

DE VNCI BESTAAT DIT JAAR 100 JAAR. CHEMIE MAGAZINE VIERT DIT MET EEN SERIE ARTIKELLEN OVER CHEMISCHE INNOVATIES DIE DE AFGELOPEN 100 JAAR GROTE MAATSCHAPPELIJKE IMPACT HADDEN.

ANTICONCEPTIEPIL

KUNSTMEST

SYNTHETISCHE VEZELS

VOEDINGSADDITIEVEN

PENICILLINE

VERF EN COATINGS

PLASTIC

GEWASBESCHERMING

20^e eeuw

GENEESMIDDELEN

DESINFECTIE

[volgorde is willekeurig]

MEDICIJNINNOVATIES MAAKTEN AFGELOPEN EEUW TALLOZE LEVENS BETER

'CARDIOVASCULAIRE GENEESMIDDELEN ZIJN SUCCES-VERHAAL GEWORDEN'

De apotheek staat bol van chemie. Grote geneesmiddelinnovaties van de afgelopen eeuw hebben gezorgd voor een langer en beter leven. Alom gaan medicijnen de strijd aan met lifestyle- en levensbedreigende ziekten. Zoals bij Tweede Kamerlid en voormalig presentatrice Léonie Sazias, die darmkanker had en een chemokuur kreeg.

Tekst: Marloes Hooimeijer

Zonder overdrijving kan worden gesteld dat geneesmiddelen de maatschappij ingrijpend hebben veranderd", stelt Ed Moret, secretaris van de Federatie voor Innovatief Geneesmiddelenonderzoek Nederland en universitair hoofddocent farmaceutische wetenschappen in Utrecht. Legio grote medicijnvoorbraken waren goed voor allerlei Nobelprijzen en, bovenal, levensreddend. De ontdekking van de antibiotica penicilline (1941) en streptomycine (1950, tegen tuberculose) is natuurlijk een bekend voorbeeld. Moret: "Ook cardiovasculaire geneesmiddelen als cholesterol- en bloeddrukverlagers – statines en bètablokkers – zijn afgelopen eeuw een succesverhaal geworden. Daardoor worden we steeds ouder." Maar de maatschappelijke invloed gaat volgens Moret verder dan alleen levensverwachting en gezondheid. "Vroeger zaten mensen met psychiatrische problemen in een gekkenhuis. Dat hele woord bestaat niet eens

meer. Patiënten zijn ambulante geworden: ze krijgen medicatie en lopen in de maatschappij rond. Dat is een enorm verschil." Een belangrijke doorbraak in de psychiatrie was de introductie van het antipsychoticum chloorpromazine in 1952.

Magic bullet

Honderd jaar geleden was het Paul Ehrlich die volgens Moret de basis legde van chemische geneesmiddelen. Ofwel van chemotherapie, een term die nu vooral gebruikt wordt voor behandeling van kanker, maar feitelijk een benaming is voor alle soorten behandelingen met chemische middelen. Ehrlich ontwikkelde het eerste chemische geneesmiddel, tegen de geslachtsziekte syfilis. Om op dat punt te komen testte hij een lange reeks arseenverbindingen op proefdieren, het 606^e molecuul dat hij testte voldeed aan zijn eisen en kwam in 1910 als Salvarsan op de markt. "Syfilis was een 'koninklijke' ziekte. Belangrijke mensen hadden er last van, dus Ehrlichs ontdekking had

gewicht", aldus Moret. "Salvarsan was de eerste *magic bullet*: een veilig middel dat alleen schadelijke micro-organismen – in dit geval een parasiet – en geen andere, gezonde cellen in het lichaam doodmaakt. Het medicijn kwam voort uit zijn studie naar het aankleuren van weefsel om specifieke bacteriën op te sporen. Zijn gedachte: als er blijkbaar receptoren op die bacteriën zitten die de kleurstof opvangen, kun je die kleurstof ook van een bacteriedodende stof voorzien." Zo systematisch als Ehrlich te werk ging in zijn zoektocht naar de beste arseenverbinding, zo toevallig werden jaren later medicijnen tegen kanker en depressie ontdekt. "Tijdens de Tweede Wereldoorlog kwamen de twee beroemde farmacologen Louis Goodman en Alfred Gilman erachter dat stikstofmoterddgas, bestemd voor chemische oorlogsvoering, niet alleen blaren op het lichaam maakte, maar daadwerkelijk in de huid werd opgenomen en er in het bloed voor zorgde

