

# Klinische Farmacologie

★

Openbare les gehouden aan de  
Rijksuniversiteit te Utrecht op  
dinsdag 13 november 1956

door

Dr F. A. NELEMANS

Privaat-docent in de klinische farmacologie

★

*Mevrouw en mijne Heren Leden van het College van Curatoren,  
Hooggeleerde Heren Professoren,  
Zeergeleerde Heren Lectoren en Privaatdocenten,  
Dames en Heren leden van de Wetenschappelijke staf,  
Dames en Heren Studenten  
en voorts Gij allen, die door Uw tegenwoordigheid blijk geeft  
van Uw belangstelling,  
Zeer gewaardeerde toehoorderessen en toehoorders,*

Wanneer wij in het Geneeskundig Woordenboek van Pinkhof het woord farmacologie opzoeken, vinden wij dit omschreven als kennis van de geneesmiddelen; geneesmiddel-leer. Er wordt aan toegevoegd dat de farmacologie gesplitst wordt in 4 onderafdelingen, nl. farmacognosie (= kennis der geneesmiddelen wat hun samenstelling, etcetera, betreft), farmacodynamie (= kennis van de werking der geneesmiddelen), farmacie (= artsenijsbereidkunde) en therapie (= toepassing van geneesmiddelen bij de zieke mens)

Het dagelijks spraakgebruik verstaat onder farmacologie dat, wat eigenlijk juister omschreven wordt met farmacodynamie. Nu de woorden farmacologie en farmacoloog zich eenmaal ingeburgerd hebben en er geen aanleiding is om verwarring te duchten, is er alle reden om ze in de beperkte zin van farmacodynamie te handhaven.

Hoewel als erkende wetenschap nog zeer jong en nauwelijkt enigszins ontwikkeld, bestaat de farmacologie in engere en ruimere zin zo lang als de mens zich bezig houdt met het genezen van zieken. Vroeger was het de medicijnman en de priester, later de practiserende geneesheer, die zich uit ervaring en overlevering kennis verwierf over de werking van bepaalde geneesmiddelen, een kennis die vaak verrassend groot was en soms in overeenstemming met moderne opvattingen.

De oorspronkelijke farmacologen waren clinici. Zij waren er op uit om een inzicht te krijgen in de werking van bestaande geneesmiddelen. Aan de ene kant stond de vraagstelling: hoe werkt een bepaald geneesmiddel (en daarmee dus: aan welke patiënten kan ik het met profijt geven?), aan de andere kant de vraag, wanneer het on- of weinig gezuiverde natuurproducten betrof: wat is het werkzame bestanddeel; later ook: wat zijn de werkzame bestanddelen en hoe werken die eventueel tezamen? Toen echter ruim een eeuw geleden het isoleren van bepaalde werkzame principes uit planten-, dieren- en delfstoffenrijk op wat grotere schaal begon en toen later de synthese van stoffen, na een aanvankelijk schuchter begin, een onvoorziene en ongedachte bloei nam, bleek er behoefte aan geschoolde mensen, die ervaring met dierproeven hadden, om de ontwikkeling van geneesmiddelen voor de mens zo profijtelijk mogelijk te laten verlopen. Er ontwikkelden zich speciale laboratoriumtechnieken en experimenteel nam de ervaring steeds toe. Naarmate de organische chemie zijn wicken verder uit ging slaan, lag het

voor de hand, dat men in het laboratorium trachtte na te maken, wat de natuur produceerde. En vandaar was het principieel een kleine stap om chemische veranderingen aan te brengen met de bedoeling om beter werkzame en minder toxische stoffen te krijgen. Kende men de structuur van een verbinding, dan trachtte men eenvoudigere en daardoor goedkopere verbindingen te synthetiseren, met eenzelfde werking.

