

Toine Pieters

**Medicijn in context;
Geneesmiddelen tussen
wetenschap, markt en zorg**

Universiteit Utrecht



**Faculteit Bètawetenschappen
& Faculteit Geesteswetenschappen**

**(Descartes Centre for the History and Philosophy of the Sciences
and the Humanities)**

Oratie

Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de Geschiedenis van de Farmacie bij het departement Farmaceutische Wetenschappen van de faculteit Bètawetenschappen aan de Universiteit Utrecht, vanwege de Stichting Leerstoel Geschiedenis van de Farmacie, op maandag 18 april 2011.

Ik draag deze rede op aan Karin, Joes en Kalle

Intro

In het eerste deel van de rede zal ik aan de hand van de recente lotgevallen van Organon de wisselwerking tussen de ontwikkeling, productie, distributie en het gebruik van geneesmiddelen aan de orde stellen. Het betreft de vier belangrijkste deelgebieden van de maatschappelijke organisatie rond het geneesmiddel. Als leidraad neem ik een bepaald inzicht. De speurtocht door het verleden wint aan actuele waarde als het besef van veranderlijkheid gekoppeld wordt aan een besef van samenhang. Dit stelt mij in staat om te laten zien wat de geschiedenis van de farmacie — als onderdeel van de wetenschaps-, medische- en cultuurgeschiedenis — vermag bij het zichtbaar maken van de onzichtbare draden die de hedendaagse geneesmiddelenmarkt verbinden met de geneesmiddelenmarkt in het verleden.

Organon en de maatschappelijke organisatie rond het geneesmiddel

Zomer 2010, het laboratorium van het roemruchte Organon in Oss zou worden gesloten. Zo maakte het Amerikaanse farmaceutische bedrijf Merck, Sharp & Dohme (MSD) bekend.¹ Voorlopig lijkt op 5 april 2011 definitief het doek voor Organon te zijn gevallen, na een lange doodstrijd en ondanks politieke interventies op het hoogste niveau. ‘Ons Organon’ — zoals de trouwe werknemers het noemden — kreeg van MSD geen tweede kans meer.² Wat rest is een uitgekleed productontwikkelingscentrum en enkele productielijnen onder de vlag van MSD.

In bijna negentig jaar had Organon een wereldreputatie verworven op het terrein van geslachtshormonen, in het bijzonder medicijnen voor vrouwen.³ In de jaren tachtig voegde Organon daar een nieuwe beloftevolle onderzoekslijn op het gebied van psychofarmaca aan toe. Het antidepressivum Remeron ontpopte zich in de jaren negentig tot een kaskraker (‘blockbuster’) en daarmee tot een belangrijke winstmaker voor Organon en het Nederlandse moederbedrijf, de chemie multinational Akzo-Nobel. Het verlopen van het patent op Remeron in 2003 zette de winstmarges echter flink onder druk. Beleggers in Amsterdam, Londen en New York waren teleurgesteld in de resultaten en de aandelen Akzo-Nobel verloren aanzienlijk aan waarde. Van kroonjuweel van het concern werd Organon

gedegradeerd tot zorgenkind op zoek naar een nieuwe moeder. Een middelgroot farmaceutisch bedrijf als Organon was te klein, zo heette het, om te overleven in de uiterst concurrerende geneesmiddelenmarkt in het nieuwe millennium.⁴

Voor de nieuwe bestuursvoorzitter van Akzo-Nobel, de oud-minister van Economische zaken Hans Weijers, stond vast dat het roer om moest. Het opkrikken van de waarde van Organon werd tot prioriteit verheven. Het hoofdkantoor en een belangrijk deel van het onderzoekswerk werden verplaatst naar de oostkust van de Verenigde Staten, het Mekka van *research & development* op het gebied van geneesmiddelen. De verwachting was dat deze verhuizing Organon zou katapulteren naar het centrum van de mondiale geneesmiddelmarkt. Voorts werd er alles aan gedaan om de pijplijn van nieuwe geneesmiddelen te vullen. Een aantal moleculen zat in de beginfase van de ontwikkeling. Met een beloftevolle pijplijn zou Organon een aantrekkelijke overnamekandidaat worden voor de grote farmaceuten. Die ‘dinosauriërs’, zoals ze met gevoel voor ironie al genoemd werden, begonnen namelijk één voor één door hun lucratieve succesnummers heen te raken met weinig uitzicht op nieuwe kaskrakers.⁵ Door gebrek aan toekomstperspectief na het verlopen van belangrijke patenten kwamen de aandelenkoersen van ‘Big Pharma’ onder druk te staan. Dit was nog niet eerder vertoond. Het einde van het gouden tijdperk van de farmaceutische industrie diende zich aan.⁶ Farmaceutische bedrijven kochten elkaar in hoog tempo op om in de race te blijven. Akzo-Nobel was goed op de hoogte van deze consolidatieslag in de farmaceutische sector en probeerde hier garen bij te spinnen.⁷

Ik schakel over naar een tweede speler. In 2004 raakte het Amerikaanse farmaceutische bedrijf Schering-Plough in de problemen door het verlopen van het patent op hun grote winstmaker, het allergiegeneesmiddel loratadine (Claritine).⁸ Het management stond met de rug tegen de muur. Het adagium was ‘eten of gegeten worden’. Achter de schermen werd wanhopig gezocht naar een middelgrote overnamekandidaat met interessante producten, patenten en een gevulde pijplijn. Het oog viel op Organon. Naast de ijzersterke marktpositie op het gebied van geslachtshormonen had Schering-Plough met name belangstelling voor het molecuul met de codenaam Org 5222 (asenapine), dat als veelbelovend gold voor de behandeling van schizofrenie. Met deze potentiële *blockbuster* in huis had Akzo-

Nobel een sterke onderhandelingspositie. Hoewel Organon vier jaar eerder als farmaceutische divisie van Akzo-Nobel op niet meer dan 3,5 miljard euro werd gewaardeerd, wisselde het begin 2007 voor 11 miljard van eigenaar. Akzo-Nobel kon met de zak met geld op haar beurt de Engelse concurrent ICI inlijven en binnen korte tijd uitgroeien tot 's werelds grootste verffabrikant. Deze transactie leverde Hans Weijers de titel beleggerstopman van het jaar 2007 op. Wijers liet zien dat de historisch gegroeide verbanden tussen chemie en farmacie binnen Akzo-Nobel in de eerste decennium van het nieuwe millenium geen vanzelfsprekende meerwaarde vertegenwoordigden. Terugkijkend blijkt de timing van de verkoop van de farmaceutak in het geval van Akzo-Nobel beter dan bij voormalig concurrent ICI. Chemie-multinational ICI was in de vorige eeuw nog spekkoper met de ontwikkeling van de zeer lucratieve bèta-blokkers, geneesmiddelen tegen bijvoorbeeld hoge bloeddruk. ICI dacht in de jaren negentig van de vorige eeuw dat het een goede prijs bedongen had voor haar farmaceutische divisie. Maar uiteindelijk ging Akzo-Nobel er met de hoofdprijs vandoor, geholpen door een gelukkige samenloop van omstandigheden. ICI restte slechts een rol in de bedrijfsgeschiedenis.⁹ De ironie van de geschiedenis is dat in beide gevallen de kleurstoffen die we kennen als de bakermat van de farmaceutische industrie in de 19^e eeuw een belangrijke rol spelen bij de uitverkoop van diezelfde bedrijfstak in de 21^e eeuw. De vanzelfsprekende alliantie tussen chemie en farmacie kwam in het tijdperk van de biomoleculen ter discussie te staan.

