnes

Sportdoping

Anabole steroïden

Genetische doping

Thomas de Jong

24-04-1994 - 02-02-2019

Agenda

K.N.P.S.V.

19 t/m 22-04	EPSA Pre Congress Tour, Plovdiv, Bulgarije
22 t/m 28-04	EPSA Annual Congress, Sofia, Bulgarije
23 t/m 26-04	Teddy Bear Hospital Leiden
11-05	Bacheloractiviteit
30-05 t/m 02-06	76e Congres der K.N.P.S.V.

P.S.

26-03	Algemene Ledenvergadering
28-03	Eerstejaarssymposium
01-04	EHBO-cursus
02-04	STOF-vergadering
02-04	P.S.-borrel
03-04	EHBO-cursus
08-04	EHBO-cursus
10-04	EHBO-cursus
11-04	Pre-BEC borrel
16-04	Farmacie, meer dan alleen de openbare apotheek
16-04	EHBO-examen
18-04	Game-Night
24 t/m 28-04	Buitenland Excursie
03-05	Masteractiviteit
07-05	P.S.-borrel
08-05	After-BEC borrel
09-05	Onderwijsmiddag
14-05	Vrouwenactiviteit
15-05	Gangfeest
17-05	Functionarissenactiviteit
18-05	RijWielPrestatieTocht

„Aesculapius"

25-03	Masteractiviteit
27-03	Panaceafeest
04 t/m 13-04	BUEX Shanghai & Nanjing
16-04	DDB
24-04	Lunchlezing
24-04	Panacea activiteit

U.P.

21-03	Kookcie-lunch
22-03	Studentdocentquiz
02-03	Industrieavond
29-03	S&G-activiteit
01-04	U.P.-borrel
14 t/m 21-04	Buitenlandexcursie
23-04	ZesUursLoop
25-04	Eerstejaarsactiviteit
29-04	U.P.-borrel
30-04	One Health Congress & Ménage à Trois
08-05	Diversiteitslezing
15-05	Goede doelenlunch & Vakdisputenborrel
22-05	Middagsymposium
23-05	The Pubcrawl

VCSVU

14-03	Belgische Bieren Borrel (BBB)
09-04	Sportactiviteit
02-05	Spaans-Mexicaanse borrel
08-05	Wipe-out

Inhoudsopgave

Voorwoorden

Redactioneel 6
K.N.P.S.V. 8
G.F.S.V. “Pharmaciae Sacrum” 10
L.P.S.V. „Aesculapius” 11
U.P.S.V. “Unitas Pharmaceuticorum” 12
VCSVU 13
Ph.V.D. ‘Hygeia’ 14

Wetenschappelijk

Anabole androgene steroïden in de sport en dopingcontrole 16
Anabole steroïden: van medicijn tot dopingmiddel 22
Genetische doping 24

K.N.P.S.V. activiteiten

Dag van de Farmaceutische Industrie 27

Buitenlandse activiteiten

Masterproject in Turijn, Italië 28
SEP in Nagoya, Japan 30

Overig

Blog: Het leven van een PhD student 32
Heel Folia Bakt! 34
Colofon 36

Redactioneel

Geachte leden der K.N.P.S.V.,

Beste lezer van de Folia,

De lente is vandaag begonnen en dat betekent dat de winter officieel voorbij is! Het heerlijke weer herinnert ons dat de zomer praktisch om de hoek is en dat het weer tijd is om aan onze summer bodies te gaan werken.

Het thema van deze Folia is 'Anabolen en Proteïnes'. De eiwitshakes zijn tegenwoordig populairder dan ooit onder de fitnessers die streven naar meer spiermassa en snel spierherstel. De poeders worden voornamelijk verkocht via webshops, waarvan de samenstelling niet volledig wordt vermeld op het etiket. Er kunnen namelijk dopingstoffen in de eiwitpoeders zitten. In de media is dopinggebruik van beroemde topsporters een geliefd onderwerp. Maar minder vaak gaat het om amateursporters die dan wel onbewust of bewust doping gebruiken.

Doping is het gebruiken van illegale stoffen en methoden om prestaties te verbeteren. Sinds de jaren 20 worden beperkingen over prestatiebevorderende middelen in de sport noodzakelijk geacht om de gezondheid van de atleet en de spirit van de sport te beschermen. Daarom is er wereldwijd één dopinglijst dat samengesteld is door het Wereld Anti-Doping Agentschap (WADA). Deze lijst wordt jaarlijks herzien. Anabole steroïden, glucocorticoïden, peptide hormonen en bèta blokkers zijn voorbeelden van verboden middelen die op de lijst staan. De compleet vertaalde lijst is beschikbaar via de site van de Dopingautoriteit. Deze organisatie heeft als missie om een dopingvrije sport in Nederland te realiseren. Willem Koert van de Dopingautoriteit schrijft in deze editie over de geschiedenis van anabolen en de ontwikkeling van anabole steroïden in de sport. In het artikel van dopingdeskundige Douwe de Boer wordt onder andere de dopingcontrole van deze steroïden toegelicht.

Een andere manier om sportprestaties te verbeteren, is het toepassen van gentherapie. De opheldering van het complete menselijke genoom heeft nieuwe mogelijkheden in het opsporen en voorkomen van ziekten geboden, ook in de sportwereld. Gentherapie kan hier worden gebruikt bij het behandelen van sportblessures. Maar het kan ook worden misbruikt, genaamd genetische doping of kortweg gendoping. Hieronder wordt verstaan "het niet-therapeutisch gebruik van cellen, genen, genetische bouwstenen, of het veranderen van de genetische expressie, waardoor de sportprestatie verbeterd kan worden". Prof. Dr. Hidde Haisma beschrijft in zijn artikel de typen gendoping die mogelijk door sporters kunnen worden toegepast. Het toepassen van gendoping is nog nooit aangetoond, omdat de detectie ervan erg moeilijk is. Haisma heeft de afgelopen twee jaren samen met collega onderzoekers ook gewerkt aan de ontwikkeling van een nieuwe opsporingstechniek voor het detecteren van gendoping. De methode waarop dit gebaseerd is, wordt ook kort benoemd in het artikel over gendoping.

Naast de wetenschappelijke artikelen vindt u in dit nummer verslagen van de Dag van de Farmaceutische Industrie, een masterproject in Italië en een SEP in Japan. Daarnaast hebben we een nieuw onderdeel: een blog over een PhD-traject in het Amsterdam UMC! Natuurlijk hebben we ook dit keer een heerijk recept voor u!

Namens de Commissie ter Redactie van de Folia Pharmaceutica ''FORZA", wens ik jullie veel leesplezier aan deze editie!

Met vriendelijke groet,

Clara Mayunga
h.t. voorzitter

K.N.P.S.V.

Lieve lezers van de Folia,

De kerstvakantie lijkt alweer eeuwen geleden door de drukke maand januari. Op het moment van schrijven is de Januari AV echt net achter de rug. Daarnaast ligt de Dag van de Farmaceutische Industrie in het verschiet. Met bijna 120 K.N.P.S.V.-leden belooft het een fantastische dag te worden. De Dag van de Farmaceutische Industrie wordt georganiseerd door de TOP-commissie in samenwerking met de Vereniging van Nederlandse Industrie-Apothekers (NIA). Ook is de TOP-commissie alweer hard bezig met het organiseren van de Personal Development Day (PDD) die plaatsvindt op zaterdag 16 maart in Leiden. Er zullen workshops zijn van Werkgroep Zorg 2025, STIP Alkmaar en EPSA.

De commissie ter redactie van de Folia Pharmaceutica heeft weer een leuk thema uitgezocht voor deze editie, namelijk anabolen & proteïnes. En dan voornamelijk met de focus op drugs en medicijngebruik in sport. Samen met Janine ben ik in de diesweek van U.P. naar het symposium geweest met het thema 'Krachtig'. Bij dit symposium was er ook een spreker van de dopingautoriteit. Hij vertelde over de lange dopinglijst die er is en die ook elk jaar weer vernieuwd wordt. De dopingautoriteit is ook degene die de dopingcontroles afneemt. Vaak in de vorm van een urinecontrole, maar soms wordt er ook bloed afgenomen.

Wanneer men denkt aan doping in de sport, is vaak de sport wielrennen het eerste waar men aan denkt. Maar niet alleen wielrenners gebruiken doping, ook

hardlopers, roeiers, zwemmers en langlaufers. Er werd onlangs ook bekend dat Badr Hari en Hesdy Gerges, beide kickboksers, betrapt zijn op het gebruik van doping. Doping wordt dus gebruikt bij meerdere sporten.

Het is ook zo dat er verwacht wordt dat het dopinggebruik de aankomende jaren weer zal toenemen. Dit komt onder andere doordat de druk om te presteren hoger is en door de verbetering van de medisch technologische middelen. De dopingautoriteit heeft verschillende programma's en projecten om deze trend tegen te gaan. Het zijn programma's waarbij sporters geïnformeerd worden over de risico's van het gebruik van anabole steroïden en andere dopinggeduide middelen. Ook zijn er programma's die je laten zien hoe mooi sport kan zijn zonder doping.

Als we dopinggebruik in de sport nog even van een wetenschappelijke kant bekijken; heeft doping daadwerkelijk effect op je sportprestatie? In juni 2017 kwam er een artikel uit n.a.v. een onderzoek uitgevoerd in het Centre for Human Drug Research (CHDR), met als titel: 'For amateur cyclists, EPO blood doping may have little effect on real-world road race performance'. Toch is het lastig om uit de resultaten van dit onderzoek een goede conclusie te kunnen trekken. Het wetenschappelijk bewijs achter doping is relatief zwak, onder andere door het niet kunnen uitvoeren van proeven van prestatieverbeterende geneesmiddelen bij topsporters. Ondanks de resultaten van dit onderzoek, zullen topsporters zich toch aan de dopinglijst (waar EPO wel op staat) moeten houden die opgesteld is door de dopingautoriteit.

