

## INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; ter bevordering van spoedige plaatsing van de stukken behoudt de Redactie zich het recht voor, deze zo nodig te bekorten).

### BEHANDELING MET COUMARINEPREPARATEN

Met belangstelling, en — waar het de grote lijnen betreft — ook met instemming hebben wij de recente publikaties van de collegae KETTENBORG, LOELIGER en PLANTEN (1958) gelezen; toch willen wij nog de aandacht vestigen op enkele punten, die aanleiding tot misverstand zouden kunnen geven.

1. De schrijvers geven de gevonden PTT-waarden op in procenten, met behulp van een verdunningscurve uit het afgelezen aantal seconden berekend. De aldus gevonden waarde wordt in hun artikelen als „protrombine-activiteit” betiteld. De PTT is echter — wanneer men een voor factor-VII gevoelige weefseltromboplastine gebruikt — niet rechtstreeks gecorreleerd met de protrombine-activiteit, doch met de activiteit van factor-VII. Het gebruiken van de term „protrombine-activiteit”, waar men in feite de PTT bedoelt, zou bij vele lezers kunnen leiden tot de onjuiste veronderstelling, dat hier de eigenlijke protrombine (factor-II) is bedoeld.

2. De schrijvers maken een streng onderscheid tussen de begrippen „intravasale” en „extravasale” stolbaarheid. Met „extravasale stolbaarheid” wordt in feite niets anders bedoeld dan de mate, waarin de PTT gestoord is. Voor „intravasale stolbaarheid” lijkt ons „globale stolbaarheid van het bloed” een duidelijker term. De bedoeling van de schrijvers kan men eenvoudig uitdrukken door te zeggen, dat een stoornis van de PTT niet alleen maar wijst op een verminderde globale stolbaarheid van het bloed.

De verwarring, welke kan ontstaan door het invoeren van de termen „intra”- en „extra”-vasale stolbaarheid, blijkt uit de laatste alinea van bl. 2325, waar de schrijvers zeggen: „... bij de klassieke hemofilie (tekort aan factor VIII) is de extravasale stolbaarheid normaal...”; het beeld van een bloedende hemofilielijder toont toch wel iets anders! Wat de schrijvers bedoelen, wordt duidelijk, wanneer men het bovengenoemde zindeel vertaalt als: „bij klassieke hemofilie is de PTT normaal”.

3. Bij de opsomming van de voordelen van het langwerkende coumarine-derivaat Marcoumar (bl. 2270) lezen wij: „de gemakkelijke voorspelbaarheid van de werking, waardoor niet veel controles nodig zijn”. Dit voordeel is niet alleen de langwerkende stoffen eigen; wij kennen kortwerkende coumarine-derivaten, speciaal Sintrom, welke werking even goed voorspelbaar is en bij gebruik waarvan wij de patiënten, nadat zij zijn „ingesteld”, ook niet vaker dan eens per 2-4 weken behoeven te controleren.

Bij de bespreking der langwerkende stoffen wordt voorts slechts summier een belangrijk punt aangeroerd, dat als nadeel van deze stoffen mag worden opgevat. Wij bedoelen de noodzaak, om bij overdosering steeds vitamine-K<sub>1</sub> te moeten toedienen. Niet dan na ruime ervaring te hebben opgedaan, verkrijgt men inzicht in de juiste hoeveelheid vitamine-K<sub>1</sub> welke hiertoe in elk individueel geval nodig is. Vaak wordt te veel gegeven; dat dit gevaarlijk is, blijkt wel uit twee van de vijf gevallen van recidief-embolie, welke op bl. 2275 worden medegedeeld. Bij gebruik van een langwerkend anticoagulans moet men leren werken met twee stoffen, te weten coumarine en vitamine-K<sub>1</sub>, waarvan de dosering subtiel is en afhangt van enkele milligrammen méér of minder. Kortwerkende coumarine-derivaten hebben het voordeel, dat men bij overdosering vrijwel nooit vita-

mine-K<sub>1</sub> nodig heeft, omdat hun werking zo vluchtig is.

4. De schrijvers hebben ons niet geheel duidelijk kunnen maken, waarom het gebruik van een voor factor-VII gevoelige tromboplastine zo buitengewoon belangrijk is. Men zou zich zelfs kunnen voorstellen, dat collegae, die bij de controle van antistollingstherapie uitsluitend op de PTT moeten afgaan, de voorkeur zouden geven aan een tromboplastine, die vooral gevoelig is voor andere factoren dan factor-VII. Het zijn immers juist de andere factoren, welke de stolbaarheid van het bloed beheersen.