WE GEVEN IN NEDERLAND AL JAREN ROND DE 5 MILJARD EURO UIT AAN GENEESMIDDELEN



LÉONIE SAZIAS: 'Het lichaam is een fantastische chemiefabriek, waar we goed voor moeten zorgen'

FOTO: WIEBE KESTRA

TARGETED THERAPY BIJ KANKER

Hoewel 'chemische oorlogsvoering' met een combinatie van chemotherapeutica vaak nog steeds eerste keus is in de behandeling van kanker, is voor een klein deel van de patiënten ook *targeted therapy* mogelijk. Dit kan met *small molecules*, medicijnen die als *magic bullets* van binnenuit de kankercel de signalen remmen die nodig zijn voor groei, deling en overleving. Imatinib was in 2000 de eerste *magic bullet* bij kanker die op de markt kwam, voor zeldzame vormen van maagdarmkanker en leukemie. Het kan tegenwoordig ook met *monoklonale antilichamen*, eiwitten die het eigen afweersysteem helpen zich tegen de kankercellen te wapenen (immunotherapie).

HET MEEST GEBRUIKTE GENEESMIDDEL IS DE ONTSTEKINGSREMMER/PIJNSTILLER DICLOFENAC, 1,2 MILJOEN GEBRUIKERS IN 2016



FOTO: WELCOME IMAGES

Paul Ehrlich ontwikkelde het eerste chemische geneesmiddel, tegen syfilis.

dat witte bloedlichaampjes niet meer konden delen. Het werd het eerste chemotherapeutikum voor kanker, ingezet bij leukemie." Een doorbraak voor depressie waren de MAO-remmers, na de Tweede Wereldoorlog bij toeval ontdekt toen tuberculosepatiënten die werden behandeld met de stoffen isoniazide en iproniazide ook veel vrolijker bleken. "Dit leidde tot het besef dat geneesmiddelen veel meer kunnen dan cellen doden en luide in de farmacologie de eeuw van de scheikunde in. Chemici gingen proberen via totaalsynthese natuurlijke stoffen te maken", zegt Moret. 'Krachtproeven' waar volgens hem vooral organisch chemicus en Nobelprijswinnaar (1965) Robert Burns Woodward erg goed in was. Hij synthetiseerde allerlei medisch relevante stoffen, waaronder kinine (gebruikt tegen malaria), cortisone (gebruikt tegen reumatoïde artritis), cholesterol (bouwstof voor lichaamscellen en hormonen) en begin jaren zeventig ook vitamine B12 (van belang voor bloed en zenuwstelsel).

Moleculair

"Tot vandaag de dag bepalend in geneesmiddelontwikkeling is moleculaire geneeskunde", stelt Moret. Begrip van de rol van moleculen en cellulaire processen bij ontstaan, progressie en behandeling van ziektes vormt daarin de kern. Grondlegger van *molecular medicine* eind jaren veertig was Linus Pauling, winnaar van de Nobelprijs voor Scheikunde in 1954. Aan het einde van de Tweede Wereldoorlog stelde hij een moleculaire theorie op over sikkelcelanemie (erfelijke vorm van chronische bloedarmoede). Hij veronderstelde

dat een abnormale structuur van het hemoglobinemolecuul ten grondslag lag aan deze ziekte. In 1949 toonde hij aan dat dit inderdaad het geval was. Pauling speelde ook een rol bij de ontrafeling van het DNA-molecuul en eiwitwerking daarin, die uiteindelijk in 1953 met het 'dubbelhelixmodel' van de latere Nobelprijswinnaars James Watson en Francis Crick werd voltooid. Kennis die van grote betekenis zou blijken voor de moleculaire geneeskunde. Het leidde tot de ontwikkeling van antimetaboliëten, stoffen die lijken op metaboliëten, die een rol spelen bij verdubbeling van DNA. Antimetaboliëten remmen de groei van foute cellen doordat ze de celstofwisseling verstoren. Gertrude Elion and George Hitchings wisten dit



De farmacologen Goodman en Gilman ontdekten dat stikstofmosterdgas, bestemd voor chemische oorlogsvoering, ook ingezet kon worden tegen leukemie.