Voor de werknemers die hadden gehoopt op een zelfstandige beursgang onder de naam Organon Biosciences was de overname een bittere pil. Maar ook Schering-Plough zou maar kort plezier beleven aan de koop van Organon. Het betekende slechts uitstel van executie. Asenapine (Sarphis) mocht dan wel een kaskraker zijn maar daarmee kon Schering-Plough de schade niet compenseren die het leed door het in diskrediet raken van een andere beoogde *blockbuster*. Het concern had juist in 2005 met een enorme marketingcampagne de cholesterolverlager Vytorin (een combinatie van twee statines) geïntroduceerd. Met veel verve is in de Verenigde Staten de boodschap verspreid dat er twee oorzaken voor cholesterol zijn: inname van te veel vetrijk voedsel en een familiale aanleg. Vytorin beloofde het cholesterol in beide gevallen te verlagen. Begin 2008 liep dit vlaggeschip van Schering-Plough

echter zware averij op door de publicatie van onderzoeksresultaten die aantoonde dat Vytorin niet effectiever was dan de veel goedkopere generieke varianten. Bovendien maakte een onderzoekscommissie van het Amerikaanse Congres bekend dat deze publicatie doelbewust was vertraagd.

Dit nieuws landde in een publieke arena waar het vertrouwen in de farmaceutische industrie op een historisch laag niveau was aangeland door een reeks van controverses en schandalen rond de veiligheid en kosten van geneesmiddelen. De publieke en politieke barometer ten aanzien van de geneesmiddelenindustrie stond op zwaar weer. De koers van het aandeel Schering-Plough maakte een duikvlucht op de beurs van Wall Street, waar beleggingen in de farmaceutische industrie inmiddels het predicaat risicovol hadden gekregen. Het farmaceutische bedrijf Schering-Plough werd van jager tot prooi. Een derde speler verscheen op het toneel. De Amerikaanse farmagigant Merck Sharp en Dohme (MSD), dat zelf ter nauwer nood het hoofd boven water had kunnen houden ten gevolge van de Vioxx-affaire in 2004, hapte onmiddellijk toe. Binnen twee jaar was Organon tweemaal van eigenaar veranderd. MSD kocht producten, patenten en de pijplijn, maar bleek niet geïnteresseerd in de productie & ontwikkelingsactiviteiten van Organon. Per slot van rekening was een groot gedeelte hiervan door de eigen directie reeds in 2005 naar Amerika verhuisd.

Het lijkt erop dat de werknemers van Organon historisch gezien een achterhoede gevecht leveren op een mondiaal speelveld waarop de regels en richting van het spel in snel tempo zijn veranderd. Zij delen hun lot met de Nederlandse collega's bij het door Abbott Laboratories opgekochte Solvay Pharmaceuticals (ook wel bekend onder de oude naam Duphar) in Weesp. Ook Abbott bleek het louter te gaan om de patenten, pijplijn en producten. De overname en koude sanering van Organon en Solvay past in een mondiale trend. De kleine 'spelers' worden opgekocht door de grote farmaceutische concerns die naarstig op zoek zijn naar nieuwe beloftevolle moleculen. De voor de hand liggende ontwikkelingspaden van de zogeheten kleine geneesmiddelmoleculen zoals bij de klassieke pijnstillers, psychofarmaca of hart- en vaatmiddelen zijn al bewandeld. Het wordt steeds moeilijker om basale biologische en biochemische kennis om te zetten in relevante veelal biotechnologisch geproduceerde grote geneesmiddelmoleculen zoals interferonen,

epoëtines en de nieuwe generatie van zogenaamde mab-geneesmiddelen (monoklonale antilichamen).¹⁰

Alleen de grote concerns kunnen de miljarden opbrengen voor de mondiale ontwikkeling en marketing van nieuwe veilige en effectieve geneesmiddelen voor complexe ziekten als dementie en kanker. Volgens sommige economische analisten is het *blockbuster* model, dat is afgestemd op de gemiddelde mondiale gebruiker, gedoemd te verdwijnen omdat het structureel te weinig waar biedt voor veel geld. Zij betogen dat er op langere termijn meer commercieel gewin en maatschappelijk profijt te behalen is door deelmarkten voor geneesmiddelen aan te boren en het streven naar kaskrakers los te laten. Ook het patentsysteem zou aan revisie toe zijn vanwege de remmende werking op innovatie. Andere analisten wijzen erop dat de wens om ontwikkeling (R&D), productie en marketing van geneesmiddelen onder één dak te hebben een achterhaalde zogenaamd ‘verticale’ bedrijfsstrategie is.¹¹ Zij bepleiten dan ook dat concerns hun productie uitbesteden en zich uitsluitend concentreren op onderzoek en marketing. Gemakshalve wordt hierbij voorbij gegaan aan het historische gegeven dat juist een constante interactie tussen productie, onderzoek en ontwikkeling (R&D) maximaal innovatierendement oplevert.

Terwijl de analisten aan de zijlijn toekijken en elkaars wijsheden betwisten zien we een geografische verschuiving plaatsvinden van farmaceutisch R&D en productie in de richting van India en China. Als paddenstoelen schieten daar de toeleverende onderzoeks- en productiebedrijven uit de grond voor de ‘oude’ farmaceutische bedrijven in de Verenigde Staten en Europa. Maar tegelijkertijd zien we daar ook nieuwe, onafhankelijke farmaceutische bedrijven ontstaan die R&D, productie en marketing van geneesmiddelen in één huis te hebben. In deze turbulente mondiale geneesmiddelenmarkt is het bijzonder lastig om overheden en werknemers te adviseren inzake de voorgenomen sanering van twee farmaceutische bedrijven in Nederland. Er zijn goede argumenten te formuleren voor het oprichten van farmaceutische bedrijvenparken met hooggespecialiseerde bedrijven, die worden geleid door oud-werknemers van Solvay Pharmaceuticals en Organon. Deze ‘kweekvijvers’ van farmaceutische innovatie sluiten in ieder geval naadloos aan bij de mondiale herkaveling van de ontwikkeling en productie van geneesmiddelen. In de toekomst zou dit beleid zelfs een nieuwe generatie van Nederlandse

farmaceutische bedrijven kunnen opleveren. De lokale initiatieven bij Organon en Solvay verdienen het serieus genomen te worden door het nieuwe superministerie van Economische Zaken en Innovatie.¹²

De recente lotgevallen van Organon vormen een treffende illustratie van de wisselwerking tussen de ontwikkeling, productie, distributie en het gebruik van geneesmiddelen. Deze vier belangrijkste deelgebieden van de maatschappelijke organisatie rond het geneesmiddel zijn in hun onderlinge samenhang voortdurend in beweging. Verschillende partijen zijn in dit kleurrijke landschap bezig om de belangen van aanbodzijde en vraagzijde te verbinden. Tegelijkertijd verlenen zij nieuwe betekenis aan begrippen als werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit van geneesmiddelen. Dit is een dynamische proces. Hierbij vindt een voortdurende herijking en verschuiving plaats van de wijze waarop de verschillende actoren geneesmiddelen bekijken, beoordelen of gebruiken en daarmee een medicijn in context plaatsen. Continuïteit en discontinuïteit zijn natuurlijke partners in deze historische tango.¹³

In het vervolg van mijn rede zal ik aan de hand van voorbeelden uit eigen onderzoek laten zien hoe verandering en samenhang met name in relatie tot het gebruik van geneesmiddelen in beeld gebracht kunnen worden. Daarbij hanteer ik net zoals in het voorbeeld van Organon een combinatie van micro- en macrohistorische invalshoeken en perspectieven.