Dit alles bracht met zich mee, dat het zuiver experimenteel farmacologisch onderzoek zo'n omvattende taak werd, dat eigen klinisch werk naast het laboratoriumwerk meestal niet meer mogelijk bleek. Daar kwam nog bij, dat men bij het zoeken naar nieuwe verbindingen met een bepaalde werking, stoffen tegen kwam, die geheel andere werkingen hadden, die men van de natuurproducten nog niet kende, maar die niettemin voor de kliniek grote perspectieven openden. Zo heeft men b.v. op deze wijze de tegenwoordig zo belangrijke groep van de antihistaminica gevonden. Mede door deze vondsten is het bij verschillende fabrieken zelfs gewoonte geworden om iedere nieuw-gesynthetiseerde groep van verbindingen farmacologisch in alle richtingen te onderzoeken, omdat van te voren nooit voorspeld kan worden, wat er niet toevallig voor nuttigs uit zou kunnen komen.

Zo ging de farmacoloog zijn werk beperken tot het laboratorium alleen. Het experimenteel farmacologisch werk is daarmee niet alleen enorm uitgebreid, maar vanzelfsprekend veel interessanter en verantwoordelijker geworden. Maar de afstand tot de kliniek werd steeds groter. Bij zeer velen van de huidige farmacologen ontbreekt zelfs klinische ervaring vrijwel geheel, daar zij zich al zeer vroeg in het laboratorium begeven; misschien ook daardoor is soms zelfs klinische belangstelling nauwelijks of niet meer aanwezig.

Hoewel dus de resultaten van het farmacologisch laboratorium voor onze samenleving niet hoog genoeg aangeslagen kunnen worden en de verder schrijdende ontwikkeling voor

de toekomst nog onnoemelijk veel belooft, moet men vaststellen, dat er tussen het laboratorium en de kliniek een kloof bestaat. Aan de ene kant zijn de meeste farmacologen dus geen klinici meer; aan de andere kant is het de klinici door de differentiatie en verfijning van de laboratorium-technieken niet meer mogelijk de experimentele resultaten voldoende of geheel naar hun waarde te beoordelen. Daarnaast beschikt men tegenwoordig over verschillende mogelijkheden om afwijkingen bij mensen te beïnvloeden, waarbij het dierexperiment ons in de steek laat en een groot deel van het farmacologisch onderzoek dus direct op de mens moet geschieden. Hier is klinische ervaring voor de farmacoloog dus noodzakelijk. Overal waar een kloof bestaat, doet zich de behoefte voor om een brug te slaan. Deze gevraagde verbinding tussen het laboratorium en de kliniek, tussen de experimentele farmacologie en de farmacotherapeutische behandeling der patiënten kan men omschrijven als klinische farmacologie.

Wanneer men de euvele moed heeft in deze tijd van steeds verder gaande specialisatie nog een extra afscheiding voor te staan, zal men voldoende klemmende redenen moeten hebben. Aan de ene kant zal men moeten aantonen, dat de huidige differentiatie inderdaad, hetzij op theoretische, hetzij op praktische gronden, niet ver genoeg gaat, maar aan de andere kant heeft men eveneens de plicht duidelijk te maken, dat zonder nadere specialisatie geen bevredigende oplossing voor de situatie te vinden is. Last but not least zal men een omschreven afbakening van het nieuwe terrein moeten kunnen geven, waarbij men door de problematiek en de methodiek deze afscheiding rechtvaardigt.

Uit het voorafgaande is gebleken, dat er in vele gevallen duidelijk behoefte gevoeld wordt aan een schakel tussen laboratorium en kliniek. De snelle ontwikkeling van de geneeskunde, die voortdurend uitgebreider klinisch onderzoek nodig maakt en een veel intensievere literatuurstudie eist