Kortom, er valt genoeg te vertellen over drugs en medicijngebruik bij sport! Ondertussen zijn onze laatste maanden van ons bestuursjaar ingegaan. De volgende AV is voor ons alweer de laatste. Op het Congres zal de bestuurswissel plaatsvinden waar wij plaats zullen maken voor het 117e bestuur uit Utrecht. Schrijf je zeker in voor het Congres, want het belooft weer fantastisch te worden! Gelukkig zijn er voor die tijd nog genoeg K.N.P.S.V.-activiteiten om naar uit te kijken.
Veel leesplezier nog en wij hopen jullie binnenkort weer te zien op een van onze activiteiten of op de activiteiten van de afdelingen!

Namens het 116e bestuur der K.N.P.S.V.,

Anna Tichler
h.t. voorzitter

G.F.S.V. “Pharmaciae Sacrum”

Geachte lezer,

Het academisch jaar en tevens ons bestuursjaar vliegt voorbij. Tegen de tijd dat dit nummer bij iedere farmaceut in Nederland op de digitale deurmat ligt, is bij ons alweer het kandidaat-bestuur bekend gemaakt. Met de bekendmaking van onze opvolgers, begint het einde van ons bestuursjaar ook steeds meer in zicht te komen. Een bestuursjaar gaat niet voorbij zonder de verjaardag te vieren van de vereniging. De 137e Dies Natalis hebben wij dan ook begin februari uitgebreid gevierd.

De Commissie ter Redactie van de Folia Pharmaceutica heeft gekozen voor het thema ‘Anabolen en Proteïnes’. Een onderwerp dat voor sommige actieve sporters onder ons misschien meer bekend is dan bij anderen. Anabolen en eiwitdrankjes lijken tegenwoordig niet meer weg te denken uit de sportscholen. Het inspuiten van anabole steroïden of ‘even’ een eiwitshake voor het sporten zijn vandaag de dag voor veel atleten een extra zetje om nog iets gespierder te worden en een nog strakker lichaam te krijgen. Terwijl aan het gebruik van anabolen zeker risico’s verbonden zitten. Ik ben erg benieuwd naar de invulling van dit Folia Pharmaceutica.

In de laatste maanden van ons bestuursjaar staan gelukkig nog vele sociale en educatieve activiteiten voor de deur. Zo zal de Eerstejaarscommissie hun tweede feest organiseren, zullen wij met vijftig enthousiaste P.S.’ers op reis gaan tijdens de Buitenland Excursie en zal stad en ommeland ontdekt worden middels onze oudste activiteit, namelijk de RijWielPrestatieTocht. Verder heeft net de elfde Carrièredag plaatsgevonden en hebben wij nog vele workshops en lunchlezingen in het vooruitzicht. Kortom, het is en blijft altijd zeer bedrijvig binnen Pharmaciae Sacrum.

Tot slot wil ik de Commissie ter Redactie van de Folia Pharmaceutica feliciteren met het publiceren van hun derde editie van de Folia Pharmaceutica. Ik wens alle lezers veel plezier toe en ik hoop jullie terug te zien op één van de komende K.N.P.S.V.-activiteiten.

Met vriendelijke groet,
namens het 137e bestuur der G.F.S.V. “Pharmaciae Sacrum”,

Laura ten Broek
h.t. praeses

L.P.S.V. „Aesculapius”

Waerde leden, beste lezer,

Toen was het alweer tijd voor de derde editie van de Folia voor dit collegejaar. Sinds de vorige editie is er ook binnen „Aesculapius” van alles gebeurd. Zo hebben wij de Dies Natalis van onze vereniging mogen vieren in onze Diesweek, is er een Ouderdag geweest met wel 230 aanwezigen en kunnen we vooruitkijken op een Ouderejaarsweekend en een Buitenlandexcursie naar Shanghai en Nanjing, China.

Het thema van deze editie is ‘Anabolen en Proteïnes’. Als sportfanaat spreekt dit thema mij zeer aan. Anabolen en proteïnes kunnen beide zorgen voor beter spierherstel en het vergroten van de spiermassa. Anabolen worden in de sportwereld gezien als doping en zijn dus verboden middelen, proteïnerijke voedingsmiddelen zijn dit niet. Proteïnen zijn dus best interessant voor menig sporter, zo zijn er verschillende soorten proteïnen waar een sporter mee kan variëren in zijn voeding om zo voor optimaal spierherstel te zorgen. Naar alle waarschijnlijkheid zal de Folia commissie hier nog meer op ingaan!

Nu is het toch nog gelukt om dit voorwoord te verrijken met wat meer diepte over het onderwerp! Wie had dat gedacht? Ik heb altijd geleerd dat het verstandig is om op je hoogtepunt te stoppen, dus dat zal ik in dit geval dan ook maar gewoon doen. Ik wil jullie allemaal veel leesplezier wensen in deze Folia! Ik hoop dat jullie ervan genieten en er wellicht ook nog wat van opsteken! Dan resten mij enkel nog de volgende woorden:
Vivat, Crescat, Floreat, „Aesculapius”!

Namens het 133e bestuur der L.P.S.V. „Aesculapius”
‘One in a Million’,

Milan van der Vlugt
h.t. praeses aesculapii

U.P.S.V. “Unitas Pharmaceuticorum”

Waarde lezers der Folia,

2019 brengt goede dingen met zich mee. De plek die je eigenlijk niemand wilt aanraden, ondergaat een verandering. De Jlo, minder bekend als de Jaloezie, heeft een nieuwe vloer en wc. Dit betekent dat er een nieuw tijdperk is aangebroken. Waar de afgelopen jaren werd gepraat over de twee cohorten van voor en na de asbestperiode, zal er nu het cohort van de nieuwe vloer opstaan.

Dat over dé Jaloezie. Maar jaloezie op zichzelf, dat is van alle tijden en zal nooit veranderen. Waar doet je buurman het van? Hoe komt hij aan die AirPods en aan dat goddelijke lichaam. Dat eerste is wellicht te beantwoorden met lieve ouders of ome DUO. Dat tweede daar heb je nog steeds geen antwoord op. Het lijkt je onwerkelijk, maar dan denk je het ineens te weten: anabolen.

Je gaat natuurlijk geen bloedtest aanvragen, je gaat ook niet bij de huisarts informatie over zijn vruchtbaarheid opvragen en je gaat zeker niet uitvoerig zijn ballen bestuderen. Je bent niet de enige die benieuwd is. Als je zoekt op Google naar ‘’how to tell if someone i…” krijg je als eerste van de eerste suggesties ‘’….s on steroids”.

Hoe kan je anabolengebruik herkennen? Na drie jaar trainen neemt de groei van je spieren aanzienlijk af. Als degene die langer dan 3 jaar traint, claimt in korte tijd 10 kg in spieren te zijn aangekomen dan kun je vrij zeker zeggen dat hij anabolen gebruikt. Ook als iemand er maandenlang uitziet alsof hij bijna mee gaat doen aan een wedstrijd zonder aan te komen of spieren af te breken, dan weet je genoeg. Al blijft de beste manier om erachter te komen: praten. De gemiddelde anabolengebruiker heeft namelijk meer kennis over steroïden dan de meeste apothekers.

Lieve lezers van de Folia, veel plezier met het lezen van deze editie van de Folia,
Met vriendelijke groeten,

Namens het 124e bestuur der U.P.S.V. “Unitas Pharmaceuticorum”,

Robin van der Klip
h.t. praeses

VCSVU

Lieve lezers,

Het nieuwe jaar is alweer een tijdje aangebroken als jullie dit lezen. Iedereen is druk bezig met zijn of haar goede voornemens: GAINZZZ. Dat is waar het om ging in 2018 en ik gok dat we in 2019 die trend gaan doorzetten. Niet alleen mannen gaan voor de gainz. Tegenwoordig zie je op Instagram allemaal bijna bodybuild-achtige vrouwen langskomen. Strakke lijven, strakke billen, sixpacks enz. Ik ben benieuwd of dit allemaal op de "natuurlijke" manier gebeurt. Iedereen let erg op de inname van eiwitten voor de opbouw van spieren. Eiwitshakes zijn daarom erg populair en ook niet te drinken als je het mij vraagt. Verder is het een goede marketingtruc. Je kunt namelijk meer dan genoeg eiwitten halen uit je voeding. Zo bevatten eieren en yoghurt genoeg eiwitten om je helemaal gezond te houden en het is nog eens veel lekkerder ook. Echter voor sommige mensen is dit nooit genoeg. Kijk naar bodybuilders die hun hele lichaam volgooien met niet alleen eiwitten, maar ook het spuiten van anabolen is voor sommigen van hen niet onbekend. En dit allemaal maar om een zo breed en gespierd mogelijk lichaam te krijgen. Heel leuk allemaal, maar echt mooier worden mensen er niet van naar mijn mening.

Maar studenten zouden studenten niet zijn als ze geen oplossing voor dit probleem hadden bedacht namelijk: ijwit! Nee ik heb geen dyslexie, dit ijwitje is namelijk heerlijk Amsterdams BIER. Dubbel mooi dus. Voor veel studenten klinkt deze soort ijwit een stuk aantrekkelijker dan de eiwitshakes die sommige mensen naar binnen gooien. Maar drink er vooral niet te veel van, want ondanks de naam is dit biertje niet zo goed voor je als dat je zou denken. Of drink er wel veel van en vergeet gewoon al die zorgen over eiwitten, ijwitten en anabolen en geniet heerlijk van je avondje uit!

Met vriendelijke groet,

Namens het 54e bestuur der VCSVU,

Jolie van Hummel
h.t. voorzitter

Ph.V.D. 'Hygeia'

Lieve K.N.P.S.V.-ers,

De sneeuw is weer weggesmolten door de felle zonnestralen. De eerste vogeltjes beginnen alweer te fluiten, nog even geduld, maar de lente komt eraan. Nu denken sommigen wellicht, waarom gaat het toch altijd over het weer in dit voorwoord? Nou simpelweg omdat ik altijd uit het raam kijk tijdens het schrijven. Dat de zomer er weer aankomt, betekent ook dat het tijd wordt om onze wintervetjes te vervangen voor een spierlaagje, op naar de sportschool dus.