Carrières van geneesmiddelen

Uitgangspunt voor mijn onderzoek op het gebied van de geschiedenis van de farmacie in het afgelopen decennium zijn de carrières van geneesmiddelen geweest. In eerste aanleg is gekozen voor longitudinale vergelijkingen van de carrières van geneesmiddelen met een vergelijkbaar farmacotherapeutisch profiel.¹⁴ Tevens is gebruik gemaakt van het heuristische hulpmiddel van een cyclisch patroon in de carrières van geneesmiddelen. Het gaat om een kenmerkende spiraal van belofte, hoop, via groeiende kritiek, teleurstelling, naar een gewogen waardering en adoptie en vervolgens uitkijken naar een beter middel. Stephen Snelders en ik doopten dit patroon in 2004 tot de cyclus van Seige. Deze grondfiguur representeert de continue

beweging van vraag en aanbod op de geneesmiddelenmarkt. De cyclische ontwikkelingstrajecten kunnen tegelijkertijd gepaard gaan met een glijdende schaal van geneesmiddel, via *life-style* middel naar genotmiddel.¹⁵¹⁶

De cyclische ontwikkelingstrajecten zijn uniek voor ieder geneesmiddel. Ze worden nogal eens begeleid door metaforen en symbolen zoals “wondermiddel” of “toverkogel” (‘magic bullet’) en door culturele noties over werkzaamheid en veiligheid.¹⁷ In samenhang hiermee blijkt ook de betekenistoekenning aan de afzonderlijke medicijnen te veranderen afhankelijk van de context van gebruik. We hebben dit laten zien aan de hand van een vergelijkende analyse van verschillende psychotrope middelen vanaf de negentiende eeuw.¹⁸ Terwijl de meeste carrières gekenmerkt worden door een hyperbole dynamiek zijn er kleinere en grotere verschillen in de spiraal van optimisme, twijfel en teleurstelling. Zo was bij Chloralhydraat, Veronal en Valium sprake van een explosieve start terwijl Prozac een langere aanlooptijd kende. In 2006 is dit onderzoekswerk bekroond met de J. Worth Estes Award van ‘the American Association for the History of Medicine’.¹⁹

Aan de hand van het voorbeeld van de ‘erectiepil’ Viagra (sildenafil) – waarvan het patent in 2011 afloopt – zal ik laten zien hoe de context van gebruik kan uitwerken op de betekenistoekenning aan een geneesmiddel. Na de introductie van Viagra in 1998 wist het blauwe diamantvormige pilletje in recordtempo wereldwijd bekendheid te verwerven. Viagra reikte tot ver buiten de doelgroep van mannen van middelbare leeftijd die door impotentie in hun sexleven werden gehinderd. Een jaar later had het merendeel van de Nederlanders al gehoord van Viagra via kranten, radio, televisie, websites, het werk, school, de kroeg of de huiskamer. Artsen gingen sildenafil (Viagra) zien als een middel waarmee erectieproblemen bij mannen en pulmonale hypertensie bij kinderen konden worden behandeld, maar ook als een extra risicofactor bij hartpatiënten. Voor mannen met een erectiestoornis gaf Viagra hoop en de illusie te drinken uit de bron van eeuwige jeugd. Viagra stond en staat voor het groeiend geloof in het maakbare lichaam. Bij hun partners was echter sprake van gemengde gevoelens. Sommige vrouwen deelden in de vreugde van hun opnieuw seksueel actieve mannen maar voor andere vrouwen kreeg Viagra betekenis als een drang en dwangmiddel om vaker sex te hebben dan hun lief is. Jonge hedonistische feestgangers omarmden Viagra als een belangrijk ingrediënt

voor een avond drank, drugs, sex en rock 'n' roll. Zij werden op hun wenken bediend door drugdealers. Laatstgenoemden stapten uit winstbejag al snel over op namaak Viagra uit China en India. De Inspectie voor de Gezondheidszorg, de FIOD en de douane begonnen Viagra te associëren met de lastige strijd tegen het in omloop brengen van valse geneesmiddelen. De namaakpillen overspoelden via internet en andere kanalen het land. Tekstschrijvers en reclamemakers, tenslotte, gebruikten Viagra als een onweerstaanbaar synoniem voor een bijzonder versterkend effect. In Italië resulteerde dit in het aanprijzen van Viagra-ijs, Viagra-pasta en Viagra-pizza's.²⁰

Medicijn in context

De hyperbole dynamiek en het uitwaaiereffect zijn bij het tot 'wondermiddel' gepromoveerde Viagra meer uitvergroot dan in de regel het geval is. Toch is de carrière van dit geneesmiddel illustratief voor de wijze waarop een geneesmiddel betekenis krijgt in verschillende contexten van gebruik en onderdeel gaat uitmaken van het dagelijkse vocabulaire van specifieke groepen van gebruikers. Het hoe en wat van dit proces van 'innesteling' van een medicijn in verschillende biotopen is verbonden met de ecologie van het historische landschap waarin een geneesmiddel haar sporen trekt. Het gaat daarbij om een proces van co-constructie. Het geneesmiddel verandert de wereld om zich heen en in omgekeerde richting geeft deze wereld vorm aan het medicijn. Exemplarisch in dit opzicht is de historische ontwikkeling van de orale anticoagulantia of antistollingsmiddelen in samenhang met de ontwikkeling van de trombosediensten in Nederland. In 2009 en 2010 heb ik samen met farmaciestudenten in Utrecht en Groningen onderzoek hiernaar gedaan in het kader van het European Science Foundation programma 'Standard drugs and drug standards'. In dit Europese programma staat het wetenschapshistorische thema van standaardisatie centraal. Voor zover relevant voor het vervolg van mijn betoog over het proces van co-constructie van medicijnen en omgeving zal ik in kort bestek de resultaten hiervan met u delen.

