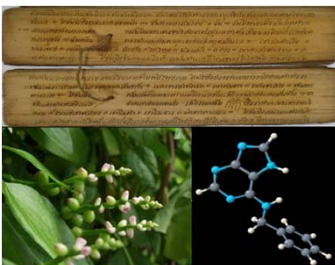


Planten als bron van medicijnen



Planten ontsaaien!?
NIBI - 10 & 11 mei 2019

dr. ing. Edwin van den Worm

e.vandenworm@uu.nl

Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Historie



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Tallose opgravingen, fossiele resten, afbeeldingen en overleveringen bewijzen het eeuwenoude gebruik van planten als (toendertijd enige!) bron van geneeskrachtige producten.



Het is overduidelijk dat, sinds het ontstaan van de mensheid, mensen gebruik hebben gemaakt van de aanwezige natuurlijke bronnen om hun ziekten en aandoeningen te behandelen.

Dit gebruik heeft eeuwenlang bestaan en bestaat in sommige culturen nog steeds.



Aanwijzingen voor medicinaal plantengebruik in de prehistorie

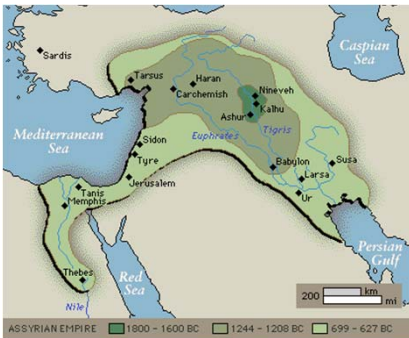
In 1992 publiceerde onderzoeker Lietava de ontdekking van een ongeveer 60.000 jaar oud *Homo neanderthalensis* graf in Irak, met daarin fossiele stuifmeelkorrels van plantensoorten die geen bekende decoratieve of culinaire rol hadden.

J. Lietava
Medicinal plants in a middle Paleolithic grave Shanidar IV.
J. Ethnopharmacology 1992;35(3):263-266.

De resten van de 6 geïdentificeerde planten blijken afkomstig te zijn van traditioneel gebruikte medicinale planten (waaronder oa. duizendblad-, efedra-, heemst- en kruiskruidsoorten).



Gebruik van plantaardige medicijnen in het oude Assyrië



Eén van de oudst bekende bronnen: een 4000 jaar oude kleitablet met daarop verschillende plantaardige remedies tegen diverse aandoeningen.

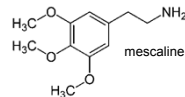
Opgegraven kleitabletten uit de bibliotheek van Ashurbanipal (heerser over Assyrië; circa 2000 BC) bevatten gedetailleerde beschrijvingen van het bereiden van grote aantallen plantaardige medicinale extracten (van onder meer opium, laurier, karwij en tijm).



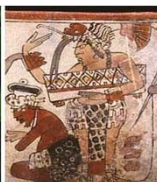
Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Maya beschaving: ~2000 BC tot 250 AD

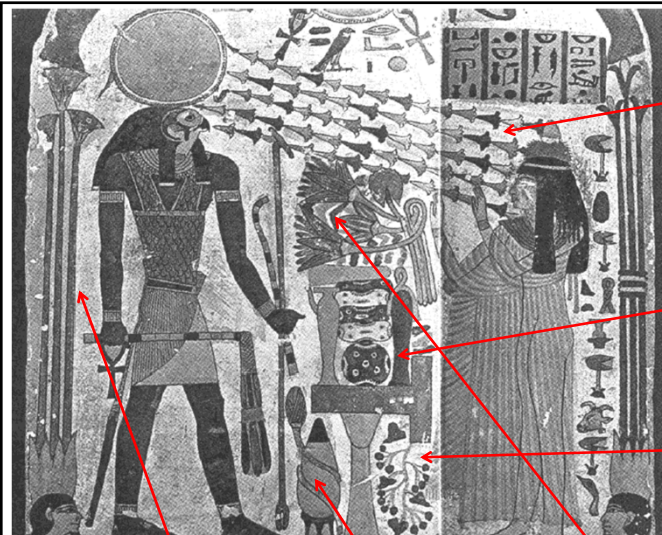


Lophophora williamsii
(peyote)