Bij het zien van het thema anabolen en proteïnes was sport ook een van de eerste dingen waar ik aan moest denken. Even terug in de geschiedenis van de anabolen. Sinds de vijftiger jaren worden anabolen gebruikt door body-builders en gewichtheffers. Toen vervolgens in literaire studies werd gesuggereerd dat de spierkracht en sportprestaties van deze body-builders ervan verbeterde, werden anabolen door steeds meer en meer sportlieden gebruikt. Het effect van anabolen op spierkracht en sportprestaties is sinds 1965 in verschillende studies onderzocht, met wisselende uitkomsten. Of het gebruik van anabolen daadwerkelijk leidt tot meer spierontwikkeling en verhoogde spierkracht, is nog niet eenduidig bewezen in de wetenschap. In ieder geval blijkt het gebruikt van anabolen door mannelijke sporters wel tot een gevoel van welbevinden en verhoogde kracht te leiden, een psychologisch effect dus.

Wat betreft proteïnes is er een meer eenduidig effect op sportprestaties beschreven in de wetenschap. De welbekende proteïne shakes die in elke hippe sportschool te verkrijgen zijn, de grote potten eiwitpoeder in duizen-

den smaken of speciale eiwitrepen, overal zijn ze te verkrijgen. Maar hebben we al deze producten wel nodig of zijn eiwitrijke gezonde producten voldoende en is het gewoon een grote marketingtruc?

Anabolen en proteïnes worden niet alleen gebruikt door fanatieke sporters die sterker en gespierder willen worden, ook in de behandeling van verschillende aandoeningen hebben anabolen en proteïnes een belangrijke rol. Ik ben zeer benieuwd welke toepassingen en effecten van anabolen en proteïnes er in deze editie allemaal besproken zullen worden.

De leden van Ph.V.D. 'Hygeia' hebben de afgelopen tijd niet stilgezeten! De Diesweken van U.P en „Aesculapius" hebben plaatsgevonden. Bij beide Diesgala's was Hygeia uiteraard zoals altijd in grote getalen aanwezig om het voortbestaan van deze prachtige verenigingen te vieren. In december hebben we de Hygeia-pyjamadag gehouden waar we onder het genot van glühwein en veel lekkers onze zonden en successen van 2018 de revue nog eens hebben laten passeren. In januari was het al snel tijd voor de zeer geslaagde karaokeavond. Met vele andere K.N.P.S.V.-leden hebben we de sterren van de hemel gezongen en gedanst. Om het galaseizoen goed af te sluiten zijn we naar het hoge noorden gereisd om de Dies Natalis van P.S. te vieren. Na weer een spetterend gala was het tijd om, beter laat dan nooit, het nieuwe jaar nog eens officieel in te luiden tijdens onze nieuwjaarsborrel.

Van de nieuwjaarsborrel weer naar serieuze zaken, terug aan de studie. Om nog even te ontduiken aan al je verplichtingen en bezigheden zou ik zeggen: neem een momentje voor jezelf en veel leesplezier met deze editie van de Folia Pharmaceutica!

Liefs en een roze zoen,
Hanne Borgers
h.t. voorzitter

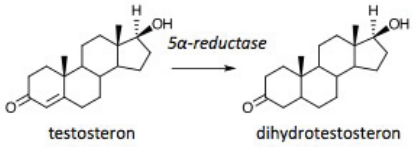
Anabole androgene steroïden
in de sport en dopingcontrole

Door Dr. Douwe de Boer,
biochemicus in het Maastricht UMC+

Inleiding tot anabole androgene steroïden

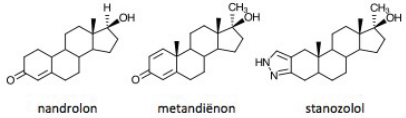
Anabole androgene steroïden (AAS) zijn steroïdehormonen, die met testosteron als bekendste voorbeeld tot de geslachtshormonen toebehoren. De vorming ervan zorgt in het embryonale stadium voor de primaire geslachtskenmerken, d.w.z. het bepaalt of iemand zich fenotypisch ontwikkelt tot een vrouw of man. In de pubertijd zorgt het bij de man voor de secundaire geslachtskenmerken. Vandaar dat het tot zogenaamde androgene steroïden of androgenen behoort. De tegenhanger bij de vrouw zijn de oestrogenen, die bij de vrouw voor de secundaire geslachtskenmerken zorgen.

Mechanistisch bewerkstelligt testosteron in cellen via de androgene steroïde receptor zijn androgene werking, waarbij in sommige organen de androgene werking versterkt wordt door lokale omzetting in dihydrotestosteron. De omzetting gebeurt nabij de receptor door 5α-reductase (Figuur 1). De versterking komt omdat dihydrotestosteron een hogere affiniteit heeft voor de androgene steroïde receptor. De expressie van 5α-reductase verschilt van orgaan tot orgaan en is afhankelijk van de leeftijd van een persoon. De werking van dihydrotestosteron is divers en in de huid zorgt het o.a. voor haargroei. Vandaar dat een toename in de expressie van 5α-reductase tijdens de pubertijd leidt tot lokale haargroei en een afname op latere leeftijd kan leiden tot kaalheid. Testosteron bindt ook aan de glucocorticoïde receptor, maar daar heeft het een antagonistische werking. Omdat glucocorticosteroïden een katabole werking hebben en dus leiden tot spierafbraak, heeft testosteron netto via de glucocorticoïde receptor een anabole werking. Daarnaast beïnvloedt het ook de binding van insuline gelijkende groeifactor-1 (IGF-1) aan één van zijn bindingseiwitten. Zodoende wordt de niet-gebonden fractie van IGF-1 verhoogd en daarmede de aanmaak van groeihormoon bevorderd. Al met al, kan in spierweefsel testosteron een aanzienlijke anabole werking hebben. Het is vanwege de zowel androgene als anabole werking, dat testosteron behoort tot de groep van AAS.



Figuur 1. Enzymatische omzetting van testosteron in dihydrotestosteron

De pogingen om de anabole en androgene werking van AAS strikt te scheiden en farmacologisch het perfecte anabole of perfecte androgene steroïde te ontwerpen, zijn op niets uitgelopen. Er zijn diverse lichaamsvreemde AAS gemaakt en getest en hoewel sommige steroïden een aanzienlijke anabole werking bleken te hebben, is er altijd nog een resterende androgene werking. Bekende synthetische AAS zijn nandrolon, metandiënon en stanozolol (Figuur 2), waarbij aangetekend moet worden dat in een later stadium ontdekt is dat nandrolon ook een lichaamseigen steroïde is, die in lage concentraties in het lichaam voorkomt. Het is waarschijnlijk een bijproduct van de lichaamseigenproductie van oestrogenen



Figuur 2. Structuren van drie bekende synthetische AAS

Anabole androgene steroïden en de doos van Pandora

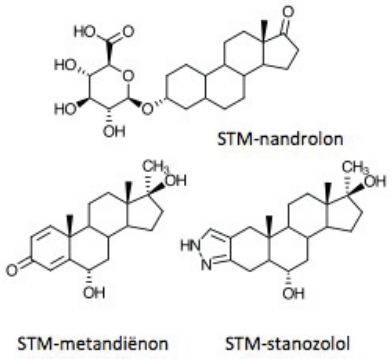
Vanwege de anabole werking zijn sporters reeds sinds de tweede wereldoorlog geïnteresseerd in AAS. Terwijl Russische gewichtsheffers in het begin van de jaren vijftig van de vorige eeuw om deze reden testosteron zijn gaan toepassen, zijn Amerikaanse gewichtsheffers metandiënon gaan gebruiken aan het eind van de jaren

vijftig. De directe aanleiding was, dat de Amerikaanse sportarts John Ziegler als verpleeghuisarts namens de firma CIBA betrokken was bij het uittesten van metandiënon bij ouderen. Hij zag de anabole potenties van metandiënon en introduceerde het bij de Amerikaanse gewichtheffers. De sporters werden heel enthousiast, maar omdat John Ziegler vervolgens het gebruik ervan bij sporters niet in de hand kon houden, had hij later spijt van deze actie. Vanwege allerlei bijwerkingen en overdoseringen liepen sporters nl. lichamelijke schade op. De doos van Pandora was echter geopend en het misbruik in de sport was niet meer tegen te houden. CIBA heeft metandiënon in de jaren vijftig voor de gezondheidszorg op de markt gezet, maar heeft het in de jaren tachtig ook weer vanwege die bijwerkingen teruggetrokken van de markt. In de jaren zeventig werd het gebruik in de competitieve sportwereld officieel verboden en pas toen de controle erop efficiënt werd, liep het misbruik van metandiënon terug. Tot op vandaag is echter metandiënon nog volop en goedkoop verkrijgbaar via internet. Met name in de niet-competitieve sportscène, waar niet gecontroleerd wordt op het gebruik ervan, blijft metandiënon populair.

Initiële dopingcontrole op anabole androgene steroïden

Sporters zijn continue bezig om hun sportprestatie te verbeteren en in competitieverband hun concurrenten af te troeven. Doping, oftewel het gebruik van verboden doping geduide middelen of methoden om sportprestaties te verhogen, past bij sommige sporters in dat rijtje. In vergelijking met andere doping geduide middelen, zijn AAS in sport hardnekkig populair. Hoewel reeds in de jaren zeventig het gebruik ervan in de competitieve sportwereld officieel verboden werd, en de controle erop elk decennium efficiënter werd, is het algemene misbruik ervan slechts langzaam teruggelopen. De reden is dat sporters elke keer anticipeerden op het efficiënter worden van de controle op AAS.