In 1961 stelde de internist Roos vol bravoure:

“De ontwikkeling van anticoagulantia doet denken aan een bekende scheerzeepreclame: Zij werden ontdekt door hun dodende werking op koeien (klaver), zij ontwikkelden zich later tot rattengif (warfarine) en nu worden de leidinggevendenden der wereld er mee behandeld.”²¹

Deze voorstelling van zaken doet geen recht aan de historische kronkelpaden die de orale coagulantia doorliepen alvorens ze een vaste plaats verwierven op het Nederlandse geneesmiddelenmenu. Met vallen en opstaan moesten artsen leren hoe ze de orale anticoagulantia op een veilige wijze konden gebruiken. Aan het eind van de jaren veertig en begin jaren vijftig van de vorige eeuw werden de orale antistollingsmiddelen geïntroduceerd in Nederland.²² In eerste instantie ging het om de specialistische toepassing bij de ziekenhuisbehandeling van veneuze trombose in de benen. Internisten en gynaecologen beschouwden op dat moment veneuze trombose, vooral door de levensbedreigende complicatie van een embolie, als een onaangenaam en risicovol klinisch probleem dat kon optreden na operaties of bevallingen. Ze waren van oudsher gewend trombose in de benen met geduld en met bedrust te behandelen.²³ De conservatieve behandeling bestond voornamelijk in het hoog- en stilleggen van het trombosebeen. De nieuwe mogelijkheid om orale stollingsremmende medicamenten te gebruiken als onderdeel van de behandeling werd met voorzichtig enthousiasme begroet. De therapeutische breedte van de middelen was smal en de dosering erg lastig. Hierdoor kon relatief makkelijk teveel (bloedingen) of te weinig (voortzetting trombose) van het middel aan de patiënt gegeven worden. Op dat moment waren er weinig aanwijzingen dat grootschalige toepassing buiten het ziekenhuis tot de mogelijkheden zou gaan behoren. Zonder laboratoriumstandaarden was het lastig een ijkpunt te bepalen voor de stollingsactiviteit van het bloed.

De eerste stap naar toepassing buiten het ziekenhuis werd gezet door de Utrechtse internist F. Jordan. Begin 1949 probeerde Jordan een oplossing te vinden voor twee logistieke problemen op zijn afdeling. Een van zijn favoriete verpleegsters bleek overgevoelig voor penicilline en kon niet goed meer op de ziekenzaal werken. Voorts kampte hij met een overbezetting van de bedden, vooral door het langdurig verblijf van trombosepatiënten die alleen maar lagen te liggen. Dit bracht hem op

het idee om te experimenteren met een ‘trombosedienst aan huis’. Belangrijke voorwaarde voor het slagen van de trombosedienst was volgens Jordan het zoveel mogelijk in één hand houden van deze zorg aan huis. Dit zorgde voor een motiverende band tussen verpleegster en patiënt en zorgde voor korte logistieke lijnen tussen prikken, laboratorium en het voorschrijven van de medicatie. Ook benadrukte Jordan het belang van standaardisatie van de stollingswaarden van het bloed.²⁴

Het nieuws van de succesvolle oprichting van de Utrechtse trombosedienst werd opgepikt door internisten in andere ziekenhuizen.²⁵ In navolging van Utrecht werden trombosediensten opgezet in Amsterdam, Leiden, Den Haag en Groningen. Bij de verdere uitbouw van de trombosediensten naar steden als Arnhem, Meppel, Middelburg, 's-Hertogenbosch en Schiedam speelden het Nederlandse Rode Kruis en de ziekenfondsen een belangrijke rol. De ziekenfondsen waren bereid de trombosediensten financieel te ondersteunen. Het Rode Kruis had met haar bloedbanken een sterke positie had opgebouwd op het gebied van bloedgerelateerde producten en diensten en wierp zich op als natuurlijke partner en coördinator van een landelijk dekkend netwerk van trombosediensten.²⁶ Dit zou in 1971 resulteren in de oprichting van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT).

Het landelijk uitrollen van een trombosedienstsysteem ging zeker niet zonder slag of stoot. Het vergde nogal wat diplomatie en tact om de trombosedienst te positioneren als een soort van mobiel schakelstation tussen arts en patiënt bij het instellen en monitoren van de antistollingstherapie. Het betekende letterlijk dat specialisten en huisartsen niet alleen gedeeltelijk afstand moesten doen van hun professionele autonomie bij het voorschrijven van de antistollingsmiddelen, maar ook dat ze in financiële zin moesten inleveren. De actieve steun van een vooraanstaande groep van internisten onder leiding van Jordan speelde een belangrijke rol bij de succesvolle uitbouw van het netwerk van trombosediensten. De sleutel tot succesvolle trombosebehandeling met anticoagulantia was, zo luidde de retoriek van de voorstanders, niet de keuze van het geneesmiddel, maar het voortdurend op de hoogte zijn van de stollingsbalans van de patiënt.²⁷

Naar een preventieve farmacotherapie: ‘Op de anti-stollijn’

De voorvechters van trombosediensten werden op hun wenken bediend door de vrijwel gelijktijdige introductie van twee nieuwe antistollingsmiddelen door de Zwitserse farmareuzen Hoffmann-La Roche en Geigy. De grootscheepse marketingcampagnes voor de coumarinepreparaten fenprocoumon (Marcoumar®) en acenocoumarol (Sintrom®) zorgden voor een exponentiële toename van het gebruik van orale antistollingsmiddelen. Geleidelijk aan verruimde de indicatie van een klinisch aanwijsbare trombose of longembolie naar een profylactische behandeling na operatie of bevalling om een mogelijk versterkte neiging tot bloedstolling te voorkomen.²⁸ De natuurlijke samenhang tussen hart en vaten bood vervolgens mogelijkheden voor het openleggen van het veel grotere indicatiegebied van de cardiologie. Niet alleen patiënten met atriumfibrilleren en een hoog risico op embolieën kwamen in beeld voor langdurige behandeling. Ook patiënten die een hartinfarct hadden overleefd of waarbij een dreigend hartinfarct was geconstateerd kwamen in aanmerking voor behandeling. De voorstanders van de trombosediensten benadrukten nog maar eens dat voor een verantwoord grootschalig gebruik trombosediensten onontbeerlijk waren. Terwijl de wetenschappelijke discussies over de zin en onzin van een grootschalig preventief gebruik nog maar net gestart waren, wierpen de trombosediensten hun steeds fijnmaziger netten uit over de Nederlandse bevolking. Begrippen als ‘op antistollijn’ of ‘op antistol-therapie’ zijn raakten ingeburgerd en gingen een eigen leven leiden als beschermengel maar ook als stigma. De huisbezoeken van de “priksters” van de trombosedienst met de groene kaart gingen een vanzelfsprekend onderdeel vormen van het brede middenveld van zorgverleningorganisaties in de Nederlandse gezondheidszorg.²⁹