om „bij te blijven” dan vroeger; het steeds meer in behandeling kunnen nemen van patiënten, die eertijds geen hulp verleend kon worden met daarnaast een waarschijnlijk onvermijdbare sterke administratieve belasting, maken het eigenlijk iedere practiserende arts onmogelijk voldoende tijd uit te trekken om zich zo in de problemen en technieken van het farmacologisch onderzoek in te werken, dat van deze zijde een uitvoerbare oplossing te verwachten is. Aan de andere zijde heeft het farmacologisch laboratorium zich zo zeer in de zuivere experimentele richting ontwikkeld en is alleen het bijhouden van de litteratuur al zo'n omvangrijke taak geworden, dat er voor de kliniek nauwelijks meer tijd overblijft. De ervaring heeft geleerd, dat er van die kant eveneens weinig heil te verwachten is. De nu bereikte differentiatie is te ver gegaan, dan dat daar op eenvoudige wijze op terug gekomen zou kunnen worden. Op bovenstaande praktische gronden verdient het specialisme klinische farmacologie inderdaad zijn bestaansrecht en zal de behoefte eraan in de komende jaren steeds groter worden.

Alvorens een nadere omschrijving van het arbeidsveld van de klinisch farmacoloog te geven is het, ter vermindering van misverstanden, nuttig om te wijzen op het verschil tussen farmacologie in engere zin (farmacodynamie) en therapie. De farmacologie houdt zich bezig met een inzicht te verkrijgen in de werking der geneesmiddelen met als (onbereikbaar) ideaal, dat men van iedere chemische stof, waarvan men de structuur kent, zal kunnen zeggen op welke wijze de normale en zieke stofwisseling beïnvloed zullen worden, zowel in kwalitatieve als in kwantitatieve zin. De therapie is de consequentie van de praktische toepassing der kennis, in de farmacologie verworven, op één bepaalde zieke mens.

Terwijl in de farmacologie dus *de mens* in het geding is, is in de therapie *een mens* het object.

De beschikbare tijd laat beslist niet toe alle facetten van de klinische farmacologie aan een nauwkeurige beschouwing te onderwerpen, noch het arbeidsterrein van de klinische farmacoloog precies af te bakenen; slechts enkele hoofdpunten zullen naar voren gebracht kunnen worden.

Even goed als in het laboratorium de werking van (mogelijke) geneesmiddelen zeer vaak aan het gezonde proefdier bestudeerd wordt, zal men met profijt de werking van verschillende stoffen aan de gezonde mens willen bestuderen en soms ook moeten bestuderen. Naast de specifiek farmacologische problemen en vraagstellingen, zoals het laboratorium die ook kent, zijn er nog geheel andere kanten, die bij een dergelijk onderzoek rigoreus beschouwd moeten worden. Voor alles zal de leider van een dergelijk onderzoek zich de grootste mogelijke waarborgen moeten verschaffen, dat de proefpersonen van het onderzoek geen schade, in welke vorm ook, ondervinden. Daarnaast zou de vrijwilligheid waarmee de proefpersonen aan het onderzoek deelnemen absoluut gewaarborgd moeten kunnen zijn. Op grond van de deelname aan het onderzoek moeten dus geen faciliteiten verworven kunnen worden, noch zouden er morele of andere factoren moeten zijn, die het moeilijk maken de gevraagde medewerking te weigeren. In de praktijk blijkt deze vrijwilligheid, in zo'n absolute zin als hier aangegeven, eigenlijk niet door te voeren. En last but not least moeten de uitkomsten van het geprojecteerde onderzoek zeer belangrijk zijn, ongeacht hoe zij zijn, of ze nu positief of negatief uitvallen. Vooral bij stoffen, die de psyche van de mens kunnen beïnvloeden, schiet het proefdierexperiment in ieder geval tot op heden zo zeer te kort, dat

hier het menselijk experiment niet altijd te omzeilen is. Toch blijft het zonder meer duidelijk, dat dit soort proefnemingen slechts in de uiterste noodzaak genomen mogen worden.

