

De creatie van een wondermiddel

***De Academische Boekengids* 32, april 2002, pp. 15.**

De ontwikkeling van geneesmiddelen voltrekt zich veelal in de beslotenheid van het farmaceutische bedrijfsleven. Die treedt meestal pas naar buiten wanneer de commerciële rechten in de vorm van octrooien zijn vastgelegd en de fase van het klinisch onderzoek - door onderzoekers van buiten de industrie - kan beginnen. Pas na de vertrouwelijke registratieprocedure zet de farmaceutische industrie haar complete marketingapparaat in en wordt overal bekendgemaakt dat er een nieuw middel beschikbaar is.

In toenemende mate worden ontwikkelingen op het gebied van nieuwe medicijnen al in een vroeger stadium in de publiciteit gebracht. Soms doordat de wetenschap een doorbraak meldt die de behandeling van een ziekte dichterbij brengt. Vooral beloften over het genezen van kanker vallen daarbij op. Jonge bedrijven zoeken vaak publiciteit om hun vermeende wondermiddel onder de aandacht te brengen van investeerders. In de gevallen waar bij de productie of toepassing van de medicijnen bijzondere maatschappelijke aspecten aan de orde zijn, ontstaat nu en dan een publiek debat. Zo hebben we een jarenlange discussie gehad over het gebruik van genetisch gemodificeerde dieren voor de productie van medicijnen met stier Herman als belangrijk symbool.

Bij de ontwikkeling van taxol hebben veel van deze publiciteitsgevoelige aspecten een rol gespeeld. Het is hierdoor een van de meest besproken geneesmiddelen van de twintigste eeuw geworden. De geschiedenis van dit anti-kankermiddel is onlangs beschreven in *The Story of Taxol* van Jordan Goodman en Vivien Walsh. Beide onderzoekers zijn verbonden aan het instituut voor wetenschap en technologie van de universiteit van Manchester. Taxol is een resultaat van het screeningsprogramma voor plant-extracten dat in de jaren zestig werd opgezet door het National Cancer Institute (NCI) in de Verenigde Staten. In 1962 werd gevonden dat een extract van de *Taxus brevifolia* actief was tegen een aantal muizen tumoren. Vijf jaar later werd taxol, het actieve bestanddeel in het extract, door Monroe Wall en Mansukh Wani van het Research Triangle Institute in North Carolina geïsoleerd. Dezelfde onderzoekers publiceerden in 1971 de complexe diterpeen structuur van taxol.

De wetenschappelijke doorbraak voor taxol kwam in 1980, toen aan het Albert Einstein Medical College in New York werd ontdekt dat het middel een uniek werkingsmechanisme had. Taxol blijkt de microtubuli in de cel te stabiliseren, waardoor de celdeling wordt belemmerd. Daarmee werd het middel het prototype van een nieuwe klasse anti-kankermiddelen. Het onderzoek naar de activiteit bij kanker bij de mens verliep echter moeizaam door een tekort aan materiaal; dit moest uit de bast van de *Taxus brevifolia* worden gewonnen die alleen 's zomers aan de westkust van de Verenigde Staten kon worden geoogst.

Het middel bleek te werken bij vergevorderde stadia van eierstokkanker; een opzienbarend resultaat, omdat deze vorm van kanker tot dan toe onbehandelbaar was gebleken. Deze resultaten bezorgden taxol in de media de status van wondermiddel - de roep om het middel door kankerpatiënten nam toe. Het NCI besloot de verdere ontwikkeling te gunnen aan Bristol-Myers Squibb, een Amerikaanse farmaceutische industrie met veel ervaring op het gebied van anti-kankermiddelen. Dit bedrijf kreeg in 1992 toestemming van de Food and Drug Administration (FDA) om het middel op de markt te brengen voor de behandeling van eierstokkanker - een paar jaar later ook voor borstkanker. Inmiddels is taxol tevens geregistreerd voor behandeling van Kaposi sarcoom (een huidkanker die vooral bij aids-patiënten voorkomt) en voor een vorm van longkanker.

De hoofdrol in het boek van Goodman en Walsh is weggelegd voor de boom waaruit het middel in eerste instantie werd geïsoleerd. Een dergelijke bron was ongewoon omdat men zich voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen vooral concentreerde op chemische synthese of, in het geval van antibiotica, op isolatie uit micro-organismen. De aarzeling van het NCI om de grote sommen geld te verstrekken die nodig waren om genoeg taxol voor onderzoek bij patiënten te isoleren, laat zich beter verklaren vanuit de onervarenheid binnen het instituut met de ontwikkeling van plant-extracten dan vanuit de bureaucratie, zoals Goodman en Walsh beweren.