In 1965 werden naar schatting hondervijftigduizend Nederlanders behandeld met antistollingsmiddelen en tien jaar later was dit aantal toegenomen tot meer dan tweehonderdduizend.³⁰ Marcoumar en Sintrom behoorden tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen. Specialist, huisarts, trombosedienst en patiënten zelf speelden allen een belangrijke rol bij de groeiende vraag. Het starten van de antistollingstherapie betekende meestal ook het langdurig doorgaan met de behandeling. De onzekerheid over de gevolgen van het stoppen bij professionals en

het gevoel van verlies van een beschermende paraplu bij patiënten bleken op te wegen tegen de bekende risico's van het gebruik van antistollingsmiddelen. Stoppen kon zelfs gepaard gaan met psychosociale onthoudingsverschijnselen. Apothekers kregen in publicaties de 'ondankbare' coördinerende rol toegeschoven bij het toezien op het starten en stoppen van wat vooral gezien moest blijven als een gevaarlijk geneesmiddel.³¹

De grip van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten op de antistollingsbehandeling in de eerste en tweede lijn zou in de jaren tachtig en negentig verder verstevigen. Dit werd verder in de hand gewerkt door de introductie van elektronische doseringssystemen en een voortgaande standaardisering van de laboratoriummetingen en behandelprotocollen. Start- en stopsignalen voor gebruik werden steeds meer losgezongen van de spreekkamercontext en gekoppeld aan laboratoriumwaarden. De stormachtige groei van het aantal gebruikers vlakke af en stabiliseerde op een niveau van anderhalf procent van de bevolking.³²

Pas als we de Nederlandse zegetocht van het systeem van gecentraliseerde laboratoriumcontrole via de trombosediensten in internationaal perspectief plaatsen zien we hoezeer we hier te maken hebben met een historische uitzondering. Het trombosedienstnetwerk blijkt uniek te zijn in de wereld. Ook de buurlanden van Nederland kennen geen vergelijkbare landelijke organisatie voor de antistollingsbehandeling. Het ontbreken van een sterke trombosedienstlobby, de afwezigheid van een sterk ontwikkeld middenveld van zorgaanbieders en het hevige, en economisch gemotiveerde, verzet van artsen zorgden dat de meeste buitenlandse initiatieven op dit terrein in de kiem gesmoord werden.

Het unieke karakter van de Nederlandse trombosezorg is naar de toekomst toe ook meteen de achilleshiel van een organisatie die door jaren heen zo stevig verankerd is geraakt in de gezondheidszorg. De recente introductie van een nieuwe generatie van orale antistollingsmiddelen, die op de markt zijn gebracht met de belofte dat een nauwgezette controle van bloedstollingswaarden overbodig is, stelt de vanzelfsprekende toegevoegde waarde van trombosediensten opnieuw ter discussie. In deze discussie speelt ook mee dat de trombosediensten fungeren als een richtinggevend kennisnetwerk voor artsen en andere hulpverleners. Welke sporen de nieuwe orale antistollingsmiddelen zullen trekken in het Nederlandse

gezondheidslandschap is vooralsnog ongewis. Maar het zal een bijzonder lastige klus zijn om een internationale uitzonderingspositie met verve te blijven verkopen binnen een gezondheidszorg die steeds meer wordt afgerekend op internationale waarden en standaarden. De ontwikkelingen op het gebied van de thuisbevalling laten zien hoe moeilijk het is om de eigenheid van specifieke Nederlandse invullingen van gezondheidszorg te verdedigen en te behouden. Veel zal afhangen van de wijze waarop zorgverzekeraars, artsen en patiënten in de nabije toekomst betekenis toekennen aan het gebruik van orale stollingsmiddelen. Hun steun voor de antistollings-therapie op individuele maat is historisch gezien essentieel voor de continuïteit van het landelijke netwerk van trombosediensten.

In de ontwikkelingsschets van een halve eeuw antistollingsbehandeling in Nederland ligt met name de nadruk op historische veranderingen in de maatschappelijke organisatie rond het gebruik van een specifieke groep van geneesmiddelen. Bij voortdurende sprake van een herijking en verschuiving in de duiding van — en omgang met — antistollingsmiddelen door artsen, patiënten, trombosediensten, verzekeraars en farmaceutische bedrijven. Aanbod en vraag van zorg zijn in samenhang hiermee het resultaat van een sociaal, interactief proces met steeds terugkerende vragen: wie vinden we afwijkend, wat beschouwen we als de oorzaak van die afwijking en wat denken we eraan te kunnen doen? De historische veranderingen in de antwoorden op deze vragen zijn in het geval van de trombosebehandeling terug te lezen in de geleidelijke verschuiving van een klacht- en symptoomgebonden klinische benadering naar een risico-georiënteerde preventieve benadering. Voor een groot deel van de gebruikers gaat het om de behandeling van een aandoening die zich mogelijk in de toekomst zal manifesteren. Het betreft de medicamenteuze behandeling van gezonde individuen die al als ziek worden beoordeeld terwijl ze dat nog niet aanwijsbaar zijn en misschien ook nooit worden. Onder het motto 'beter voorkomen dan genezen' nemen gebruikers van antistollingsmiddelen op de koop toe veiligheidsrisico's in de vorm van bijwerkingen zoals het optreden van bloedingen. De antistollingsmiddelen vormen in dit opzicht geen uitzondering en passen in de opkomst van een grootschalige preventieve farmacotherapie gerelateerd aan bloed gerelateerde meetwaarden in de

tweede helft van de twintigste eeuw. Andere voorbeelden hiervan zijn de bloeddrukverlagers en cholestrolverlagers.³³

Van gebruik naar de deelgebieden productie en distributie

Uit de beschrijving en analyse van de casus van de antistollingsmiddelen heeft u kunnen opmaken dat het onderzoek naar carrières van geneesmiddelen verbreed is naar wat ik in de titel van de oratie heb aangeduid met het perspectief ‘medicijn in context’. Het gaat daarbij om het bestuderen van carrières aan de hand van een ontwikkeling door de tijd heen (‘diachroon’) én door middel van een vergelijking van ‘momentopnames’ van geografische gebieden.³⁴ We combineren een diachroon en synchroon perspectief. We trekken hierbij zowel longitudinale als transversale lijnen door de verschillende deelgebieden gerelateerd aan de maatschappelijke organisatie van het geneesmiddel. Hierbij kan zoals we in de voorbeelden van Organon, Viagra en de antistollingsmiddelen gezien hebben de focus liggen op een of meerdere van de deelgebieden: ontwikkeling, productie, distributie en gebruik van geneesmiddelen. Voortgaande ontwikkeling van deze bredere historische benadering vindt plaats in het recent gestarte promotieonderzoek met de prozaische titel ‘De groene industriëlen’. De onderzoeksfocus in dit project dat uitgevoerd wordt door Arjo Roersch van der Hoogte ligt hierbij op de deelgebieden productie en distributie. We maken een sprong terug in de tijd.

In 1920 was Nederland wereldleider op het gebied van de productie en distributie van kinabast en cocabladeren, respectievelijk het antimalariamiddel kinine en het tonicum cocaïne. Concurrenten als Duitsland, Engeland en de Andeslanden Peru, Bolivia en Equador hadden het nakijken. Vijftig jaar eerder speelde Nederland nog geen rol van betekenis op bovengenoemde terreinen. Hoe kunnen we dit succesverhaal verklaren binnen de context van Nederland als opkomend industrieland en koloniale mogendheid?