Initieel vond de controle op AAS in de jaren zeventig plaats aan de hand van urinemonsters, waarbij m.b.v. immunoassays getracht werd de aanwezigheid van AAS te identificeren. Dat was in de praktijk niet gemakkelijk, omdat enerzijds de antilichamen van de immunoassays niet specifiek genoeg waren en anderzijds onvoldoende kennis beschikbaar was omtrent de metabolieten van AAS. In urine kunnen nl. tal van lichaamseigen steroïden aangetroffen worden en dan ook nog hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten en nauwelijks in de vorm van de oorspronkelijke steroïden; van nandrolon is het primaire



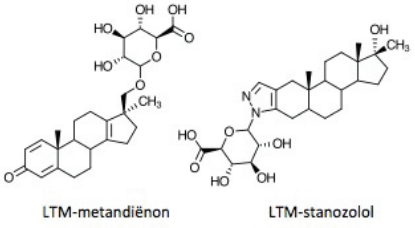
Figuur 3. Structuren van "Short-Term Metabolites" (STM) van drie bekende synthetische AAS

hoofdmetaboliet het geconjugeerde19-norandrosteron-3α-glucuronide; van metandiënon en stanozolol zijn dat respectievelijk het niet-geconjugeerde 6β-hydroxy-metandiënon en 6β-hydroxy-stanozolol (Figuur 3). Het is daarom dat anti-dopinglaboratoria in de jaren tachtig snel overstapten op gaschromatografie gecombineerd met lage resolutie massaspectrometrie (GC/LR-MS). Met een LR massaspectrum en een retentietijd kon ondubbelzinnig het gebruik van lichaamsvreemde AAS aangetoond worden. In het begin lag de detectiegrens voor die hoofdmetabolieten van AAS in de orde van 10 tot 100 µg/L urine en werden diverse sporters betrapt op het gebruik van AAS.

Een populair AAS product in de jaren tachtig was Deca-Durabolin®, welke nog steeds op de markt is. Het bevat de 17β-decanoaat ester van nandrolon en wordt intramusculair geïnjecteerd. De Nederlandse wielrenner Joop Zoetemelk werd zodoende in 1983 tijdens de Tour de France positief bevonden op het gebruik van nandrolon. Hij kwam er vanaf met een tijdstraf van 10 minuten en een geringe geldboete. Zoetemelk vocht deze laatste beslissing met succes aan bij de rechter en na een proces van enkele jaren, constateerde de rechter dat het dopingonderzoek niet sluitend was geweest. Er kon nl. niet uitgesloten worden dat met nandrolon bewerkt kalfsvlees de oorzaak was geweest.

De eerste adaptatie door de sporters om het aantonen van lichaamsvreemde AAS gebruik efficiënter te maken was het niet meer gebruiken van Deca-Durabolin®. Het gebruik ervan bleek nl. maandenlang aan te tonen te zijn als bij het intramusculair toedienen het injecteren slordig verliep en zich bijv. een depot vormde in vetweefsel van de spier. Sporters stapten over op orale AAS, die via tablet werden toegediend en waarvan het

hoofdmetaboliet na gebruik slechts enkele dagen aan te tonen was met LR-GC/MS.
Een populair orale AAS product in dat kader was Dianabol®, welke metandiënon bevatte. De Nederlandse discuswerpster Ria Stalman won in 1984 olympisch goud bij de Olympische Spelen (OS) van Los Angeles en bekende later in de laatste tweeënhalf jaar van haar carrière daartoe metandiënon te hebben gebruikt. Zij werd echter tijdens haar actieve carrière nooit betrapt, wat mogelijk te maken had met de korte LR-GC/MS detectietijd in combinatie met intelligent gebruik. Een ander populair orale AAS product was Stromba®, welke stanozolol bevatte. Stanozolol is beroemd geworden, omdat de Canadese sprinter Ben Johnson in 1988 olympisch goud bij de OS van Seoul won en direct af moest staan, omdat men 6β-hydroxy-stanozolol vond in zijn urine. Stromba® was voornamelijk befaamd, omdat de detectie in het begin relatief moeilijk was vanwege bepaalde analytische complicaties. Met de kennis van nu en de detectietijd van enkele dagen worden de niet-geconjugeerde metabolieten van metandiënon en stanozolol, te weten 6β-hydroxy-metandiënon en 6β-hydroxy-stanozolol, "Short-Term Metabolites" genoemd.
Tegenwoordig is de controle niet enkel meer gericht op "Short-Term Metabolites", maar ook op "Long-Term Metabolites", ook wel "Night-Watch Metabolites" genoemd (Figuur 4). Deze komen vaak in een lagere concentratie voor in urine dan de "Short-Term Metabolites", maar zijn na gebruik wel weken lang aan te tonen. Door het inzetten van met name hoge "Ultra Performance Liquid Chromatography " gecombineerd met resolutie tandem massaspectrometrie (UPLC/HR-MS/MS) is het mogelijk gebleken de lage concentraties van "Long-Term Metabolites" aan te tonen. De detectiegrens voor metabolieten van AAS ligt zodoende soms in de orde van 1 tot 10 µg/L urine.



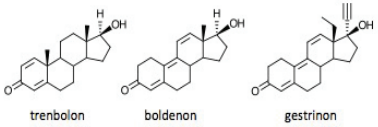
Figuur 4. Structuren van "Long-Term Metabolites" (LTM) van twee bekende synthetische AAS

De tweede adaptatie door de sporters op het efficiënter van het aantonen van gebruik van lichaamsvreemde AAS was het gebruik van lichaamseigen AAS. De oorsprong van lichaamseigen steroïden is namelijk met GC/LR-MS niet te bepalen, omdat farmaceutische pseudo-lichaamseigen steroïden dezelfde LR-massaspectra en retentietijden hebben als echte-lichaamseigen steroïden. Dit zou één van de redenen zijn waarom in 1976 tijdens de OS in Montreal wel sporters werden betrapt op het gebruik van lichaamsvreemde steroïden AAS en in 1980 tijdens de OS in Moskou niet. Echter voor het niet kunnen aantonen van het gebruik van lichaamseigen AAS werd ook weer snel een oplossing gezocht en gevonden (zie ook directe controle op lichaamseigen anabole androgene steroïden).

Designer anabole androgene steroïden

Designer AAS zijn steroïden, die gekozen of zelfs ontworpen zijn om de detectie te voorkomen. Ze zijn in beeld gekomen als derde adaptie door de sporters om het aantonen van AAS gebruik beter te maken. Steroïden i.h.a. kunnen enkel op basis van hun massaspectrum geïdentificeerd worden indien deze bekend is en bijv. geregistreerd staat in een database. Een persoon kan op een vergelijkbare wijze enkel geïdentificeerd worden op basis van zijn vingerafdruk, indien vermeld staat in een database. De keuze of ontwerp van designer AAS is dan zo, dat deze niet geregistreerd staan in de database met massaspectra, die anti-dopinglaboratoria opgebouwd hebben. De steroïden boldenon en trenbolon (Figuur 5) zijn feitelijk de eerste voorbeelden van dergelijke designer AAS. Het zijn namelijk AAS, die op de markt zijn voor veterinair gebruik en niet voor gebruik in mensen. Terwijl het massaspectrum van boldenon en zijn hoofdmetabolieten snel geregistreerd werden in de betreffende databases, kostte dat voor trenbolon en zijn hoofdmetaboliet meer tijd. Het bleek dat onder de toegepaste meetcondities trenbolon en zijn hoofdmetaboliet thermisch labiel waren. Pas toen dat onderkend en opgelost was, kon dat specifieke probleem uit de wereld geholpen worden. Echter, er zijn altijd nieuwe designer AAS te vinden en zelfs te ontwerpen. Daarom is het gebruik van designer AAS een continu probleem. Een mooi voorbeeld van een speciaal ontworpen designer AAS is gestrinon (Figuur 5). Het was voor zover bekend niet door de farmaceutische industrie ontworpen en uitgetest, maar is specifiek voor sporters gemaakt, die de dopingcontrole wilden ontlopen. Uiteindelijk is het gebruik van gestrinon ontdekt, doordat een klokkenluider de betreffende sporters heeft verraden en aan de anti-dopingautoriteiten heeft verlinkt. Vervolgens heeft een anti-dopinglaboratorium gestrinon geïdentificeerd en de relevante massaspectra toegevoegd aan de betreffende databases. Juridisch is tegenwoordig de

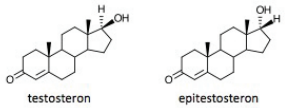
mogelijkheid in de regelgeving geïmplementeerd om met terugwerkende kracht te kunnen controleren. Urinemonsters mogen en worden nl. nu maximaal 10 jaar bewaard, zodat deze met geactualiseerde databases opnieuw gecontroleerd kunnen worden. Dit maakt het lastiger voor sporters om designer AAS ongezien te kunnen gebruiken, alhoewel de pakkans nooit 100% zal worden.



Figuur 5. Structuren van drie designer AAS

Directe doping controle op lichaamseigen anabole androgene steroïden

Omdat de oorsprong van lichaamseigen steroïden met GC/LR-MS niet te bepalen is, moest snel een oplossing gezocht worden. Deze werd in 1987 gevonden door de relatieve concentratie van testosteron in urine te bepalen, relatief t.o.v. epitestosteron. Epitestosteron is een stereoisomeer van testosteron, waarvan de fysiologische functie in het lichaam onbekend is. Testosteron (T) en epitestosteron (E) (Figuur 6) komen in de urine van niet-gebruikers voor als de geconjugeerde17α-glucuronides in een evenredige verhouding van ca. 1:1 tot 2:1 (T:E). De verhouding staat ook wel bekend als de T/E ratio. Sporters die lichaamsvreemd testosteron tot zich nemen, houden dezelfde of krijgen soms zelfs een verlaagde hoeveelheid epitestosteron in hun urine, terwijl die van testosteron stijgt. Hierdoor wordt de T/E ratio groter dan 2:1, bijvoorbeeld 11:1, wat dan weer indirect wijst op het gebruik van lichaamsvreemd testosteron. Epitestosteron kan zelf gebruikt worden om toediening van testosteron te maskeren door de T/E ratio opnieuw naar de normale waarde 1:1 te brengen. In het vroegere Oost-Duitsland zijn zodoende farmaceutische preparaten gemaakt met zowel testosteron als epitestosteron.
De Nederlandse wielrenner Gert-Jan Theunisse werd in 1988 tijdens de Tour de France positief bevonden op het gebruik van lichaamsvreemd testosteron met een T/E ratio van 90:1. Hij bleek achteraf Andriol® ingenomen te hebben, een capsule met testosteron-17β-undecanoaat in een olieachtige suspensie. Hij kwam er ook vanaf met een geringe tijdstraf en geldboete. Omdat later bleek dat gezonde personen een T/E ratio tot ca. 15:1 kunnen hebben, is de T/E ratio uiteindelijk weer afgevoerd als definitief bewijs voor het gebruik van lichaamsvreemd testosteron.