MEDE DANKZIJ MEDICIJNEN BLIJFT DE LEVENSV ERWACHTING IN NEDERLAND STIJGEN, NAAR GEMIDDELD 86 JAAR IN 2040



ED MORET:

'Geneesmiddelen hebben de maatschappij ingrijpend veranderd'

principe, het ontwikkelen van 'namaakmoleculen' die ingrijpen op DNA, succesvol in te zetten tegen virussen, tumoren, bacteriën et cetera. Een andere ontdekking die volgens Moret zeer bepalend is geweest voor medicijninnovatie was de focus op receptoren als medicijn doelwit door sir James Black. In 1988 kreeg hij samen met Elion en Hitchings de Nobelprijs voor Geneeskunde. Black is onder andere ontwikkelaar van de bètablokker propranolol (1964), te gebruiken bij hoge bloeddruk, hartkramp en -infarct. Ook de Belgische farmacoloog Paul Jansen richtte zich op receptoren. In 1954 synthetiseerde hij isopropamidejodide (R 79), dat zeer werkzaam bleek bij de bestrijding van maagzweren. Moret: "Door de focus op receptoren, die aan de buitenkant van de cel zitten, konden we symptomen gaan beïnvloeden die horen bij lifestyle-ziekten zoals hoge bloeddruk en maagzweer."

Chemokuur

"Het is geweldig dat chemomedicijnen tegen kanker bestaan. Ook al gooi je daarmee een atoombom in je lijf, het belang ervan zal niemand ontkennen", zegt Léonie Sazias, Tweede Kamerlid voor 50Plus (woordvoerder zorg), voormalig Veronica-omroepster en presentatrice. Ze was op campagne voor 50Plus toen februari vorig jaar bij haar darmkanker werd geconstateerd. Na de operatie was ze 'schoon', desondanks adviseerde de oncoloog haar een preventieve chemokuur. Daarmee zou de kans dat de kanker weer terugkeert met 30 procent verkleinen. Sazias: "Ik deed het vooral omdat mijn man en kinderen vonden dat ik het moest doen.

Al had ik het anders denk ik ook wel gedaan. Je neemt toch liever het zekere voor het onzekere. Als je de chemo de eventueel nog loslopende cellen in je lijf hebt laten doden, weet je in ieder geval zeker dat je er alles aan gedaan hebt." Pas tijdens de vier chemo's voelde ze zich echt ziek ('bluhhh, echt, als oud vuil op de bank', zoals ze het destijds omschreef) en nog steeds ondervindt ze de gevolgen ervan: "Ik ben heel moe, mijn energielevel laat me dikwijls in de steek." Maar ze is kankervrij en daar gaat het om. "Ik blijf onder controle en hoop dat het nooit meer terugkomt." Ze is hoopvol over de toekomst van gerichtere vormen van kankertherapie dan chemo. "Ik kan niet wachten tot nano-therapie, die meer direct op de tumor inwerkt, en immunotherapie, die het lichaam in staat stelt zichzelf tegen kankercellen te verdedigen, op de markt komen." In haar Kamerwerk pleit ze voor meer op-maat-behandeling in chemotherapie en minder protocolair werken met standaarddoseringen. Dit pleidooi is mede gebaseerd op haar eigen ervaring: "Na drie kuren werden mijn handpalmen en voetzolen helemaal donkerblauw en bleek ik een overdosis te hebben."

Blijven lachen

Het lichaam is volgens haar een 'fantastische chemiefabriek', waar we goed voor moeten zorgen. Wat haar betreft met een combinatie van reguliere medicijnen, natuurlijke middelen ('naast m'n chemo nam ik ook wiet, kurkuma en maretak') en het 'enige echte medicijn': humor. "Ik geloof erin dat je altijd moet blijven lachen."