Gedurende de gehele vroegmoderne periode, vanaf de eerste ontdekkingsreizen, hebben natuuronderzoekers gezocht naar lucratieve gewassen voor koning, vaderland, bedrijf of persoonlijk gewin. Volgens de Engelse historicus Harold Cook, vormde de burgerlijke en commerciële cultuur in de Gouden Eeuw een

vruchtbare voedingsbodem voor een succesvolle samenwerking tussen handelaren en wetenschappers.³⁵ Illustratief hiervoor is de exploitatie van de flora en fauna van de Nieuwe Wereld. Het uitbaten van het ‘groene goud’ ging onderdeel uitmaken van de Europese koloniale expansie in met name de achttiende eeuw. Dit zogenaamde ‘groene imperialisme’ raakte volgens ons pas echt op stoom in de negentiende eeuw en nam industriële vormen aan. Een belangrijke voorwaarde voor het tot ontwikkeling brengen van deze groene industrie lijkt de samenwerking te zijn geweest tussen botanici, chemici, handelaren en overheidsfunctionarissen. Zij allen hadden een belangrijk aandeel in het tot bloei brengen van de grootschalige koloniale landbouw in Indonesië. Naast thee, koffie, cacao en rubber ging men ook experimenteren met de teelt van medicinale planten zoals kina en coca.

We weten opvallend weinig over de wijze waarop deze experimenten uitgroeiden tot een nieuwe winstgevende loot aan de koloniale landbouw met een relatief snelle expansie van de productie en de distributie van de ruwe grondstoffen en vervolgens de ontwikkeling van internationaal toonaangevende farmaceutische bedrijven. Door de keuze van de analytische aandachtspunten, ‘circulatie’ van kennis en praktijken, én de wisselwerking tussen wetenschap en handel sluit dit onderzoek aan bij courante onderzoeksthema’s op het gebied van wetenschapsgeschiedenis. De aanvullende claim is dat deze historische studie inzicht kan vergroten in de rol van de farmacie in brede zin in de Nederlandse kenniseconomie.

Uitdaging; tussen wetenschap, markt en zorg

De uitdaging is om in vervolgstudies ook de samenhang in toezichthoudende verantwoordelijkheden tussen de verschillende deelgebieden van de maatschappelijke organisatie rondom geneesmiddelen in beeld te brengen. Een eerste poging hiertoe heb ik ondernomen in een recente bijdrage aan een speciaal kenniscapitaal gewijd aan de geschiedenis van de Inspectie voor de gezondheidszorg. Bijzonder aandachtspunt daarbij is de stand van de publieke barometer ten aanzien van de veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen. Zoals al langer bekend kan de softenon-affaire begin jaren zestig historisch gezien worden als een belangrijk draaipunt in de verdeling van toezichthoudende verantwoordelijkheden

tussen aanbod- en vraagzijde. Het stellen van nieuwe strenge eisen aan de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen, en de kwaliteit van de geneesmiddelvoorziening, heeft verregaande gevolgen voor de ontwikkeling, productie, distributie en het gebruik van geneesmiddelen. Door te kiezen voor het perspectief van ‘medicijn in context’ kan ik aannemelijk maken dat bij veranderingen in de samenhang van toezichthoudende verantwoordelijkheden tussen wetenschap, zorg en markt sprake is van een toverbaldynamiek. Afwisselend ligt de nadruk bij de maatschappelijke waardering van geneesmiddelen op de positieve effecten van geneesmiddelen op gezondheid en welzijn, dan wel op de negatieve effecten van geneesmiddelen in de vorm van bijwerkingen, overbehandeling en de hoge kosten. Culturele factoren als belofte of hoop en mode of taboe spelen hierbij evenzeer een rol als wetenschappelijke, politieke en economische factoren.

Het streven is om patronen en mechanismen zichtbaar te maken in deze ‘woelige en onvoorspelbare baren’ van de geneesmiddelenmarkt. Dit is onderwerp van onderzoek in het lopende aio-project van Francisco Hernandez. Aan de hand van de inmiddels roemruchte controverse over de mogelijke relatie tussen het gebruik van antidepressiva (SSRIs) en het optreden van zelfmoord wordt gekeken naar de wisselwerking tussen feiten, meningen en verwachtingen in de publieke arena. Daarbij worden met behulp van een gewogen mix van kwalitatieve en kwantitatieve methoden de effectrapportages over SSRIs in wetenschappelijke tijdschriften en Nederlandse en Engelse kranten onderzocht in de periode 2000-2009 en met elkaar vergeleken. De voorlopige resultaten wijzen in de richting van een circulatie van kennis waarin niet zozeer het gewicht van de evidentie bepalend is maar de aan de publieke en politieke barometer gekoppelde interpretatie van wetenschappelijk onderzoek. In het vervolg van het onderzoek gaan we kijken hoe de cocktail van feiten, meningen en verwachting waarin sentimenten zo’n belangrijke rol lijken te spelen doorwerkt in de spreekkamerwerkelijkheid. Hierin worden concrete behandelkeuzes gemaakt en recepten uitgeschreven. De voorschrijfcijfers voor SSRI’s worden in Nederland en Engeland onderzocht en vergeleken.

Als we specifiek naar de organisatie van de toezichthoudende instanties kijken dan blijkt het historisch gezien lastig om een balans te vinden tussen controle op

afstand en de betrokken begeleiding van toezichthoudende instanties. Uiteindelijk werd onder internationale druk gekozen voor een controle op afstand. De historische winst- en verliesrekening van deze keuze is vooralsnog moeilijk op te maken. Het is de vraag of alleen met toezicht op afstand de orde op de dynamische geneesmiddelmarkt te handhaven is. Nu al kan geconcludeerd worden dat het lastig koersen is op een schommelende publieke barometer, en we daarom behoefte hebben aan lokale voelsprietten en toezien met de neus erop.

Dit geldt evenzeer voor de beroepsgroep van apothekers. Historisch gezien staan de apothekers voor de bereiding en aflevering van het geneesmiddel, maar de afgelopen twintig jaar is hun professionele profiel geleidelijk opgeschoven in de richting van de voor consumenten nog moeilijk te duiden farmaceutische patiëntenzorg. De weerslag van de verschuiving is wel al terug te vinden in de nieuwe geneesmiddelenwet uit 2006. Hierin wordt voor het eerst het zorgverlenerschap van de apotheker verankerd. Dit betekent dat apothekers vallen onder de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO). Dit schept nieuwe verantwoordelijkheden en nieuwe plichten, die voor de cliënten nog niet zichtbaar zijn, maar waarop wel al toezicht wordt gehouden. De apothekers staan voor de uitdaging om hun zorgtaken over het voetlicht te krijgen, terwijl de toezichthouders moeten zien hoe ze een van oudsher op productie en distributie gerichte beroepsgroep op de zorgrails krijgen en houden. In deze rede heb ik willen laten zien dat historisch besef en inzicht de horizon van mogelijke scenario's kan verbreden bij het bepalen van de mogelijke gevolgen van dergelijke strategische keuzen voor de Nederlandse farmacie en in bredere zin voor de maatschappelijke organisatie rond het geneesmiddel.