Figuur 6. Structuren van testosteron versus epitestosteron

De T/E ratio wordt nog steeds toegepast als een soort screening, maar het definitieve bewijs moet tegenwoordig op een andere manier verkregen worden. Terwijl de oorsprong van lichaamseigen steroïden met GC/LR-MS niet te bepalen is, kan dit wel met gaschromatografie gecombineerd met isotoop ratio massaspectrometrie (GC/IRMS). De farmaceutische pseudo-lichaamseigen steroïden hebben nl. een iets andere koolstof isotoopverhouding als de echte-lichaamseigen steroïden en dit kan bewezen worden met GC/IRMS. De Amerikaanse wielrenner Floyd Landis werd zodoende in 2007 tijdens de Tour de France positief bevonden op het gebruik van lichaamsvreemd testosteron. Bij hem werd overigens tijdens de screening een T/E ratio van slechts ca. 4,5:1 aangetroffen. Hij had nl. een pleister met testosteron toegepast, die leidt tot suprafysiologische testosteron spiegel in het bloed. Hij kreeg overigens een forse straf van 2 jaar schorsing samen met een fikse boete. Dit weerspiegelt een grote verandering in de sportrechtspraak t.o.v. de jaren tachtig. Tegenwoordig zijn de standaardstraffen voor het gebruik van AAS 4 jaar schorsing.

Indirecte doping controle op anabole androgene steroïden

De jongste ontwikkeling om het gebruik van AAS op te sporen is het hanteren van een steroïdenpaspoort. Hiermee worden naast die van testosteron en epitestosteron de concentraties van verschillende lichaamseigen steroïden in urine bepaald. Dit gebeurt op frequente basis, zodat over een lange periode de biologische variatie van die steroïdeparameters kunnen worden berekend. Samen vormen deze gegevens het steroïdenpaspoort. Het idee is dat het gebruik van AAS de lichaamseigen productie van steroïden verstoort. Door de resultaten over een lange periode bij te houden kunnen zodoende verdachte schommelingen in de biologische variatie als indirect bewijs voor het gebruik van AAS dienen. De anti-dopingautoriteiten hoeven dan juridisch niet meer het gebruikte AAS te identificeren. Conform het sportrecht moet de sporter, die op deze wijze in staat van beschuldiging wordt gesteld, zelf het bewijs leveren dat hij of zij onschuldig is. Het moge duidelijk zijn dat de omkering van de bewijslast een grote consequentie heeft voor de rechtspositie van een sporter. Gezien de huidige

standaardstraffen voor het gebruik van AAS van 4 jaar schorsing, kan zelfs afgevraagd worden of een dergelijke omkering van de bewijslast proportioneel is. Een ernstige verkeersovertreding kan ook leiden tot 4 jaar schorsing van de rijbevoegdheid, maar dan ligt nog altijd de bewijslast bij de aanklager. In de sportwereld is dat omgedraaid. Helaas komen sporters zelf te weinig op voor hun zwakke rechtspositie.

Conclusie

Het misbruik van AAS in de sport dateert vanaf de tweede wereldoorlog en is sindsdien een continue zorg geweest van de anti-dopingautoriteiten. Het is een wedstrijd op zich geworden, waarbij een kleine groep sporters voortdurend op zoek is naar manieren om AAS te kunnen toepassen zonder betrapt te worden. De anti-dopinglaboratoria reageren daarop door de nieuwste analytische technieken en methoden in te zetten. In dit kat-en-muis spel zijn de straffen middels schorsingen van 4 jaar niet mals en helaas komen sporters zelf te weinig op voor hun zwakke rechtspositie.

KNMP VOORJAARSCONGRES

ONCO-LOGICA

DINSDAG 12 MAART 2019

BEATRIX THEATER UTRECHT

GEMIST?

DINSDAG 8 OKTOBER 2019

IS HET KNMP NAJAARSCONGRES.

KANDIDAAT-LEDEN

BETALEN SLECHTS € 25,-

KNMP

APOTHEKERSORGANISATIE

Anabole steroïden

van medicijn tot dopingmiddel

Door Willem Koert, wetenschappelijk medewerker Dopingautoriteit

De wetenschappelijke kennis over anabole steroïden is aan het verdwijnen. Dat is verontrustend, want het ondergrondse gebruik van anabole steroïden is uitgegroeid tot een maatschappelijk probleem. De kans dat artsen en medische wetenschappers met het fenomeen geconfronteerd worden is groot.

In de jaren dertig van de 20ste eeuw lukte het chemici om de structuur van het mannelijke geslachtshormoon testosteron op te helderen, en het hormoon te synthetiseren. Al snel daarna, in 1937, produceerde het Duitse Schering de eerste ampullen met testosteron-enantaat, een veresterde vorm van testosteron. Na een injectie met het preparaat kon de testosteronspiegel wekenlang significant verhoogd zijn. Scherings nieuwe hormoon was voornamelijk bedoeld voor mannen die geen of onvoldoende testosteron konden aanmaken. Tijdens een lezing in 1938 vertelde de Britse endocrinoloog George Foss bijvoorbeeld over zijn experimenten met een man van 38. De patiënt had tijdens de eerste wereldoorlog zijn testes verloren en was sindsdien impotent. Injecties met testosteron gaven de man zijn libido terug. Bovendien veranderde het hormoon in zijn fysiek. De man werd in 12 weken 9 kilo zwaarder, en groeide uit zijn kleren. Het leeuwendeel van al die kilo's verdween weer toen het gebruik werd gestaakt. In andere experimenten, waarin Foss impotente mannen behandelde met een door hem zelf gefabriceerde zalf met testosteron, ontwikkelden die soms een fysiek 'die je zou verwachten bij een bokser'.

Deze en andere observaties, breed uitgemeten in populaire media, verleidden artsen om synthetisch testosteron ook te gebruiken voor niet-medische doeleinden. In 1950 publiceerde de Amerikaanse psychiater William Schonfeld bijvoorbeeld een artikel, waarin hij beschreef hoe hij mannelijke studenten, die gebukt gingen onder een negatief zelfbeeld omdat ze zichzelf niet atletisch en gespierd genoeg vonden, behandelde met methyltestosteron. Methyltestosteron is de oraal actieve 17-alpha-methylanaloog van testosteron, die al voor de tweede wereldoorlog op de markt is gekomen. De farmacologische behandeling werkte, scheef Schonfeld. De transformatie van hun lichaam gaf de studenten meer zelfvertrouwe

Gewichtheffers en bodybuilders

In de jaren vijftig beginnen sporters te experimenteren met testosteron. In de Westerse wereld zijn dat vooral bodybuilders, in Oostbloklanden gewichtheffers. Een hoge vlucht nam het gebruik echter niet, maar de doses die in de sport gemeengoed waren lagen al boven de medische doseringen. De doseringen die fitte atleten nodig hadden om effect te sorteren, bleken hoger te zijn dan de medische doseringen, en gingen vaak gepaard met bijwerkingen zoals prostaatvergroting, stemmingswisselingen en gynaecomaste. Sommige Russische gewichtheffers konden als gevolg van hun gehypertrofieerde prostaat tijdens wedstrijdevenementen bijvoorbeeld pas urineren nadat ze een katheter hadden ingebracht, achterhaalde de Amerikaanse sportarts John Ziegler.

In de farmacie waren de bijwerkingen van testosteron op dat moment al bekend. Exogeen testosteron heeft naast zijn gewenste en positieve effecten - zoals een toename van de spiermassa, spierkracht, en het aantal rode bloedcellen - ook ongewenste en negatieve effecten, zoals agressie, prostaathypertrofie, hirsutisme, alopecia en onderdrukking van de endogene afgifte van testosteron. Daarom werkten bedrijven en onderzoeksinstituten aan analogen van testosteron die nog wel de gewenste (anabole) effecten van testosteron hebben, maar niet de (androgene) ongewenste nevenwerkingen. In de jaren zestig van de vorige eeuw verschenen een groot aantal van deze anabole steroïden op de markt.

Eén van de belangrijkste anabole steroïden is methandrostenolon, de 17-alpha-methyl-analoog van dehydrotestosteron. Methandrostenolon was een oraal anabool steroïd, dat in 1960 door het Amerikaanse CIBA in de markt werd gezet. De sporthistoricus John Fair achterhaalde dat CIBA methandrostenolon onder de aandacht bracht van de hierboven al genoemde John Ziegler, die gewichtheffers en bodybuilders begeleidde. Ziegler gaf samples aan zijn pupillen, die ontdekten dat een dagelijkse inname van 15-25 milligram per dag hun fysiek en kracht opmerkelijk verbeterde. Methandrostenolon had minder bijwerkingen dan methyltestosteron, maar had tegelijkertijd een sterker effect op de spiergroei.