Universiteit Utrecht

E. van den Worm



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Traditionele plantaardige geneeskunde

Traditional Chinese Medicine (TCM)

Ayurveda

Egyptian Traditional Herbalism

Amazonian Herbal Medicine

European Medical Herbalism

Native American Herbal Medicine

African Traditional Herbal Medicine



'Modern' Herbal Medicine / Fytotherapie

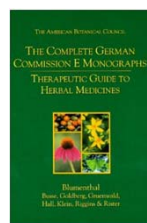
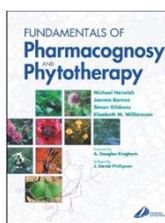
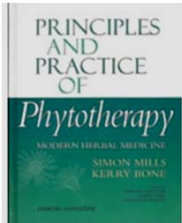
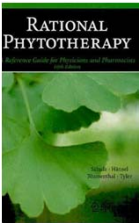


Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Definitie van Fytotherapie:

‘ Het gebruik van planten of plantenextracten voor medicinale doeleinden
(en dan met name planten die geen deel uit maken van het
normale, dagelijkse voedingspatroon)’



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Fytotherapie ≠ Homeopathie !!



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Medicinale planten



Dodoens
1554



E. van den Worm

Wilg (*Salix spp.*)



Belangrijke 'culturele' boom in Nederland
(klompen, wilgentenenmatten,
erosiebescherming etc.).



Al reeds in de 5e eeuw BC schreef Hippocrates over het gebruik en de gunstige medicinale eigenschappen van wilgenbast-thee.

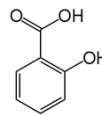


Verspreid over het gehele Amerikaanse continent gebruikten de indianen wilgenbast als een vast ingrediënt van hun medicatie.

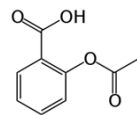
Vele eeuwen later werd ontdekt dat *Salix*-bast veel **salicylzuur** bevat (= koortsremmend).

Dit heeft uiteindelijk geleid tot de ontwikkeling van **aspirine** (patent in 1899).

Pas in 1972 werd het werkingsmechanisme van aspirine opgehelderd (Nobelprijs in 1982).



salicylzuur



acetylsalicylzuur
(aspirine)



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Bolpapaver of Slaapbol (*Papaver somniferum*)



Papaverextracten worden wereldwijd al meer dan 6000 jaar medicinaal gebruikt.

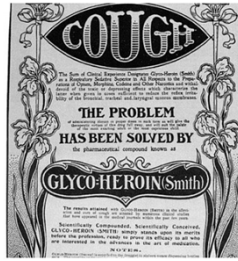
Papaverextracten werden vooral gebruikt als sedativum (verdovings- en slaapmiddel) en bij de behandeling van astma, maag- en darmproblemen en oogproblemen.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Morfine (± 2 mg morfine / mL; van 1849-1930(!))



Am. J. Ph. 7 [Dovember, 1903]

BAYER Pharmaceutical Products HEROIN-HYDROCHLORIDE

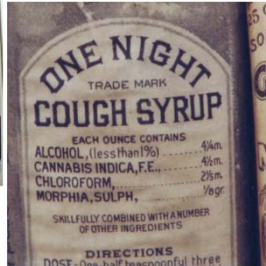
is pre-eminent adapted for the manufacture of cough elixirs, cough balams, cough drops, cough lozenges, and cough medicines of any kind. Price in 1 oz. packages, \$2.50 per ounce; less in larger quantities. The efficient dose being very small (1-48 to 1-24 gr.). It is

The Cheapest Specific for the Relief of Coughs
(In bronchitis, phthisis, whooping cough, etc., etc.)

WHERE FOR LITERATURE TO
FABRIKRIJKE OF ELBERFELD COMPANY
Selling Agents
P. O. Box 2160
40 Stone Street, NEW YORK.



Spaanse reclamecampagne van Bayer uit 1912 waarin heroine als een "goed te verdragen remedie tegen hoest" wordt aangeprezen.