Ambities

Een van de leuke dingen van een rede is dat je in het openbaar ambities mag uitspreken over de activiteiten die je de komende jaren wilt ontplooien. Ik heb hiervoor alle enkele aanzetten gegeven, maar wil daar toch nog iets aan toevoegen. Waar liggen de kansen om het onderzoek op het gebied van de geschiedenis van de farmacie als onderdeel van de wetenschaps- en medische geschiedenis verder uit te bouwen? Een belangrijke stap hierin is in januari gezet met het binnenhalen van een NWO-Clarín-postdocproject op het gebied van e-history. In dit onderzoek wordt in samenwerking met informatici van de Universiteit van Amsterdam een software-applicatie ontwikkeld voor het intelligent zoeken naar sentimenten in grote databestanden. In dit concrete geval zal het gaan om het zoeken naar sentimenten op het gebied van drugs en verslaving in meer dan twee miljoen krantenpagina's in de periode 1900-1940. De hoop is dat we hiermee in de toekomst een onderzoeksinstrument in handen krijgen waarmee de representativiteit en validiteit van historisch onderzoek sterk vergroot wordt zonder in te boeten op de belangrijke rol van de intuïtie en creativiteit van de onderzoeker. De ambitie is om dit interdisciplinaire onderzoek niet alleen in nationaal maar ook in internationaal verband uit te voeren. Voorts zou het prachtig zijn als ik dit instrument samen met de collega's van de afdeling farmacoepidemiologie en klinische farmacologie ook zou kunnen inzetten in onderzoek op het gebied van 'pharmaceutical policy analysis'. De verschillende wetenschappelijke en maatschappelijke achtergronden van de betrokken onderzoekers in het nieuwe inspirerende David de Wied gebouw stemmen mij zeer hoopvol.

Met betrekking tot het onderwijs wil ik me vooral richten op het verder ontwikkelen en universiteitsbreed uitbouwen van de keuzevakken 'Geschiedenis van het geneesmiddel' en 'Geschiedenis van verslaving en verslavingsmiddelen'. Het doel hiervan is om een bijdrage te leveren aan het vergroten van de academische competenties bij de studenten farmacie. Voorts verheug ik me om verder deel uit te maken van de voor mij zo bijzonder vruchtbaar gebleken onderzoeksomgeving van het Descartes Centre for the History and Philosophy of the Sciences and the Humanities.

Dankwoord

Dames en heren, met het uitspreken van mijn ambities ben ik aan het eind van mijn rede gekomen. Gaarne sluit ik mijn bespiegelingen over ‘medicijn in context’ af met een dankwoord.

Ik dank ten eerste het bestuur van de Stichting Leerstoel Geschiedenis van de Farmacie, het College van Bestuur van de Rijksuniversiteit Utrecht en het bestuur van de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik hoop dat vertrouwen in de komende jaren verder waar te maken, samen natuurlijk met anderen: met de andere betrokkenen bij het onderzoek en het onderwijs op het gebied van de farmacie en de ‘life sciences’ in Utrecht en daarbuiten.

Dames en heren hoogleraren en andere medewerkers van de Universiteit Utrecht, beste Ton de Boer, Marcel Bouvy, Hans Ebberts, Toine Egberts, Rob Heerdink, Francisco Hernandez, Anke-Hilse Maitland-Van der Zee, Aukje Mantel, Jan Raaijmakers, Arjo Roersch Van der Hoogte, Tom Schalekamp, Suzanne Vijverberg, Ineke&Anja&Suzanne, en andere collega’s van de afdeling farmacoepidemiologie en klinische farmacologie, ik verheug mij op een voortzetting van de vruchtbare samenwerking. Vanaf het eerste moment dat ik bij de afdeling binnenstapte, heb ik de prikkelende uitdaging gevoeld.

Dames en heren studenten zonder uw luisterend oor en creatieve inbreng is de geschiedenis van de farmacie een vak zonder toekomst. Ik hoop u te laten zien dat reizen door de geschiedenis van de farmacie een spannende en uitdagende onderneming is die een essentiële bijdrage levert aan de academische verdieping van de studie farmacie.

Beste collega’s van de afdeling Metamedica van het VU medisch centrum, jullie hebben je vaak afgevraagd wat ik daar nu eigenlijk in Utrecht uitspook. Ik hoop dat ik meer dan een tip van de sluier heb opgelicht.

Beste Wijnand Mijndart, het is iedere keer weer een genoegen om je met veel bezieling leiding te zien geven aan het Descartes Instituut. Ik voel me vereerd in je gezelschap te mogen verkeren. Ook ben ik blij dat je Annemarieke Blankesteijn als

je rechterhand beschouwt. Ik waardeer de warme hand waarmee ze het Descartes Instituut organisatorisch op de rails houdt.

Beste Frans, laten wij de komende jaren vooral stug doorgaan met het scherpen van de geest en het stukbijten van onze tanden op de weerbarstige praktijk van ziekte, gezondheid en genezen.

Beste Stephen, zelden tref je een collega met wie je kunt lezen en schrijven en voor wie een half woord genoeg is om een nieuwe spannende tocht door het kleurrijke historische landschap te ondernemen.

Enthousiasme en nieuwsgierigheid zijn de woorden die bij me opkomen als ik denk aan mijn Utrechtse mentoren Cees de Blaey, Bert Leufkens en Huub Schellekens.

Collega's van de Commissie voor de Geschiedenis van de Farmacie van de KNMP, de Programmacommissie Wetenschappelijke Bijeenkomsten van de KNMP en haar onvermoeibare coördinatrice, Thea Betcke, het WINAP en natuurlijk het bestuur van de KNMP, het bestuur en de museumcommissie en Hariëtte Immerzeel van het Nationaal Farmaceutisch Museum, ik hoop op een voortzetting van de vruchtbare samenwerking.

In het bijzonder wil ik ook Annette Bierman bedanken voor haar deskundige en enthousiaste ondersteuning. Beste Annette, ik hoop van harte dat onze vruchtbare samenwerking mag blijven.

Hooggeleerde heren en vrouwen Bijker, Bijsterveld, Blume, De Vries, Dehue, Mol, Rip, de Wilde en Willems, en beste Amade M'charek en andere collega's binnen het wetenschapsonderzoek, verenigd in de door de KNAW erkende onderzoeksschool Wetenschap, Technologie, en Moderne Cultuur (WTMC), ik dank jullie voor jullie kritische gidsfunctie bij mijn ontdekkingsreis door de wondere hybride wereld van 'interventie', 'manipulatie' en 'representatie'. Ik heb door de jaren heen met een antropologische bril leren kijken naar 'wetenschap in actie'. Of het nu gaat om medische kennis, medische technologie, biotechnologie of om farmacie, ik ben het als vanzelfsprekend gaan beschouwen om wetenschap en technologie te problematiseren en op systematische wijze de constructie van feiten, meningen en verwachtingen te problematiseren, in kaart te brengen en te analyseren.