Het gebruik van methandrostenolon verbreidde zich binnen enkele jaren over alle krachthonken van de Verenigde Staten. Sporters hoorden over het nieuwe middel, en vroegen vervolgens hun arts om ze het product voor te laten schrijven. Hetzelfde gebeurde met al die andere anabole steroïden die in de jaren zestig op de markt verschenen, zoals stanozolol, methenolon, oxymetholon en nandrolon.

Bijwerkingen

Aan het einde van de jaren zestig betreurde Ziegler dat hij anabole steroïden in de bodybuilding en het gewichtheffen had geïntroduceerd, en keerde hij de sport de rug toe. Veel sporters die hij begeleidde verhoogden op eigen initiatief de doseringen, merkte hij. Daarnaast adviseerde Ziegler aanvankelijk om slechts enkele maanden de anabole steroïde te slikken, en daarna het gebruik enkele maanden te staken. Veel gebruikers lapten ook die aanbeveling aan hun laars.

Voor die eigengereidheid betaalde een aantal atleten een hoge prijs. Ziegler zag anabolengebruikers met pruritus en geelzucht, de klassieke symptomen van leverbeschadiging, en gebruikers die alsnog te maken kregen met de net zo klassieke androgene nevenwerkingen van testosteron. Als klap op de vuurpijl begonnen er verhalen te circuleren over opmerkelijk veel anabolengebruikers die getroffen werden door een hartinfarct of onvruchtbaar werden.

In de reguliere sport heeft de invoering van steeds gevoeligere dopingtests voor testosteron en anabole steroïden sinds 1976 wellicht verhinderd dat het gebruik van anabole steroïden uitgroeide tot een maatschappelijk gezondheidsprobleem. In de bodybuilding, waar dopingcontroles niet plaatsvinden, liep het anders. Dat komt in de eerste plaats door de opkomst van de fitnesscultuur sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw. Volgens cijfers van het Mulier Instituut uit 2019 doet 1 op 5 Nederlanders wekelijks aan een vorm van fitness. In het kielzog van deze groei is ook het aantal bodybuilders toegenomen. De Dopingautoriteit schat op basis van diverse studies dat alleen al in Nederland tot enkele tienduizenden bodybuilders anabolica en verwante vormen van doping gebruiken.

Designersteroïden

Sinds de introductie van de anabolen in de sport is het gebruik van deze middelen voortdurend verder geëscaleerd. Tegelijkertijd bestaat de vrees dat het gebruik van anabole steroïden zich verspreidt naar andere groepen dan de doorgewinterde bezoekers van sportscholen en krachthonken. Malafide supplementenbedrijven spelen daarbij een rol van betekenis. Een aantal bedrijven buiten de Europese Unie is in de onderzoeksliteratuur uit de jaren vijftig en zestig gaan speuren naar anabole steroïden die destijds nooit op de markt zijn gekomen, maar volgens dierstudies wel interessante anabole effecten hebben. Zonder dat hun veiligheid is onderzocht, en zonder dat er humane studies zijn uitgevoerd, verschijnen deze middelen, vermomd als supplement, in de schappen van webwinkels.

Bij de gebruikers van deze 'designersteroïden' zitten vooral jonge bodybuilders en fitnessfanaten die zich nog niet op de zwarte markt voor 'echte' dopingmiddelen durven te begeven, vermoeden sleutelfiguren. Methyldiazirinol, de 3,3-azo-analoog van 17-alpha-gemethyleerd dihydrotestosteron, is zo'n designersteroïde. In de medische literatuur zijn inmiddels tientallen gevallen gepubliceerd over gebruikers van deze designersteroïden die in de problemen zijn gekomen. Meestal betreft het leverschade.

Paradox

Ondertussen hebben anabole steroïden nauwelijks medische toepassingen meer, en hebben legitieme bedrijven ze grotendeels uit productie genomen. Hun bijwerkingen staan niet in hun verhouding tot hun therapeutische werking. De productie van anabole steroïden vindt nu voornamelijk plaats in ondergrondse werkplaatsen, en het gros van de kennis over deze middelen is geconcentreerd in het anabolenmilieu zelf. Dat is het paradoxale van de huidige situatie. Terwijl het gebruik van anabole steroïden explosief toeneemt, vermindert bij beroepsgroepen als artsen, apothekers en farmacologen de kennis over deze fascinerende, maar ook zo gevaarlijke middelen.

Genetische doping

Door Prof. dr. Hidde J. Haisma,
Hoogleraar Farmaceutische Genmodulatie, Rijksuniversiteit Groningen

Met de bekendmaking van het complete menselijke genoom, bestaande uit ongeveer 25.000 verschillende genen, ontstaan nieuwe mogelijkheden voor diagnose en behandeling van een grote verscheidenheid aan ziekten. Gentherapie is een veelbelovende nieuwe tak van reguliere- en sportgeneeskunde. Ook het voorspellen van het risico voor het ontwikkelen van sportblessures op basis van het genoom behoort tot de mogelijkheden. Daarnaast kunnen genetische gegevens worden gebruikt voor het voorspellen van sportprestaties. Er zijn al meer dan 200 genen bekend die bij topsporters net iets anders zijn dan bij gewone mensen. Sommige van die varianten verbeteren het uithoudingsvermogen, andere lijken een betere prestatie op bijvoorbeeld de sprint te geven. Zo is er het eiwit α-actinine 3, dat alleen voorkomt in specifieke spiervezels die nodig zijn voor korte en krachtige actie, zoals sprinten (de type IIA en IIX vezels). Het eiwit verankert bepaalde samentrekkende elementen in een spiervezel aan elkaar. Een mutatie in het gen voor α-actinine 3 (ACTN3) waarbij slechts één aminozuur is verwijderd, geeft een inactief eiwit. Ongeveer een derde van de mensen heeft deze mutatie, maar bij Olympische sprinters wordt deze mutatie nooit gevonden. Lange afstandslopers hebben de mutatie weer wel. Een ander eiwit, Angiotensin Converting Enzyme (ACE), is belangrijk voor het handhaven van een goede bloeddruk. Er zijn twee varianten van het gen voor dit enzym: een korte en een lange versie. Het blijkt dat onder sprinters vrijwel geen lange versies van het ACE-gen worden gevonden, terwijl dit er bij 25 procent van de langeafstandslopers en gewone mensen wel is.

Niet alleen sportprestaties kunnen afhangen van onze genetische achtergrond, ook bij de gevoeligheid voor sportblessures speelt aanleg een rol. COL5A1 (α-1 type V collageen) is belangrijk bij de opbouw van collageenvezels. Deze vezels beïnvloeden de stevigheid van onze huid, zoals we uit reclames weten. Ze zijn ook belangrijk voor de stevigheid van pezen die de spieren aan het skelet verbinden. Het gen voor COL5A1 kent genetische variaties. Zo leidt een bepaalde mutatie in het gen tot het Ehlers-Danlos syndroom: instabiele gewrichten en huidaandoeningen. Bij gezonde mensen kennen we twee varianten in het COL5A1-gen die voorspellend kunnen zijn voor iemands aanleg voor peesblessures.

Op basis van de genetische informatie kunnen nieuwe therapieën worden ontwikkeld, waaronder gentherapie. Voor sporters is gentherapie interessant, aangezien het onder andere de behandeling van sportblessures kan verbeteren. Het gaat hierbij met name om het versnelt herstel van pees- en kraakbeenletsels. Dit werpt de vraag op of deze technieken misbruikt zouden kunnen worden op het gebied van topsport. Zowel het World Anti-Doping Agency (WADA) als het International Olympic Committee (IOC) hebben hun bezorgdheid geuit over deze mogelijkheid. Als gevolg hiervan is de methode van genetische doping opgenomen in de lijst met verboden klassen van stoffen en verboden methoden. Genetische doping wordt gedefinieerd als "het niet-therapeutisch gebruik van genen, genetische bouwstenen en/of cellen die de mogelijkheid hebben de sportprestaties te verbeteren".
Veel genen zijn direct beschikbaar en worden geëvalueerd in gentherapie-strategieën bij dieren en patiënten. Sommige hiervan kunnen worden gebruikt om de genezing van sportblessures te verbeteren, terwijl anderen een effect kunnen hebben op de atletische prestaties. Het gen voor erytropoëtine zou kunnen worden ingespoten in bijvoorbeeld een spier. De spiercellen kunnen daarna erytropoëtine gaan maken, wat leidt tot een grotere productie van rode bloedcellen en dus tot meer zuurstoftransport door het bloed. Andere voorbeelden zijn het inbrengen van genen voor het verbeteren van de doorbloeding, zoals de vascular endothelial growth factor (VEGF). Dat is een hormoon dat extra bloedvaten doet groeien en overigens ook geactiveerd wordt tijdens de groei van sommige tumoren. Spieren zouden versterkt kunnen worden met extra genen voor de Insulinegelijkende groeifactor (IGF-1) en het uithoudingsvermogen kan worden vergroot met het gen voor het enzym PEPCK-C. Het niet-therapeutisch en ongecontroleerde gebruik van gentherapie door sporters kan leiden tot ernstige gezondheidsschade. Zo zal een overmatige erytropoëtine productie kunnen leiden tot een hersen-

of hartinfarct. Overproductie van groeifactoren zoals IGF, kan leiden tot tumorgroei.

Eerdere ervaringen hebben geleerd dat geneesmiddelen die zich nog in de experimentele onderzoeksfase bevinden hun weg kunnen vinden naar de atletische wereld. De sportwereld zal dan worden geconfronteerd met de verschijnselen van genetische doping om de atletische prestaties te verbeteren. De huidige detectiemethoden zijn onvoldoende om genetische doping te detecteren, omdat ze beperkt zijn tot de detectie van vreemde medicijnen of eiwitten en niet in staat zijn om kleine veranderingen in de natuurlijke menselijke eiwitniveaus te meten.

Nieuwe detectiemethoden op basis van sequencing, genexpressie-arrays of proteomics in combinatie met een duidelijk onderwijsprogramma over de bijbehorende risico's lijkt de meest veelbelovende preventieve methode te zijn om de mogelijke toepassing van genetische doping tegen te gaan. Een test, gebaseerd op Next Generation Sequencing is momenteel in ontwikkeling en lijkt veelbelovend.