Kina boom (*Cinchona spp.*)



Cinchona officinalis L. (1753): Quinine Bark

Cinchona pubescens Vahl (1790): Quinine Tree

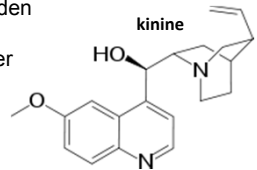


De medicinale eigenschappen van de *Cinchona* boom werden als eerste ontdekt door de Quechua indianen uit Peru en Bolivia (spieverslapper en koortsbestrijding).

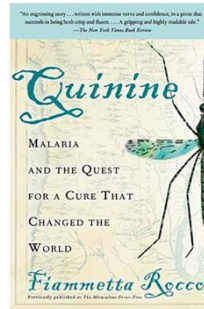
Het gebruik van extracten van de kinabast werd rond de 17^e eeuw naar Europa gebracht door de Jezuïeten.



- ±1631: kinabast gebruikt om malaria in Rome te bestrijden
 1817: isolatie van zuivere **kinine** uit *Cinchona* bast
 1930: Nederlandse plantages in Java produceren meer dan 10 miljoen kilo kinabast (97% van de wereldproductie van kinine!)
 1944 (2001, 2018): totaalsynthese van kinine



Kinine is wereldwijd tot aan de jaren '40 het meest gebruikte anti-malariamiddel geweest en heeft honderdduizenden levens gered.



Nederland officieel malariavrij in 1970(!)



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Zomeralsem (*Artemisia annua*)



Deze plant wordt in China al eeuwenlang gebruikt, ondermeer bij de behandeling van koorts.

Het gebruik ervan was langzamerhand wat in onbruik geraakt, totdat er in het eind van de jaren '70 een oud Chinees boek (± 340 AD) getiteld "het Chinese handboek van recepten voor behandelingen van spoedeisende situaties" werd 'herontdekt' waarin de medicinale toepassingen van deze plant uitgebreid behandeld werden.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)



Traditioneel gebruikt tegen huidaandoeningen en huidontstekingen, als wondhelend middel (*Hippocrates*, 400 BC), tegen 'mentale zwakte' en tegen bepaalde maag-darm klachten.

In hoge doses giftig voor grazend vee (levertoxiciteit en 'foto-sensitisatie').

Sint-janskruid is één van de meest onderzochte medicinale planten van de laatste jaren.

Sint-janskruid bevat oa. **hypericin** en **hyperforin**.



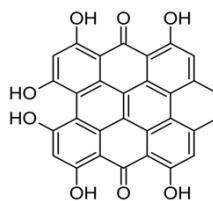
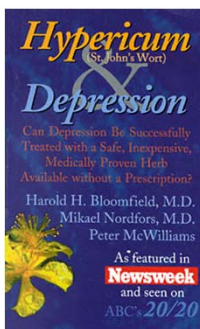
Universiteit Utrecht

E. van den Worm

'Plantaardige Prozac'

Een omvangrijke studie uit 2005 rapporteerde dat sint-janskruid effectiever was bij de behandeling van milde depressies dan fluoxetine (Prozac®).

De meeste gestandaardiseerde *hypericum*-producten op de markt zijn gestandaardiseerd op 0,3% hypericin.

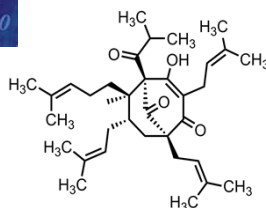


hypericin

Hyperforin heeft potente topicale antibiotische effecten en wordt inmiddels ook bestudeerd als mogelijk middel bij de behandeling van alcoholisme.

Sint-janskruid heeft interacties met andere geneesmiddelen door een effect op specifieke leverenzymen (zgn. CYP-enzymen).

Opletten bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen!



hyperforin



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft in 2007 een preparaat van sint-janskruid (merknaam *Hyperiplant*®) geregistreerd als medicijn tegen milde tot matige depressie.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Berk (*Betula* spp.)



Het sap en de bast van de berk worden al eeuwenlang traditioneel gebruikt.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

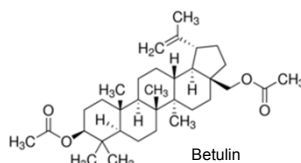
Een extract van berkenbast is een geregistreerd geneesmiddel voor de behandeling van oppervlakkige (huid)wonden.