Al klinkt het op het eerste moment misschien wat wonderlijk, zodra als men bij *patiënten* de werking van een mogelijk geneesmiddel wil onderzoeken, is men iets vrijer. Deze wat grotere vrijheid zit hem vooral hierin, dat het van direct voordeel voor de patiënt zelf kan zijn, dat hij het nieuwe medicament krijgt. Vanzelfsprekend moet ook hier volledig aan de eis vastgehouden worden, dat er de grootst mogelijke waarborgen zijn, dat de patiënt niet geschaad wordt.

In vele gevallen zal men een z.g.n. double blind test willen doen. In zo'n proefopzet behandelt men in volkomen willekeurige volgorde dus de patiënten met het medicament en met een stof, die zich in uiterlijk en wijze van toediening totaal niet onderscheidt van het te onderzoeken geneesmiddel, maar waarvan men aanneemt, dat deze laatste farmacologisch totaal indifferent is, terwijl ook de arts niet weet wanneer hij het werkelijke geneesmiddel en wanneer hij het indifferente middel (het z.g.n. placebo) geeft. Deze ingewikkelde wijze van werken, die vanzelfsprekend alleen toegepast mag worden, wanneer de patiënt geen ernstige en zeker geen blijvende schade van de proef kan ondervinden, omdat hem een geneesmiddel eventueel onthouden wordt, is noodzakelijk gebleken, omdat behalve de echt therapeutische werking een medicament ook een „magische” werking kan hebben en zelfs vaak heeft. Het vertrouwen, waarmede de medicus een bepaald preparaat voorschrijft en het vertrouwen, waarmede de patiënt het middel ontvangt, kunnen van doorslaggevende betekenis op het ziekteverloop zijn. Zo kan een farmacologisch indifferente dosis zetmeel pijn laten verdwijnen, maar ook misselijkheid opwekken of galbulten laten ontstaan. De meeste medici onderschatten dit placebo-effect bij vele patiënten ten zeerste.

Uit de aard der zaak is het de eerste taak van de arts om



zijn patiënten zo goed mogelijk te behandelen. Bij een klinische proefneming kan deze taak in het gedrang komen, omdat weliswaar de latere patiënten de profijten trekken van het onderzoek, maar de direct bij het onderzoek betrokken patiënten, b.v. doordat hun in een double blind test het werkzame geneesmiddel onthouden worden of doordat blijkt, dat de verwachtingen, die men ten opzichte van het medicament koestert, niet in vervulling gegaan, meer pijn lijden of later genezen dan dit zonder de klinische proef het geval zou zijn. Het meest voor de hand liggend zou dus zijn, om bij klinische proefnemingen de patiënten van te voren in te lichten en op basis van vrijwilligheid hun medewerking te vragen. Hiertegen zijn in de meeste gevallen echter ernstige bezwaren aan te voeren. Eensdeels kunnen de bezwaren hierin liggen, dat men op deze wijze een geselecteerde groep patiënten krijgt en men dan niet de zekerheid heeft dat deze groep inderdaad representatief is voor alle patiënten, die aan de bewuste ziekte leiden. Anderdeels kan men op deze wijze het z.g.n. placebo-effect veel minder gemakkelijk beoordelen, omdat men hierbij juist (noodgedwongen) de patiënt onkundig moet houden van het feit, of hij het werkelijke geneesmiddel of de onwerkzame stof krijgt. Tenslotte kan het feit, dat de patiënt weet, dat hij als „proefkonijn” gebruikt wordt, er toe leiden, dat hij een onjuiste interpretatie gaat geven of afwijkende uitkomsten vertoont, omdat zijn aandacht te veel en te specifiek op het vraagstuk, of de ingestelde therapie zal helpen, gericht wordt.