Referenties:

Haisma HJ, de Hon O. Gene doping. Int J Sports Med. 2006; 27(4):257-66.

van der Gronde T, de Hon O, Haisma HJ, Pieters T. Gene doping: an overview and current implications for athletes. Br J Sports Med. 2013

Sluit je aan bij het leukste team apotheekprofessionals van Nederland en maak de reis van je dromen!

BESTE WERKGEVER 2018-2019
GEKOZEN DOOR WERKNEMERS

PharmaLead zoekt startende apothekers die net klaar zijn met hun studie en ook nog wat van de wereld willen zien. Wij bieden jou de mogelijkheid om 9 maanden bij ons te komen werken, waarna je 3 maanden betaald kan gaan reizen.
Je ontvangt die drie maanden gewoon salaris en wij betalen je vliegticket*!
Na terugkomst van je reis kan je weer aan de slag als apotheker. Geef je carrière een vliegende start en maak de reis van je leven!

*Voor je vliegticket ontvang je van ons een vergoeding van 1000,- euro.

Join us!
Solliciteer op de vacature Reislustige Startende Apotheker.
Wil je eerst meer weten? Neem dan gerust contact met ons op!
info@pharmalead.nl

PharmaLead
het zorgbedrijf dat je ziet

Dag van de Farmaceutische industrie

door Fleur van Gelder
5e jaars student in Groningen

Op zaterdag 2 februari werd de wekker vroeg gezet, de Dag van de Farmaceutische Industrie in samenwerking met de Vereniging van Nederlands-Industrie Apothekers (NIA) werd georganiseerd in het David de Wiedgebouw in Utrecht. Na een plenaire lezing waar de verschillende takken binnen de industrie werden toegelicht, stond er een complete lunch klaar. De lunch smaakte erg goed! Het broodje grilworst en een koud glas karnemelk gingen er goed in en ik was klaar voor mijn eerste workshop: regulatory affairs. De workshop was erg leuk en interactief! De verschillende functies die een apotheker kan invullen binnen het bedrijf werden uitgelegd en ook bespraken we een korte casus. Hierbij ging het om de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel, met de vraag of het een biological was of niet. Super interessant en het gaf een goed beeld van deze industrie apotheker. De volgende workshop die ik bezocht was product specialist,

oftewel sales. Joris Reijneker vertelde enthousiast over zijn nieuwe baan waar hij voornamelijk rond rijdt voor artsenbezoeken om zijn geneesmiddel te laten voorschrijven. Iets wat misschien niet erg aantrekkelijk klinkt als je net bent afgestudeerd, werd enthousiast verteld waardoor een groot gedeelte van de zaal aan het einde van de workshop ook deze baan in overweging zou nemen. Na het verorberen van een heerlijke donut (Het waren er zo veel!), was ik toe aan mijn laatste workshop. Emilie van Brummelen vertelde over haar baan bij het Centre for Human Drug Research (CHDR), waar ze voornamelijk bezig zijn met klinische studies en het ontwikkelen van medicatie. Bij iedere workshop werden door de studenten volop vragen gesteld, wat het heel interactief en leuk maakte! Op de borrel was het tijd om te netwerken en werd het 117e kandidaat-bestuur onthuld! Al met al een geslaagde dag, heel erg bedankt TOP-commissie!

Masterproject in Turijn, Italië

Door Leanne Ambrosio
5e Jaars student in Groningen

Turijn, ooit kortstondig de hoofdstad van Italië, gelegen in een gebied geroemd om haar wijn en chocolade, de stad waar er een circuit op het dak van een fabriek normaal is én de plek wat afgelopen maanden mijn thuis is geweest. Voor mijn masterproject ben ik afgelopen zomer, direct na mijn laatste stagedag, naar Turijn gevlogen. Hier aangekomen in een lange broek en met een veel te volle en zware backpack, brak het zweet mij meteen uit onder de Italiaanse zon.

Mijn project doe ik bij het 'Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche – Patologia Generale' van de universiteit. De eerste maand heb ik vooral kennis gemaakt met de werkwijze hier (rustig, koffietje hier, broodje daar) en de stad. De leegte van de stad gedurende de zomer vond ik het meest opvallend. Veel mensen verruilen Turijn voor huizen aan de kust of in de bergen (althans, dit heb ik mij laten vertellen), wat de stad soms bijna spookachtig leeg maakt. Toen ik in september terugkeerde na mijn vakantie, leerde ik dan ook een hele andere kant van de stad kennen: vanaf een uur of vier zitten overal mensen op straat en in de parken, te genieten van de zon, een aperitivo en van muziek wat echt op iedere straathoek wordt gemaakt. Die maand begon mijn 'eigen' onderzoek ook.

Mijn onderzoek focust zich op redox adaptie in cisplatine resistente kankercellen (in mijn geval blaas- en huidkankercellen). Het is bekend dat in een aantal gevallen kankercellen resistent zijn voor een behandeling met cisplatine (en/of soortgelijk werkende medicijnen) vanwege de up-regulatie van het glutathione (GSH) antioxidant systeem. Hierdoor worden ze minder gevoelig (dan wel ongevoelig) voor de oxidatieve stress die door cisplatine wordt geïnduceerd. De antioxidant respons wordt hoofdzakelijk gereguleerd door de transcriptie factor Nrf2, en dit maakt Nrf2 dan ook een interessant target om resistentie tegen te gaan. Op dit moment probeer ik de expressie van Nrf2 tegen te gaan door anti-Nrf2-siRNA met behulp van nanodeeltjes in de cellen te krijgen. In het begin werkte ik met vier verschillende deeltjes, en omdat er nog zo weinig bekend was over deze deeltjes heb ik eerst allerlei testen gedaan om de toxiciteit te bepalen. Uiteindelijk hebben we gekozen om een van de deeltjes als carrier te gebruiken voor het siRNA en te kijken of er ook echt biologisch effect waarneembaar is. En dat is er! Het lijkt allemaal erg veelbelovend en komende weken zal ik nog een paar (voor mij) nieuwe experimenten starten in de hoop bevestiging te krijgen van de eerder verkregen resultaten.

Helaas heb ik niet meer dan een paar weken. Over precies vier weken op het moment van schrijven ga ik weer terug naar Nederland, en dat terwijl ik eigenlijk nog zoveel moet doen en bekijken! Zo wil ik nog een keer skiën (Turijn is omringd met bergen waar in 2006 nog de Winterspelen zijn georganiseerd), moet ik nog in een tram dineren terwijl deze je door de stad rijdt en zou ik nog graag een opvoering willen zien in het grote theater midden in de stad. Eigenlijk moet ik ook nog ondergronds Turijn bezoeken, naar een wedstrijd van Juventus en goed Italiaans leren spreken. Genoeg te doen dus. Gelukkig heb ik nog een aantal weken, al is de tijd voorbijgevlogen. Al met al zeker een hele bijzondere periode, waarin ik veel mensen heb leren kennen en waarin ik eigenlijk elke dag wel iets nieuws zag. Turijn is zeker een aanrader: de taal, het eten en drinken en bovenal vanwege het weer. Ik had het voor geen goud willen missen, al krijg ik toch ook wel weer trek in een kroket, een goede boterham met hagelslag en gekookte aardappelen.

SEP in Nagoya, Japan

Door Floor de Jong
4e Jaars student in Leiden

Met een koffer die veel te vol zat en na de laatste dingen gekocht te hebben op het vliegveld die op de paklijst stonden begon ik aan mijn Student Exchange Program (SEP) in Nagoya, Japan! De spanning was aanwezig aangezien dit de eerste keer was dat ik alleen weg ging en dan gelijk voor het eerst naar Japan. Met een reistijd van 17 uur en een overstap die 5 uur duurde, was de vlucht niet bepaald een pretje te noemen. Over de hygiëne van het vliegtuig had ik ook mijn twijfels, want toen ik het vliegtuig uitstapte had ik een onverklaarbare rode uitslag op mijn benen.
Van tevoren had ik me ingelezen over het land en de cultuur om de onvermijdelijke cultuurshock te verminderen. Alleen hoe goed ik me ook had voorbereid, één ding waar ik me nooit op had kunnen voorbereiden was de enorme hitte en luchtvochtigheid die ik voelde toen ik het vliegtuig uitstapte. Voor acclimatiseren was alleen geen tijd, want ik moest meteen door naar het hostel en me snel omkleden voor het welkomstfeest. Hier zou ik voor het eerst alle andere uitwisselingsstudenten ontmoeten en de lokale stafleden die ons voor twee weken zouden bijstaan. Er waren vier andere uitwisselingstudenten aanwezig die uit Polen, Zuid-Korea, Taiwan en de Verenigde Staten kwamen. Een goede eerste indruk was alleen lastig, want na 36 uur niet geslapen te hebben was ik niet zo spraakzaam. Toen mensen mij eenmaal beter leerden kennen, zeiden ze tegen me dat

mijn eerste indruk totaal niet representatief was voor wie ik eigenlijk ben. Na het welkomstfeest overleefd te hebben en een goede nachtrust kon ik toch beginnen aan het SEP.
Het officiële programma bestond uit een kijkje nemen naar het gezondheidssysteem in Japan. Hiervoor bezochten we een (ziekenhuis) apotheek, een fabriek van Pfizer, de universiteit en kregen we een workshop van Shiseido en JICA, een internationale vrijwilligersorganisatie. Als bio-farmaceut klinkt dit programma niet heel interessant, maar het was alsnog heel interessant om te leren hoe het te werk gaat in een Japanse openbare apotheek en dit vervolgens te vergelijken met andere landen. Eén van de dingen die ik toch geleerd heb is dat het gezondheidssysteem in

van de beste restaurants. Nagoya is eigenlijk een saaie stad om twee weken te verblijven, maar de stafleden en de andere uitwisselingstudenten maakten mijn tijd daar leuk. Overdag deden we altijd wat leuks en 's avonds gingen we heerlijk uit eten en gingen we bijvoorbeeld poolen, naar de karaokebar of een afterparty houden in het hostel. Dat er altijd lokale mensen met ons meegingen was ook handig in een ander opzicht. De enige studenten die geen woord Japans spraken en er ook niet uitzagen als Japanner, waren namelijk Roch (de student uit Polen) en ik. Wij waren eigenlijk de enige gaijin uit de hele groep, iets waar we elke dag weer achter kwamen. Wanneer dan ook iemand in het Japans een vraag aan me stelde in een winkel of restaurant keek ik als eerst naar een van de stafleden.