BIRKEN

Episalvan®-gel

Product Candidate	Indication	Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III	Approved*
Episalvan (AP101)	Partial Thickness Wounds					✓
Episalvan (AP101)	Epidermolysis Bullosa (EB)					

*Approved in the EU, Norway and Iceland, January 2016.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Yam wortel (*Dioscorea spp.*)

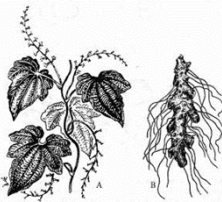


Universiteit Utrecht

E. van den Worm

In 1949 werd in Amerika uit een Mexicaanse Yam-soort **diosgenine** (een steroid-saponine) geïsoleerd. Deze verbinding leidde tot de ontdekking van de mogelijkheid tot het synthetiseren (uitgaande van diosgenine) van de menselijke hormonen **testosteron** en **progesteron**.

Door dit onderzoek werd zo'n twee jaar later het progestagene hormoon **norethisterone** gesynthetiseerd, wat volgens de onderzoekers een '*superactieve hormonale verbinding*' was. Uiteindelijk werd deze verbinding het hoofdingrediënt van 'de pil'.



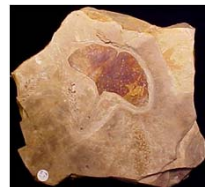
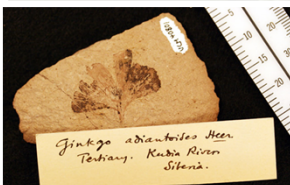
Verder wordt er op dit moment ook nog onderzoek gedaan naar twee andere stoffen uit de Yam wortel: **dioscorine** and **dioscine** (allebei alkaloiden). Deze verbindingen lijken verschillende interessante activiteiten te bezitten waaronder oa. lokale pijnstilling, antidiuretische effecten en effecten op het centraal zenuwstelsel (zoals acetylcholine-remming en analeptische (bevordering van de ademhaling) effecten).



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Japanse notenboom (*Ginkgo biloba*)



"Levend fossiel": meer dan 200 miljoen jaar oud.

Nu nog maar één enkele soort over: *Ginkgo biloba*.

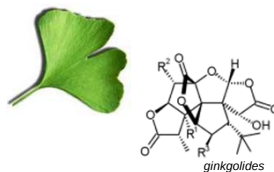


Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Een gestandaardiseerd *Ginkgo* extract (**EGb 761®**) vertoont de volgende activiteiten:

- Bevordering van de bloeddoorstroming in weefsels en organen.
- Bescherming tegen celschade door vrije radicalen.
- Tegengaan van bloedplaatjes-aggregatie en bloedstolsels.



Op dit moment wordt er veel onderzoek gedaan naar de werking van *Ginkgo* bij geheugenproblemen en dementie en naar de bloedstroom-bevorderende activiteiten (met name in de hersenen).

Er zijn inmiddels al een aantal zeer interessante bevindingen gedaan. In Frankrijk en Duitsland is *Ginkgo* geregistreerd als geneesmiddel.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

(Dodelijk) giftig en toch medicinaal?



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Sneeuwkllokje (*Galanthus nivalis*)



De sneeuwkllokjes-familie bevat een alkaloïde genaamd **galantamine** (een cholinesterase-remmer).

Deze verbinding kan uit de bollen van de planten worden geïsoleerd en wordt als geregistreerd geneesmiddel gebruikt.

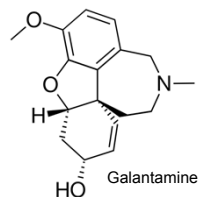


Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Galantamine wordt gebruikt als geneesmiddel bij de behandeling van lichte tot matig-ernstige stadia van de ziekte van Alzheimer en sommige andere vormen van dementie.

Dit middel zorgt bij veel patiënten voor een stabilisering van de cognitieve functies. Galantamine wordt op de markt gebracht door Janssen-Cilag B.V. onder de merknaam **Reminyl®**.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Vingerhoedskruid (*Digitalis purpurea*)



Vingerhoedskruid is erg giftig en bevat de hartglycosiden **digoxine** en **digitoxine**.