CHEMIE VAN GENEESMIDDELEN

Geneesmiddelen hebben verschillende werkingsmechanismen. Cholesterolverlagers (statines) bijvoorbeeld remmen de werking van een eiwit dat een belangrijke rol speelt bij de cholesterolfabricage door de lever. De chemische naam van dit eiwit is HMG-CoA reductase. Als dit eiwit zijn werk niet kan doen, ontstaat er al snel een cholesteroltekort, waarna de lever LDL-cholesterol (een risicofactor voor slagaderziekte) uit het bloed gaat opnemen en het cholesterolgehalte in het bloed daalt.

Een ander voorbeeld: de ontstekingsremmer/pijnstiller diclofenac, het meest gebruikte medicijn in Nederland. Diclofenac valt onder de noemer NSAID's (niet-steroidale anti-ontstekingsmiddelen). NSAID's zijn medicijnen die door middel van remming van het cyclo-oxygenase-eiwit (COX) de vorming van prostaglandines in het lichaam remmen. Prostaglandines stimuleren de waarneming van pijn, verhogen de lichaamstemperatuur (koorts) en zorgen dat bloedvaten open gaan staan (roodheid bij een ontsteking). Vaak bestaat een pil maar voor een klein deel uit de werkzame stof. Er zijn allerlei hulpstoffen nodig om de pil te kunnen produceren en te zorgen dat die in het lichaam goed zijn werk kan doen. Denk aan granuleermiddelen die bepalen hoe snel een tablet in de maag uiteenvalt of aan een coating die ervoor zorgt dat de pil pas in de darm en niet in de maag uiteenvalt.



20^e eeuw

GENEESMIDDELEN

INNOVATIEVE GENEESMIDDELEN LEVEREN TUSSEN DE 0,6 EN 1,6 MILJARD EURO AAN ARBEIDSBATEN (MINDER VERZUIM) EN UITGESPAAARDE ZORGKOSTEN OP

DANKZIJ VERBETERDE BEHANDELING GENEZEN STEEDS MEER KINDEREN VAN KANKER: BEGIN JAREN ZEVENTIG STIERVEN JAARLIJKS NOG RUIM 200 KINDEREN AAN KANKER, IN 2016 61

TOEKOMST: PERSONALIZED MEDICINE

"In de toekomst zal de chemische route van *molecular medicine* heel belangrijk blijven. We kunnen tegen iedere target een stof maken. De bottleneck zit 'm erin: is deze target bij deze patiënt wel relevant voor de ziekte?", zegt Ed Moret. "En daar komt *personalized medicine* om de hoek kijken. Analytische chemie wordt daarin heel belangrijk. We gaan richting een moleculaire, reductionistische toekomst. Ofwel, we gaan alles meten aan mensen – metabolisme, eiwitten, bacteriën et cetera – en medicijnen meer afstemmen op hun persoonlijke kenmerken. Hoe meer geneesmiddelen, hoe beter. In plaats van dertig geneesmiddelen per jaar moeten we er drieduizend gaan toelaten. Alleen moeten die dan niet zo gruwelijk duur zijn. Ook moeten we minder eisen gaan stellen aan toelating van personalized medicines: ieder mens zijn eigen trial."

VNCI-LEDEN DRAGEN BIJ AAN MEDICIJNEN

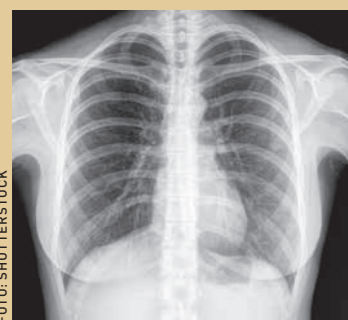


FOTO: SHUTTERSTOCK

De API's calcifediol en calcitriol zorgen bij nier- en leverfalen voor een gezond beenderstelsel.