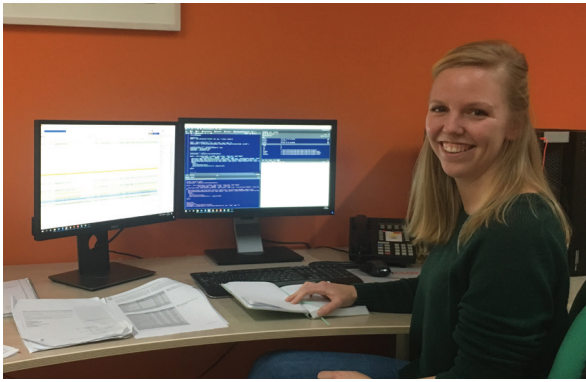
Nederland misschien niet perfect is, maar wel beter dan in Japan en de andere landen waar de uitwisselingsstudenten vandaan kwamen.

Het educatieve deel was heel interessant, maar er waren ook genoeg mogelijkheden om meer over de cultuur te leren. Zo hebben we verschillende kastelen bezocht, zijn we naar het Toyata-museum geweest en hebben we een park bezocht die in het teken stond van de traditionele cultuur. Het educatieve deel was heel interessant, maar wat het me het beste bijstaat is toch het land Japan, de cultuur en de mensen die ik heb ontmoet. De SEP-stafleden gingen niet alleen mee naar de officiële activiteiten, ook op de vrije dagen stonden er altijd een paar stafleden klaar om ons te vergezellen. Zij hielpen ons bijvoorbeeld met het bestellen van kaartjes voor musea en het uitkiezen

Mijn tijd in Japan was interessant en ik heb me geen moment verveeld. In het bijzonder wil ik de K.N.P.S.V., Ceren en Imke, de uitwisselingsstudenten en alle mensen uit Japan die betrokken waren bij de organisatie hiervoor bedanken. Mijn SEP-avontuur heeft een onuitwisbare indruk op me achtergelaten en mijn volgende tripje naar Japan is zelfs al gepland. Ik wil daarom ook iedereen aanraden om op SEP te gaan en Imke (SEO) te vragen naar de mogelijkheden!

Blog: Het leven van een PhD Student

Door Laura Bukkems
PhD student in het
Amsterdam UMC



Na zeven jaar vol plezier Farmacie in Groningen gestudeerd te hebben, was de tijd aangebroken om over mijn eerste echte baan na te gaan denken. Toen ik terugkeek op welke vakken ik in mijn studie echt interessant had gevonden en van welke periode ik het meest genoten had, kwam ik al snel uit op mijn ideale baan: een PhD doen! Ik had mijn masterscriptie bij de afdeling klinische farmacologie in het Amsterdam UMC geschreven over de farmacokinetiek (PK) van een antibioticum en heb daar toen een hele fijne tijd gehad. Dit gaf voor mij niet alleen de doorslag om het onderzoek in te willen, maar ook het vakgebied waar ik het onderzoek in deed heeft mij enorm aangegrepen. Ik ben daarom gaan kijken welke centra zich richten op het ontwikkelen van PK-modellen en ben met hun gaan praten. Vervolgens heb ik het geluk gehad dat er in het Amsterdam UMC geld vrij kwam voor een nieuwe PhD student en gezien ik nog goed contact met hen had, was al snel besloten dat ik daar kon beginnen! Het kiezen van een masterproject bij een interessante vakgroep kan later dus erg waardevol zijn. Daarom is het aan te raden wanneer je later wellicht het onderzoek in wilt, deze keuze bewust te maken. Je hoeft je zeker niet alleen te beperken tot je eigen faculteit, er zijn nog veel meer boeiende onderzoeken bij andere centra te vinden.

Momenteel ben ik ongeveer een half jaar bezig met mijn onderzoek en kan ik gelukkig zeggen dat ik nog steeds erg blij ben met mijn baan! Mijn onderzoek gaat over de farmacokinetiek en –dynamiek van stollingsfactoren die gebruikt worden bij de profylactische behandeling van patiënten met hemofilie. Het leuke is dat dit onderzoek een erg uitdagende wiskundige achtergrond basis heeft, maar tegelijkertijd dichtbij de kliniek staat en dat resultaten direct impact hebben op de behandeling van patiënten. Naast dat het voor mij erg belangrijk was om uitgedaagd te worden in mijn baan, vind ik het erg prettig dat je veel vrijheid hebt tijdens een PhD traject. Je kan zelf je dagen indelen, maar daarnaast kan je ook zelf bedenken wat je wilt onderzoeken en daar vervolgens proberen het bewijs voor te verzamelen! Een leuke bijkomstigheid is natuurlijk dat je tripjes kan maken naar het buitenland voor congressen, om data te verzamelen of een cursus te volgen. Zo ben ik net terug uit Praag en mag ik waarschijnlijk deze zomer naar Melbourne afreizen. Een groot voordeel vind ik ook dat je met andere jonge mensen samenwerkt die ook bezig zijn hun PhD te halen.v Het is dan ook erg gezellig in ons kantoor en is er altijd ruimte voor grapjes en onzinverhalen. Natuurlijk is elke PhD totaal verschillend, dus het is belangrijk om een onderwerp te vinden dat bij je past en waar je enthousiast van wordt. Je hebt namelijk wel doorzettingsvermogen, natuurlijke interesse in het onderwerp en nieuwsgierigheid nodig

om je PhD zo goed mogelijk te laten verlopen. Daarnaast is het ook belangrijk dat de sfeer van de onderzoeksgroep bij je past. Gezien je veel tijd besteedt op je werk, kan het maar beter ook gezellig zijn!
Ik hoop dat jullie net als ik ook uiteindelijk een interessante, leuke baan vinden! Maar voor nu, geniet van het moois dat het studentenleven te bieden heeft!

Mijn week

Maandag	Terugvlucht vanuit Praag, waar ik was voor een congres
Dinsdag	Research bespreking Analyses uitvoeren
Woensdag	Overleg met mijn begeleider Analyses uitvoeren
Donderdag	Schrijven artikel
Vrijdag	Naar Nijmegen voor een initiation visit om een prospectieve studie die gaat lopen, toe te lichten.

HEEL FOLIA BAKT!

Karamelplaatkoek

Ingrediënten:

Bodem
1/2 kopje bloem
1/2 kopje zelfrijzend bakmeel
1 kopje kokos
1/2 kopje lichtbruine basterdsuiker
100 gram boter

Vulling
30 gram boter
2 eetlepels stroop
blik gecondenseerde melk (400 g)

Toplaag
125 gram gehakte bittere chocolade
30 gram boter

1. Verwarm de oven voor op 180 °C en bedek de bodem en randen van een ondiep bakblik van 28 x 18 cm met bakpapier.
2. Zeef de bloem en meel in een kom en voeg de kokos toe.
3. Doe boter en suiker in een pannetje en roer op gematigd hoog vuur tot de boter gesmolten is en de suiker is opgelost.
4. Voeg het botersuikermengsel bij de bloem, meel en kokos en meng alles goed.
5. Druk het deeg met de achterkant van een lepel uit over de bodem van het bakblik.
6. Bak de bodem gedurende 10 minuten en laat de bodem vervolgens afkoelen.
7. Maak de vulling door de boter, stroop en gecondenseerde melk in een pannetje, al roerend op laag vuur aan de kook te brengen totdat het mengsel lichtbruin is.
8. Giet de vulling op de bodem en bak voor 20 minuten in de oven.
9. Laat de vulling vervolgens helemaal afkoelen.
10. Maak de toplaag door de chocolade en boter in een vuurvaste schaal au bain marie te laten smelten totdat er een glad mengsel is ontstaan.
11. Laat het chocolade mengsel iets afkoelen en giet deze over de vulling.
12. Laat de plaatkoek overnacht in de koelkast staan.
13. Haal de koek m.b.v. het bakpapier uit het blik en snijd het in vierkantjes of repen.

Colofon

Redactie Folia Pharmaceutica
2018-2019 "FORZA"

Clara Mayunga	Voorzitter
Kaatje Knol	Secretaris
Fons Poon	Penningmeester
Julian Voet	Redacteur I
Nicole Wiersema	Redacteur II
Mayon Jousma	Redacteur III

Deze Folia Pharmaceutica 'Anabolen & Proteïnes´ is gepubliceerd op 21 maart 2019

Dankwoord
Onze dank gaat uit naar iedereen die heeft meegewerkt aan de totstandkoming van deze Folia Pharmaceutica. In het bijzonder de auteurs van alle bijdragen en het 116e bestuur der K.N.P.S.V.

Kopij
Redactie Folia Pharmaceutica
t.a.v. Kaatje Knol,
folia@knpsv.nl

Advertenties

KNMP	p.21
Pharmalead	p.26

Realisatie
Deze Folia Pharmaceutica is gepubliceerd met Flippingbook Professional.
Lettertypen: Minion Pro, Trajan Pro, Garamond, Bernard MT Condense, Monotype Corsiva
Software: Adobe InDesign CC 2017

Copyright
Copyright 2018-2019 - Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar worden gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of welke andere dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Commissie ter Redactie van de Folia Pharmaceutica 2018-2019 "FORZA".

Drukker
Deze Folia Pharmaceutica is gedrukt door drukkerij Drukzo in Rotterdam.