Digitalis extracten werden veel gebruikt bij hartklachten en oedeemvorming.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

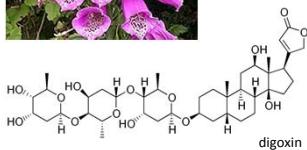
Tijdens het observeren van een patient met oedeem die succesvol behandeld werd met een *Digitalis* extract viel het de Engelse botanist en chemicus William Withering op dat de polsslag van de patient ook significant veranderde.

Withering werd daardoor beroemd door het onderkennen van de effecten van de inhoudsstoffen van vingerhoedskruid op het hart.

In 1785 publiceerde Withering een beroemd artikel getiteld '*An account of the Foxglove and some of its medical uses*' waarin hij voor het eerst 'klinische trials' met *Digitalis* beschreef.



William Withering (1741 - 1799)



Digitalis purpurea L.



Universiteit Utrecht

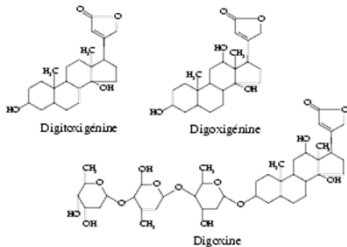
E. van den Worm

Een groep van medicinale inhoudsstoffen van *Digitalis* (zgn. hart-glycosiden) staat tegenwoordig bekend onder de naam '**Digitaline**'.

Digitalis wordt tegenwoordig vaak voorgeschreven bij onregelmatige hartslag problemen (aritmieën en fibrilleren). Het wordt ook vaak gebruikt tegen hartfalen.



Merknaam: Crystodigin®



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Taxus of Venijnboom (*Taxus brevifolia* & *Taxus baccata*)



Taxus-bast, naalden en bessen bevatten toxische taxanen waaronder de verbinding **taxol**.

Het succes van Taxol® (paclitaxel), geïsoleerd uit de *Taxus*, toont duidelijk aan dat ook in de 'moderne tijd' nog steeds waardevolle medicijnen uit planten gehaald kunnen worden.

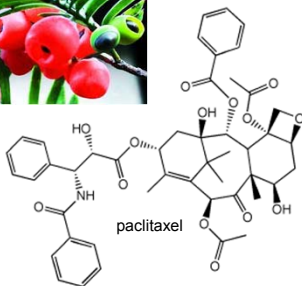
In 1969 leverde ± 1200 kg. *Taxus*-bast slechts ± 28 kg. ruw extract op en daaruit werd ongeveer 10 gram zuivere taxol geïsoleerd

Synthese van Taxol was zeer tijdrovend en kostbaar en vereiste meer dan 100 synthese-stappen.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

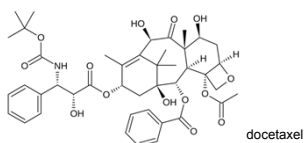


Paclitaxel (Taxol®) wordt wereldwijd door experts beschouwd als een zeer goed werkzame anti-kanker verbinding en staat op de 'WHO list of essential medicines'.

Taxol laat goede resultaten zien bij de behandeling van ovarium- en borstkanker en is inmiddels een geregistreerd geneesmiddel bij de behandeling van deze kankersoorten.

Behandelingskosten per patiënt: ± € 25.000,-

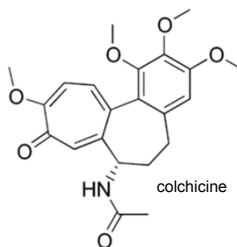
Docetaxel (Taxotere®): vanuit de precursor (= voorloper-molecuul) 10-deacetylbaccatin III uit *T. brevifolia*.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Herfsttijloos (*Colchicum autumnale*)



De naam *Colchicum* is afgeleid van Colchis, de streek waar de mythologische gifmengster Medea woonde.

C. Autumnale bevat de zeer giftige alkaloïde **colchicine**.

Dodelijke dosis: ~ 0,8 mg/kg lichaamsgewicht.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Colchicine-extract werd voor het eerst beschreven als een middel tegen jicht in het beroemde naslagwerk *De Materia Medica* door Dioscorides in de eerste eeuw na Christus.