Carbogen Amcis in Veenendaal, tot voor kort Dishman, heeft een lange historie als producent van actieve stoffen (API's) voor geneesmiddelen en vitaminepreparaten. Directeur Rob Eijkman: "We zijn een spin-off van de wolfabriek. Al in de oorlog werd ontdekt dat het wolvet uit de wolwasserij een hoog aandeel cholesterol bevatte, na de oorlog is door de wolfabrikant direct een fabriek voor het isoleren van cholesterol gebouwd. Het leek interessant voor de farmaceutische industrie om er mannelijke en vrouwelijke hormonen mee te bouwen, aangezien cholesterol het basisskelet in het lichaam vormt waaruit hormonen als testosteron en oestrogenen worden geproduceerd. Alleen verdampte die belangstelling toen in Mexico een plantje werd ontdekt waarvan de wortel al een stof bevatte die de industrie enorm op weg hielp in de hormoonsynthese. In 1969 besloot Philips Duphar de cholesterolfabriek van de wolfabriek te kopen, met als doel de cholesterolproductie als grondstof voor hun vitamine-D3-producten, voor diervoeding en vitaminepreparaten, veilig te stellen. Philips haalde toen nog provitamine D uit mosselen – niet echt een fris proces." Later verkocht Philips het bedrijf aan Solvay, en Solvay aan Dishman, waarvan Carbogen Amcis een dochtermaatschappij is. Eijkman: "De API's die we nu maken zijn allemaal gerelateerd aan vitamine D3, de belangrijkste twee zijn calcifediol en calcitriol. Het lichaam zet D3 om in calcifediol en vervolgens in calcitriol, verantwoordelijk voor de juiste balans van calcium en fosfor in je botten. Dankzij deze synthetische stoffen, toegepast in geneesmiddelen bij nier- en leverfalen, kun je het metabolisme van het lichaam omzeilen en toch zorgen voor een gezond beenderstelsel. Ons cholesterol wordt ook toegepast in liposomen, die dienen als hulpstof in geneesmiddelen (*drug carrier system*) en zorgen dat de API's op de juiste plek in het lichaam terechtkomen."



Sinaspril is een van de merken van Bayer Consumer Health.

Voor de toekomst hoopt Carbogen Amcis in Veenendaal varianten op de bestaande vitamine-D-metabolieten te produceren. "We zijn nu bezig met de ontwikkeling daarvan. Daarmee kun je de werkzaamheid verbeteren of toepassing verbreden. Calcitriol bijvoorbeeld blijkt ook een remmende werking bij tumoren te hebben, zoals teelbalkanker."

Met het op de markt brengen van aspirine in 1899 verwierf **Bayer** internationale bekendheid. In eerste instantie werd de pijnstiller als poeder in glazen flesjes verstrekt, later ook als tablet. In de jaren dertig van de vorige eeuw werd de werkzaamheid van sulfonamides bij infectieziekten als streptokokken ontdekt. Bayer bracht het in 1935 als Prontosil op de markt, op basis van de rode kleurstof sulfamidochrysoïdine. Sulfonamides waren de voorloper van het antibioticum penicilline en werden veel gebruikt op de slagvelden van de Tweede Wereldoorlog. Een lange geschiedenis in geneesmiddelen volgde voor Bayer. In 2006 kocht het branchegenoot Schering en in 2014 de consumentendivisie van MSD, waarmee het zijn positie in zelfzorggeneesmiddelen versterkte. De Bayer-divisie Consumer Health omvat onder meer merken als Aleve, Sinaspril, Rennie en Dampo. Het onderdeel Bayer Pharmaceuticals ontwikkelt, maakt en verkoopt onder andere anticonceptiva, middelen voor hart- en vaatziekten, trombo-embolieën, hoge bloeddruk, MS, hemofilie en visusverslechtering. Het

richt zich ook intensief op middelen om kanker te bestrijden. Daarin zullen *targeted therapy* en *personalized medicines* (zie kaders) steeds meer nadruk krijgen, zodat verschillen in individuele ziektekenmerken in de kankertherapie kunnen worden meegenomen. "Geen twee soorten kanker zijn hetzelfde", aldus Bayer. "Targeted therapy brengt voordelen voor patiënten, verbetering van behandeluitkomst en kwaliteit van leven." Bij Bayer in Mijdrecht vinden de marketing- en salesactiviteiten van Consumer Health en Pharmaceuticals plaats.

DSM Sinochem Pharmaceuticals (DSP) is wereldleider op het gebied van duurzaam geproduceerde antibiotica (zie *Chemie Magazine* mei). Daarnaast produceert het inmiddels ook generieke statines (cholesterolverlagers) en anti-schimmelmedicijnen. Dit jaar lanceerde het de statines Rosuvastatine en Atorvastatine en het anti-schimmelmedicijn Caspofungine tegen Candida- en Aspergillusinfecties. DSP wil in de toekomst een 'fullservice-bedrijf' worden voor generieke geneesmiddelen.