Om één patiënt te kunnen behandelen was een hoeveelheid bast nodig die het einde betekende voor zes bomen van zo'n honderd jaar oud. Die bomen vormen een deel van de oerbebossing in de Verenigde Staten en zijn essentieel voor het ecologisch evenwicht. Natuurbeschermers kwamen in opstand toen in het begin van de jaren negentig de vraag naar taxol sterk toenam en de *Taxus brevifolia* dreigde te worden gedecimeerd, tezamen met nog een aantal soorten die van de boom afhankelijk zijn. De ontdekking van taxol als natuurproduct werd door milieubeschermers als argument gebruikt voor het behoud van biodiversiteit, die als een vrijwel onontgonnen bron van nog meer geneesmiddelen werd geafficheerd. Tegenover de natuurbeschermers stonden de kankerpatiënten en hun familie, met in hun kielzog de houtindustrie die in taxol als mensenlevens reddend middel een legitimatie zag voor het kappen van bomen. De plaatselijke bevolking verwelkomde de winning van bast als nieuwe bron van

inkomsten.

Tot een uitspraak van de Amerikaanse senaat over verdere concessies voor het kappen van de taxusboom is het niet gekomen, omdat Bristol-Myers Squibb onverwacht bekend maakte dat ze taxol semi-synthetisch ging produceren. De hiervoor benodigde grondstof komt van de *Taxus baccata*, een cultivar die gemakkelijk kan worden verbouwd. De bomen waren plotsklaps niet meer nodig. Het is jammer dat de senaat nooit een oordeel heeft uitgesproken. Bij de discussie over genetisch gemodificeerd voedsel staan we nu voor dezelfde soort afwegingen, zij het soms in spiegelbeeld. Zo leeft in die discussie de vraag: hoeveel gezondheidsrisico's zijn we bereid te nemen met een gewas dat het milieu minder belast?

Bristol-Myers Squibb komt er in het boek niet goed vanaf. Goodman en Walsh wekken de schijn dat het bedrijf via vriendjespolitiek aan het exclusieve contract met het NCI is gekomen voor het op de markt brengen van taxol en de even belangrijke exclusieve rechten op het oogsten van de bast van de *Taxus brevifolia*. Dit zou Bristol-Myers Squibb te danken hebben aan de ex-managers van NCI, die hoge functies bij de firma zouden hebben gekregen. Maar is het zo vreemd dat de grootste fabrikant op het gebied van cytostatica zijn kader vooral rekruteert bij het belangrijkste kankerinstituut van het land? En is het verwonderlijk dat het NCI onder de enorme druk van de media, die om het nieuwe wondermiddel schreeuwden, koos voor het meest ervaren bedrijf om taxol op de markt te brengen?

De auteurs zijn ook achterdochtig als blijkt dat in de ondertekende versie van het contract tussen NCI en Bristol-Myers Squibb de paragraaf over royalties die in alle conceptovereenkomsten was opgenomen, is weggefallen. Stommitieit of kongsie? Of was de paragraaf bewust weggelaten, omdat tijdens het sluiten van de overeenkomst alleen de toepassing bij eierstokkanker bekend was? Het kan zijn dat het gebruik door zo'n kleine groep patiënten niet als lonend werd gezien. De vraag wordt niet beantwoord, al is wel zeker dat daardoor het kankerinstituut tientallen miljoenen dollars per jaar misloopt, gezien de huidige miljardenomzet van taxol. Dit is des te zuurder omdat Bristol-Myers Squibb het dure klinische onderzoek - reeds met overheidsgeld door het NCI uitgevoerd - niet heeft hoeven doen. Jammer dat bij al die commotie geen aandacht is voor de knappe prestatie die het bedrijf ook heeft geleverd door van een bijna onoplosbaar, giftig product een bruikbaar geneesmiddel te maken.

Ondanks alle boeiende facetten rond de ontwikkeling van taxol is het boek van Goodman en Walsh geen aanrader als u op zoek bent naar uitbreiding van uw bibliotheek thuis. Het boek concentreert zich vooral op de problematiek van het winnen van taxol. Het verhaal eindigt op het tijdstip dat Bristol-Myers Squibb aankondigt dat bomen niet meer nodig zijn. Door dit abrupte einde blijven andere aspecten onderbelicht. Ook ontbreekt een conclusie en moraal, en daarmee lessen voor de toekomst. Bovendien doen Goodman en Walsh voortdurend krampachtige pogingen om de historische ontwikkelingen rond taxol in de actor-netwerk theorie te proppen, waarschijnlijk om zo aan wetenschappelijk gewicht te winnen. Het doet de leesbaarheid alleen maar extra geweld aan. Dit goed gedocumenteerde boek verdient wel een plaats in een wetenschappelijke bibliotheek, vooral als naslagwerk voor diegene die bronnen zoekt voor de werkelijke geschiedenis van taxol.

Huub Schellekens is verbonden aan het gemeenschappelijk Dierenlaboratorium en Centrum voor Natuurwetenschap en Innovatiemanagement van de Universiteit Utrecht.

Besproken boeken:

Jordan Goodman en **Vivien Walsh**, *The Story of Taxol. Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-Cancer Drug*. Cambridge University Press 2001.