Colchicine werd pas voor het eerst geïsoleerd in 1820 door de Franse scheikundigen Pelletier en Caventon.

In 1883 bracht de chemicus Zeisel opheldering omtrent de chemische structuur.

Vanwege de toxiciteit heeft het lang geduurd voordat colchicine officieel geregistreerd werd in Nederland (als tablet van 0,5 of 1 mg colchicine).

In de Verenigde Staten werd colchicine pas in 2009 officieel geregistreerd.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Roze maagdenpalm (*Catharanthus roseus*) of (*Vinca rosea*)



Oorspronkelijk afkomstig van Madagascar.

Eeuwenlang gebruikt als traditioneel medicijn (malaria, diabetes).

Licht hallucinogeen en toxisch.

Bloeddrukverlagend (**ajmalicine**).

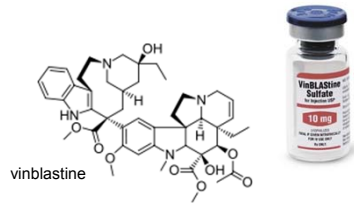


Universiteit Utrecht

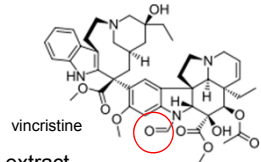
E. van den Worm

Na eeuwenlang als traditioneel medicijn te zijn gebruikt, toonden studies in de jaren '50 aan dat *C. roseus* meer dan 70 alkaloiden bevat waarvan velen biologisch actief zijn (en vaak toxisch).

Na observaties dat het drinken van een *Catharanthus*-thee (met daarin **vinblastine**) tot een afnemend aantal witte bloedcellen leidde, suggereerden onderzoekers dat vinblastine wellicht effectief zou kunnen zijn tegen kankers bij witte bloedcellen zoals lymfomen.



Een andere geïsoleerde verbinding was **vincristine**. De ontdekking dat deze verbinding leidt tot afname van beenmergactiviteit resulteerde in onderzoek naar de activiteit van vincristine in muizen met leukemie. Deze muizen leefden significant langer na toediening van een *Vinca* extract. Vincristine werd in 1963 geregistreerd door de Amerikaanse FDA (*Food and Drug Administration*) onder de naam Oncovin®.



Vincristine en vinblastine zijn nu veelgebruikte, specifieke anti-kankermiddelen.

Wonderboom (*Ricinus communis*)



Wonderolie (ricinusolie, castor-olie): beroemd (en berucht) sinds de Middeleeuwen.

Huidig medicinaal gebruik: sterk laxeermiddel (in de Indiase Ayurveda: 'geheugenbevorderend').



Ricine

Dodelijke dosis:

± 1-2 mg. (intraveneus of inhalatie)

± 1-2 g. (oraal)

Universiteit Utrecht

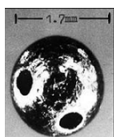
E. van den Worm



Georgi Markov, 07-09-1978



† 11-09-1978



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Giftig vs. Medicinaal?



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Planten & Europese heksenvervolgingen (15^e & 16^e eeuw)



Datura stramonium
thorn apple, jimson weed,
devil's trumpet, devil's weed
(Doornappel)
Universiteit Utrecht



Atropa belladonna
deadly nightshade, belladonna
(Wolfskers)



Hyoscyamus niger
black henbane,
stinking nightshade,
(Bilzekruid)



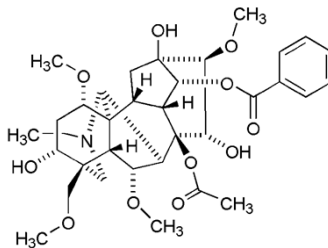
Mandragora officinarum
mandrake
(Alruin)



Aconitum
monkshead, aconite,
wolfsbane
(Monnikskap)
E. van den Worm



Alle plantdelen zijn uitermate giftig
(zelfs de honing!)