De broomhoudende organische producten die **ICL-IP Terneuzen** produceert, worden onder meer toegepast in de productie van geneesmiddelen, zoals cholesterolverlagers en medicijnen tegen epilepsie. Ook de anorganische bromide-oplossingen van ICL-IP vinden verschillende toepassingen in de farmaceutische industrie.

Chloor van **AkzoNobel** vindt toepassing in tal van industrieën, waaronder de farmaceutische industrie. Het dient als grondstof voor monochloorazijnzuur, waarmee cellulose van hout wordt omgezet in *pharma-grade* carboxymethylcellulose (CMC). CMC maakt pillen, zoals paracetamol, wateroplosbaar. De CMC verlaat vervolgens zonder veranderingen het lichaam weer; wordt er niet verteerd of afgebroken.

WIST U DAT?

De farmaceutische industrie vindt haar oorsprong in het isoleren van geneeskrachtige stoffen uit planten. Analytische chemie speelde daarin een belangrijke rol. Zo wist de Duitse apotheker Friedrich Sertürner begin negentiende eeuw morfine uit opium (sap van de papaverplant) te isoleren. Hij vernoemde het naar de Griekse god van de slaap, Morpheus. Een volgende stap in farma was het modificeren van geïsoleerde moleculen, bijvoorbeeld morfine tot heroïne (diacetylmorfine), wat toen nog als een niet-verslavend alternatief voor morfine werd gezien. Of salicylzuur (dat in de natuur voorkomt in wilgenbastextract, en al heel lang bekend staat om zijn pijnstillende werking) tot acetylsalicylzuur, beter bekend als aspirine. Het was de Duitse chemicus Felix Hoffmann die in 1898 heroïne en aspirine maakte – in dezelfde maand. Niet veel later werden ze door Bayer op de markt gebracht. De naam heroïne is ontstaan toen tijdens testen bleek dat het een 'heroïsch' gevoel gaf. Later werden geneeskrachtige stoffen ook uit organen en weefsel van dieren geïsoleerd, zoals adrenaline en cortisol. In 1923 werd Organon opgericht als dochtermaatschappij van Zwanenberg Slachterijen en Fabrieken, fabrikant van Unox-worst. Het haalde bijvoorbeeld insuline uit de alvleesklier van geslachte varkens. In 2017 stonden er 14.067 geneesmiddelen geregistreerd, waarvan 1500 'unieke' medicijnen. Een groot deel is gericht op genezing of verbetering, zoals antibiotica, chemotherapie, bloeddrukverlagers of pijnstillers. Andere dienen om diagnoses te stellen, contrastvloeistof bijvoorbeeld, of ter preventie, zoals bij middelen tegen malaria of vaccins. Vaccins hebben veel levens gered. Het laatste dodelijk slachtoffer van de pokken bijvoorbeeld viel in 1978 in Engeland, door een ongelukkige besmetting in een lab. Met de introductie van een pokkenvaccin daalde het jaarlijks aantal patiënten in de VS van circa 29.000 naar nul. Bijna ieder medicijn heeft bijwerkingen. De Softenon-affaire zorgde in de jaren zestig voor verscherping van de toelatingsregels van medicijnen toen er een verband gelegd werd tussen mismaakte baby's en het gebruik van Softenon (thalidomide) door hun zwangere moeders, onder meer tegen zwangerschapsmislukking. Thalidomide werd later weer geïntroduceerd voor de behandeling van de ziekte van Kahler, een vorm van kanker. Soms is er ook sprake van bijwerkingen die tot medicijnen leiden. Zo werd Sildenafil, de werkzame stof in Viagra, eerder onderzocht als hartmedicijn om pijn op de borst te voorkomen en bleek als bijwerking erecties te stimuleren. ■



FOTO: SHUTTERSTOCK

Bronnen: o.a. Wikipedia, Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, CBS, RIVM, www.historiek.net, www.hartwijzer.nl