Beste Patricia Faasse, Frank Huisman, Hanco Jurgens, Bert Theunissen, Jaap Verheul, Joost Vijselaar en Jo Wachelder ik hoop dat we onze vriendschappelijke en vooral stimulerende discussies over de zin en onzin van wetenschapsgeschiedenis en medische geschiedenis kunnen voortzetten.

Beste Boris, ik kijk nu al weer uit naar de productie van onze inmiddels al weer tiende korte documentaire op het gebied van farmaceutische patiëntenzorg.

Beste Rogier, laten we ook ons nieuwe fotoproject met recepten uit de tweede wereldoorlog tot een succesvol einde brengen.

Mijn moeder, zussen en schoonfamilie beloof ik dat ik ook deze toga met de nodige bescheidenheid zal dragen.

Joes en Kalle, als jullie later groot zijn hoop ik dat jullie met de lof der zothed terugkijken op die man in toga op de foto.

Karin, mijn allerliefste levensgezel, jij weet als geen ander dat iedere slotzin bij mij de opmaat vormt voor een nieuwe openingszin.

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ Cees Banning (2010) Balkenende belde niet naar Merck over Organon. NRC 20 juli.
- ² Carlijne Vos (2011) Ons Organon moet een kans krijgen. Volkskrant 5 maart.
- ³ Verhoog J. (1998) 75 jaar Organon. NV Organon, Oss.
- ⁴ R. Cyran (2003) Farmadivisie van Akzo te laag gewaardeerd. NRC 22 oktober; Marcel aan de Brugh (2005), Middelgrote farmaceuten zijn te klein. NRC 3 oktober.
- ⁵ Wim Köhler (2008) De medicijnwedloop. NRC 10/11 mei.
- ⁶ Anonymous (1987) Molecules and markets. The Economist 7 february; Drews J. (1999) In quest of tomorrow's medicines. New York: Springer Verlag.
- ⁷ Jan Hein de Vroe (2011) Weijers is nog niet klaar met Akzo-Nobel. NRC 19/20 februari.
- ⁸ Joël Broekaert (2008) Crisis bij eigenaar Organon. NRC 4 april.
- ⁹ Jan Hein de Vroe (2011) Weijers is nog niet klaar met Akzo-Nobel. NRC 19/20 februari.
- ¹⁰ B. Leufkens (2010), Wordt de patiënt er beter van? Geneesmiddelontwikkeling en patiënt lijken elkaar kwijtgeraakt. De Academische Boekengids 80 (mei), 12-13.
- ¹¹ Shereen El Feki (2005), Prescription for change. The Economist 16 juni.
- ¹² Peter van Amelrooy (2010) Medicijnsector slikt bittere pil. Volkskrant 17 juli.
- ¹³ Pieters T (2004). Historische trajecten in de farmacie; Medicijnen tussen confectie en maatwerk. Hilversum: Uitgeverij Verloren. p.24. (ISBN 9789065508423)
- ¹⁴ Pieters T. (2005) Interferon: The science and selling of a miracle drug. Routledge: London. (ISBN 0415342465)
- ¹⁵ Pieters T. Snelders S. (2007) From King Kong pills to Mother's little helpers - Career cycles of two families of psychotropic drugs: The barbiturates and benzodiazepines. Canadian Bulletin of Medical History, 24, 1, 93-112
- ¹⁶ Geels FW. Pieters T. Snelders S. (2007) Cultural enthusiasm, resistance and the societal embedding of new (medical) technologies: Psychotropic drugs in the twentieth century. Technology Analysis & Strategic Management, 19, 2, 145-165.
- ¹⁷ Pieters T. Snelders S. (2009) Psychotropic drug use: Between healing and enhancing the mind. Neuroethics. 2, 63-73.

-
- ¹⁸ Snelders S. Pieters T. (2011) Speed in the Third Reich: Metamphetamine (Pervitin) Uses and a Drug History From Below. *Social History of Medicine*. Advanced access, February.
- ¹⁹ Snelders S. Kaplan C. Pieters T. (2006) On cannabis, chloral hydrate, and career cycles of psychotropic drugs in medicine. *Bulletin of the History of Medicine*. 80, 95-114.
- ²⁰ Van de Griend R. (2008) Hoe Viagra de wereld veranderde. *Vrij Nederland*, 12 april 2008, 32-45.
- ²¹ Roos J. Anticoagulantia. In Lammers, Nelemans, Siderius. *Algemene Farmacotherapie*. Leiden: Stafleu, 1961, 360-364, p. 360.
- ²² Loeliger EA (1985) In de greep van de prothrombinetijd; Een persoonlijke visie op 45 jaar antistollingsbehandeling. Leiden.
- ²³ Plooi M (1948). De behandeling van Thrombose met anticoagulantia. *NTvG* 92, 190-201.
- ²⁴ Kok K. (1955) De Prothrombinetijdbepaling tijdens (orale) behandeling met anticoagulantia. *NTvG* 99, 1374-1381; Loeliger E.A. (1985) In de greep van de prothrombinetijd, pp. 13-15; Visser J. (1997) Een kwarteeuw antistollingsbehandeling met behulp van de computer. *NTvG* 141, 55-58, p. 55.
- ²⁵ Jordan F.L.J. (1950) Een jaar thrombose-dienst. *NTvG* 94, 2610-2616.
- ²⁶ Thrombosediensten in Nederland. *NTvG* 98 463 1954
- ²⁷ Greep J.M., Martis E.E. Alkemade van P.P.H. Prinsen J.E. (1963) Trombose-preventie met anticoagulantia. *NTvG*. 107, 2085-2091.
- ²⁸ Loeliger E.A. (1960) Indicaties voor de behandeling met anticoagulantia in de huispraktijk. *NTvG* 106, 833-839; Loeliger E.A. (1985) In de greep van de prothrombinetijd, p, 18.
- ²⁹ Redactie (1977) Bewaking antistol-lijn in de huisartspraktijk. *Huisarts en Wetenschap* 20, 174; Westhoff M.P. (1977) Antistollingsmiddelen in enige huisartspraktijken. *Huisarts en Wetenschap* 20, 175-177.
- ³⁰ Loeliger E.A. (1962) Ongewenste bijwerkingen van anticoagulantia. *NTvG* 109, 25-27, p.25.
- ³¹ Westhoff M.P. (1977) Antistollingsmiddelen in enige huisartspraktijken. *Huisarts en Wetenschap* 20, 175-177, p. 177.
- ³² Nobbe Y. Pilon M. (2010) Ontwikkeling en geschiedenis van anticoagulantia en trombosediensten in Nederland in 1950-2000. Masterscriptie, Universiteit Groningen.

³³ Pieters T.(2008) Book review. Jeremy A. G, *Prescribing by numbers: drugs and the definition of disease*, Baltimore, John Hopkins University Press, 2007. *Medical History* 2008 52(3): 414–416.

³⁴ Zie voor een vergelijkbare maar meer sociologisch georiënteerde benadering: Collins R. (1999) *Macrohistory; Essays in sociology of the long run*. Stanford: Stanford University Press.

³⁵ Cook, H. J. (2007) *Matters of Exchange: Commerce, Medicine, and Science in the Dutch Golden Age*. Yale: University Press.