Aconitine

extreem krachtig neurotoxine ('Queen of Poisons')



Aconitum napellus



Paracelsus (1493-1541):

*“Alle Ding' sind Gift, und nichts ohn' Gift;
allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist ”*

“Alles kan giftig zijn, alleen de dosis
bepaalt of iets giftig is of niet ”



Universiteit Utrecht



E. van den Worm

Enkele veelvoorkomende misvattingen op het gebied
van fytotherapie en medicinale planten:



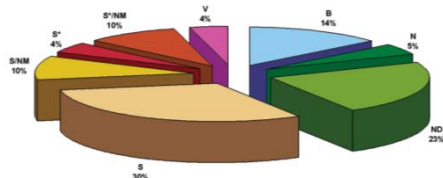
Universiteit Utrecht

E. van den Worm

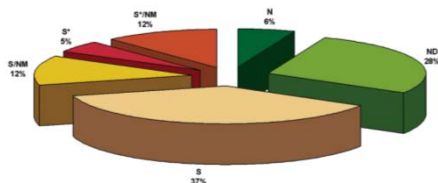
“ Het gebruik van medicinale planten is ouderwets en achterhaald ”

Oorsprong nieuwe geneesmiddelen (1981-2010)

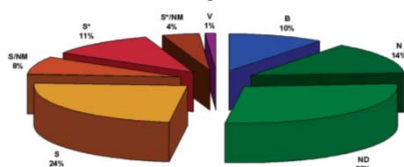
Alle geneesmiddelen



Laag-moleculaire verbindingen



Anti-kanker geneesmiddelen



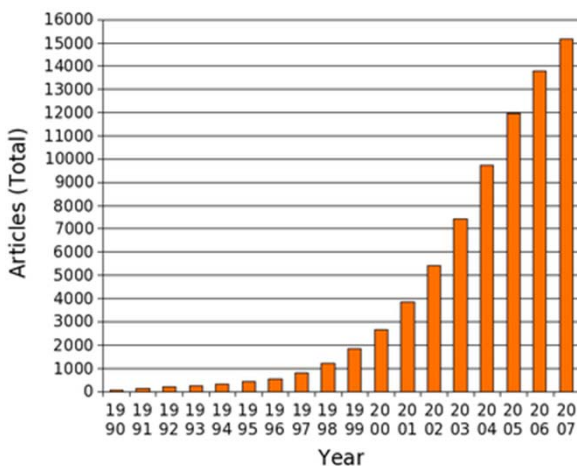
N = zuiver *natuurlijk* produkt
 ND = afgeleid van *natuurlijk* produkt
 NM = *natuurlijk* produkt 'mimeticum'
 S* = *synthetisch*, *farmacofoor* van een *natuurlijk* produkt

Newman & Cragg (2012); J Nat Prod 75(3):311-335.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm



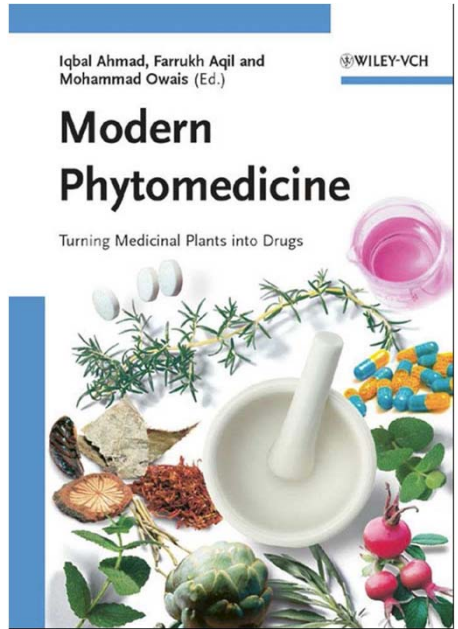
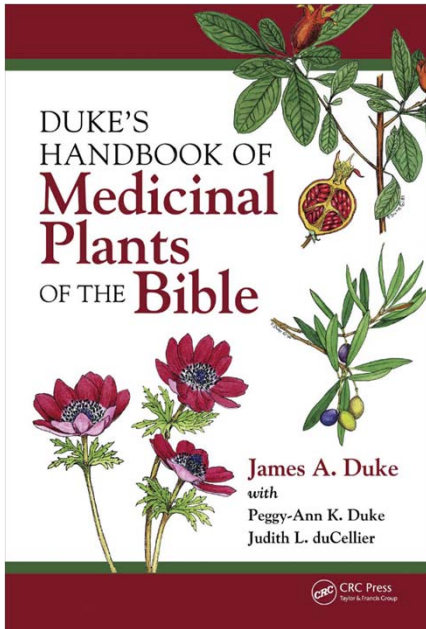
Totaal aantal onderzoeksartikelen die de zoekterm '*phytotherapy*' bevatten en die beschikbaar zijn op *PubMed* van 1990-2007.