Hoewel er vele kanten aan een dergelijke klinische proefopzet vastzitten, ontbreekt de tijd om er meerdere facetten van te belichten. Het zij voldoende met hier nog op te merken, dat een dergelijke proef alleen dan verantwoord is, wanneer:

a) hij aan de medische ethiek voldoet; voor de practijk mischien het eenvoudigste zo te omschrijven, dat de medicus niet zou schromen zichzelf en zijn familie aan de proef te laten deelnemen;

b) de uitslag van de proef belangrijk is, hetzij doordat de gunstige therapeutische werking van een goed geneesmiddel aangetoond wordt, hetzij doordat aangetoond wordt dat het geneesmiddel geen waarde heeft, zodat vele patiënten dit middel niet (meer) zullen krijgen;

c) de bestaande farmacotherapieën niet zonder bezwaren zijn, welke bezwaren door het nieuwe middel geheel of gedeeltelijk ondervangen kunnen worden;

d) een wetenschappelijk verantwoorde proef, *hoe belangrijk hij ook is*, zo *niet* uitgevoerd wordt, wanneer tegen de medische ethiek gezondigd zou moeten worden.

Een klinische proef wordt in deze tijd slechts wetenschappelijk verantwoord genoemd, wanneer de uitkomsten statistisch bewerkt kunnen worden. In hoeverre dit werkelijk een noodzaak is, wil ik momenteel in het midden laten; laten wij ons voorlopig bij dit praktische feit neerleggen. In ieder geval zal men moeten zorgen, dat de uitkomsten van het onderzoek, waar maar enigszins mogelijk, in objectieve getallen vastgelegd wordt. De subjectieve indrukken van patiënt, arts en verpleegster kunnen maar al te misleidend zijn.

Aan de ene kant zal men een zo groot mogelijk aantal patiënten in het onderzoek willen betrekken om een zo uitgebreid mogelijke ervaring te krijgen, aan de andere kant is het een eis, gezien het experimentele karakter van het onderzoek, dat men het aantal zo klein mogelijk houdt. Immers, men zal geen mens nodeloos aan een experiment onderwerpen. Hoe kleiner bovendien het aantal patiënten, hoe sneller de resultaten beschikbaar zullen komen. Vrijwel steeds zal men hier met verstand een compromis moeten en kunnen vinden, waarbij de statisticus een goed raadsman kan zijn.

Bij het beoordelen of een stof op grond van de laboratoriumonderzoekingen inderdaad reële klinische perspectieven biedt, of er in de kliniek inderdaad behoefte aan bestaat en bij het ontwerpen van een klinische proefopstelling kan de klinisch

farmacoloog een uiterst nuttig arbeidsterrein vinden.

Een geheel ander facet, dat tot het terrein van de klinisch farmacoloog gerekend mag worden, is voorlichting te geven bij, en aan de ontwikkeling mede te werken van de, wat ik zou willen noemen: farmacologische diagnostiek. Naarmate de therapeutische mogelijkheden zich uitgebreid hebben, worden aan de diagnostiek hogere eisen gesteld. Immers twee aandoeningen, die ogenschijnlijk ongeveer dezelfde symptomen hebben maar een verschillende pathogenese, zullen vaak met verschillende medicamenten behandeld moeten worden. Er zijn nu verschillende voorbeelden en ze nemen nog steeds toe, waarbij uit de reacties van de patiënt op een of meer stoffen, waardevolle aanwijzingen voor de diagnostiek geput kunnen worden. En nu doel ik hier niet op stoffen, die Röntgen foto's, nier- en leverfunctie onderzoek mogelijk maken, etcetera. Maar op die gevallen, waarbij men uit de *farmacologische* reacties van de patiënt aanwijzingen kan krijgen over de plaats of de aard van het ziekteproces. Zo is het b.v. bij stoornissen in de grootte van de pupil van het oog in verschillende gevallen mogelijk, door het indruppelen van verschillende middelen in het oog tot een nadere localisatie van de afwijking te komen. Zo is het mogelijk in verschillende gevallen bij patiënten, die een te hoge bloeddruk hebben, door hun reacties op bepaalde stoffen na te gaan, een beter inzicht te krijgen in de oorzaken van hun hypertensie en daardoor kan men de juiste therapie instellen.

Aan de ene kant het opsporen van nieuwe diagnostische methoden, aan de andere kant het beoordelen van wat hiervan wel en niet kan bij een bepaalde patiënt, zal een facet zijn van het werk van de klinisch farmacoloog, dat groot praktisch nut kan hebben.

De bijna dagelijkse ervaring van de farmacoloog in zijn gesprekken met de klinisch werkzame arts is, dat deze laatste zich bewust is van een groot tekort aan farmacotherapeutisch inzicht. Voor de meeste van zijn patiënten heeft hij wel een passend medicament gereed, maar vaak heeft hij het gevoel, dat hij van het hoe en het waarom niet veel begrijpt. In de normale dagelijkse gevallen is dit praktisch misschien ook niet zo belangrijk, maar zodra als een patiënt van het gebaande pad afwijkt komen de moeilijkheden. En herhaaldelijk komt men de gedachte tegen dat het de arts, die gewend is over specialistische adviezen op vrijwel ieder terrein der geneeskunde te kunnen beschikken, niet omwelgevallig zou zijn, wanneer hij zich voor therapeutische moeilijkheden ook tot een collega specialist zou kunnen wenden. De klinische farmacoloog zal op grond van zijn ervaring met geneesmiddelen diegene kunnen zijn, die hem in individuele gevallen, waar moeilijkheden met de therapie ondervonden worden, nuttige adviezen zal kunnen geven.

Tot slot nog een laatste facet van het arbeidsterrein van de klinisch werkzame farmacoloog:

Vanzelfsprekend is de klinische farmacoloog op de hoogte van de mogelijkheden, die het laboratorium onderzoek biedt; aan de andere kant zal hij voortdurend geconfronteerd worden met de werking van de geneesmiddelen op de patiënt. Dit zal tot gevolg hebben, dat hij meer dan wie ook in aanraking komt met die vraagstukken, die het verschil tussen laboratorium experiment en de klinische resultaten met zich mee brengen. Hij zal moeten na speuren, waarom bepaalde stoffen in het dierexperiment zo veelbelovend lijken en in de kliniek zo weinig voldoen en aan de andere kant ook moeten kunnen aangeven, waarom de clinici tevreden zijn over stoffen, waar

de experimentator eigenlijk niets in ziet. Of met andere woorden: Hij zal meer dan wie ook hetzijne er toe bij kunnen dragen, dat de experimentele dier-farmacologie zoveel mogelijk in overeenstemming komt met de menselijke therapie.

Dames en Heren,

In het voorafgaande heb ik getracht U te schetsen, wat de betekenis van de klinische farmacologie is en wat de werkzaamheden van de klinisch farmacoloog zouden kunnen zijn. Ik hoop U daarmee aangetoond te hebben, dat er voor de klinisch farmacoloog werk genoeg aan de winkel is en dat hij een nuttige taak in onze maatschappij kan vervullen.

Twee punten, die met dit vraagstuk nauw verband houden, maar waar ik heden niet op in wil gaan, zijn de vraagstukken hoe men als klinisch farmacoloog opgeleid moet worden en op welke wijze de maatschappij moet zorgen, dat zij voor deze toch zo gewenste artsen behoorlijke plaatsingsmogelijkheden aan te bieden heeft. Ik hoop door het hier gezegde een steentje te kunnen bijdragen dat diegenen, die hiervoor het initiatief moeten en kunnen nemen, hiertoe aangezet zullen worden.

*Dames en Heren,*

*Aan het einde van deze openbare les gekomen rest mij nog eerbiedige dank te brengen aan Zijne Excellentie de Minister van Onderwijs, Kunsten en Wetenschappen, het College van Curatoren en de Leden der Medische Faculteit voor het feit dat zij het mij mogelijk maken klinische farmacologie aan deze Universiteit te onderwijzen.*