anno 2019: > 39000



Universiteit Utrecht

E. van den Worm



Universiteit Utrecht

E. van den Worm



Onoordeelkundig (medicinaal) gebruik van planten kan (levens)gevaarlijk zijn!

Medicinale planten(extracten) kunnen ook (ernstige) bijwerkingen hebben!

Medicinale planten zijn geen 'wondermiddelen'!

Bij gebruik van medicinale planten: gebruik je gezonde verstand!



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Traditionele plantaardige geneeskunde in de 21^e eeuw

75%-90%(!) van de menselijke populatie in ontwikkelingslanden is (nog steeds) afhankelijk van natuurlijke, plantaardige geneesmiddelen als hun enige bron van medicijnen.

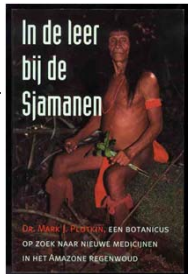
De Westerse interesse in medicinale planten heeft zich nu vooral gefocussed op de kennis van lokale bevolkingen van verschillende 'primitieve' locaties (met name ook de inheemse bevolking van tropische regenwouden).



Ethnobotanisten brengen soms veel tijd door bij inheemse stammen om hun kennis van medicinaal gebruik van planten te bestuderen voordat deze kennis voor altijd verdwenen is (Mark Plotkin: *In de leer bij de Sjamanen; een botanicus op zoek naar nieuwe medicijnen in het Amazone regenwoud*; 1993).

De voortdurende verwoesting van het tropisch regenwoud dreigt te leiden tot het verdwijnen van duizenden mogelijk interessante medicinale planten die nog nooit goed wetenschappelijk onderzocht zijn.

Ook het verdwijnen van oude stammentradities en het verlies van leefgebied leidt tot een sterk afnemende interesse en kennis van medicinale planten.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Conclusies:

Medicinale planten en planteninhoudsstoffen hebben een zeer belangrijke rol gespeeld in de geschiedenis van de ontwikkeling van de mensheid.

Ongeveer 30% van alle voorgeschreven geneesmiddelen en $\pm$ 11% van de door de WHO als 'essentieel' gekenmerkte geneesmiddelen is afkomstig van planten.

Een groot aantal (synthetische) medicijnen is afkomstig van zgn. '*precursor*' (= voorloper) verbindingen die oorspronkelijk uit planten afkomstig zijn.

Van de in totaal geschatte 390.000 plantensoorten op aarde komen ongeveer 160.000 soorten voor in tropische gebieden.

Minder dan 10% daarvan is grondig getest op mogelijke medicinale toepassingen.

Wanneer verstedelijking, industrialisatie en ontbossing doorgaan in het huidige tempo, verwachten sommige wetenschappers dat aan het eind van deze eeuw ongeveer 50% van alle plantensoorten op aarde bedreigd of uitgestorven is.

Farmacognosie, fytotherapie en fytochemie kunnen een belangrijke rol spelen bij het (her)ontdekken en ontwikkelen van nieuwe medicijnen.



One in five of world's plant species at risk of extinction

Tuesday 10 May 2016 00.01 BST

Global report highlights threat to food security and medicine supplies but also reveals 2,000 new species are discovered each year



One of the biggest factors threatening plant species is the destruction of habitats, including for farming, such as palm oil production (pictured) and cattle ranching. Photograph: Marco Longari/AFP/Getty Images

One in five of the world's plant species is threatened with extinction, according to the first global assessment of flora, putting supplies of food and medicines at risk.



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Medicinale planten zijn verre van saai



Universiteit Utrecht

E. van den Worm

Vragen?



Uitsluitend voor gebruik

E. van den Worm