5. Tenslotte zouden wij de vraag willen stellen, of er wellicht een zetfout is gemaakt bij de afdruk van fig. 1 op bl. 2325. In deze figuur zijn slechts twee factoren (stuartfactor en protrombine) met een zwarte stip aangeduid, terwijl er in het onderschrift sprake is van vier. Bovendien is het ons niet duidelijk geworden, wat bedoeld wordt met het teken  $\odot$ . Bij de meting van de „extravasale” stolling hebben behalve factor-VII (aangegeven met  $\odot$ ) ook de stuartfactor en protrombine immers een betekenis. De „intravasale” stolling wordt bij toediening van coumarine niet zozeer vertraagd door activiteitsvermindering van de christmasfactor (aangegeven met  $\odot$ ), want de door coumarines gestoorde bloedtromboplastinevorming kan worden gecorrigeerd met serum van patiënten, die aan christmasziekte lijden (waarnemingen van DUCKERT c.s., die ook wij hebben kunnen bevestigen).

*Literatuur:* DUCKERT, F. P., P. FLÜCKITER, M. MATTER en F. KOLLER (1955) *Proc. Soc. exp. Biol.* **90**, 17. — KETTENBORG, H. K., E. A. LOELIGER en O. PLANTEN (1958) *Ned. T. Geneesk.* **102**, 2269. — KETTENBORG, H. K. en E. A. LOELIGER (1958) *Ned. T. Geneesk.* **102**, 2325. — VERMEULEN, H. J., S. A. TEN BOKKEL HUININK en K. S. RADHAKISHUN (1958) Mededeling Ned. Ver. Hematologie, Utrecht, 22 november.

Rotterdam,  
22 december 1958

H. J. VERMEULEN,  
S. A. TEN BOKKEL HUININK,  
K. S. RADHAKISHUN

Ad 1. De stollingstijd, verkregen met de one-stage methode volgens Quick, werd door QUICK „prothrombin time” genoemd. Deze tijd is volgens hem een maat van de „concentration of prothrombin” of „prothrombin activity”. De term „prothrombin time” (vertaald: protrombinetijd) is ingeburgerd. Aangezien de protrombinetijd geen maat is voor de concentratie van protrombine in het plasma, is „concentration of prothrombin” een onjuiste benaming. De term „prothrombin activity” (vertaald: protrombine-activiteit) lijkt ons echter wel bruikbaar, omdat daarmee wordt gewezen op het activeren van protrombine door weefsel-tromboplastine, calciumionen, factor-V, -VII en stuartprower-factor. „Prothrombin activity” is in de literatuur een gangbaar begrip geworden.

Wij moeten er met klem op wijzen, dat een voor factor-VII goed gevoelig tromboplastinepreparaat ten opzichte van protrombine, factor-V en stuartprower-factor eenzelfde mate van gevoeligheid toont als een voor factor-VII weinig gevoelige tromboplastine.

Ad 2. Op bl. 2325, alinea 6, hebben wij het begrip extravasale stolbaarheid gedefinieerd als stolbaarheid van het bloed onder invloed van weefsel-tromboplastine. Als maat van de extravasale stolbaarheid hebben wij de protrombine-activiteit opgegeven. De weefsel-tromboplastine-activiteit van de lijder aan klassieke hemofilie is, voor zover bekend, normaal. Volgens de definitie is dus de extravasale stolbaarheid van zijn bloed (en ook de maat daarvan) normaal. Bij de hemofilielijder berust de hemorragische diathese op

een defect in het intravasale stollingsmechanisme.

Wij kennen de bezwaren tegen de termen „intravasaal” en „extravasaal”. Onze terminologie is echter aangepast bij die van de moderne literatuur (KOLLER, OWREN en andere auteurs).

Ad 3. Met „gemakkelijke voorspelbaarheid van de werking (van Marcoumar), waardoor niet veel controles nodig zijn”, doelden wij speciaal op de eerste weken van de behandeling met Marcoumar: gedurende de eerste 28 dagen van de poliklinische behandeling van 30 patiënten, konden wij gemiddeld met 5 controles volstaan; daarna met 1-2 per maand; gedurende korte behandeling van 60 patiënten thuis (totale behandelingstijd 3000 dagen) vonden per patiënt gemiddeld 8 controles plaats. De behandeling met kort werkzame preparaten (Dicoumoxan, Sintrom, Tromexan) had bij ons niet hetzelfde gemak. Op den duur zijn bij gebruik van kort werkzame preparaten inderdaad ook niet meer dan 1-2 controles per maand nodig. Dit lijkt ons echter van minder belang, omdat de kort werkzame coumarine-preparaten voor langdurige behandeling minder geschikt zijn dan de lang werkzame.

Het feit, dat speciaal bij behandeling met lang werkzame coumarine-preparaten de kennis van de werking van het antidotum vitamine-K<sub>1</sub>, noodzakelijk is, zou men als nadeel van deze preparaten kunnen beschouwen. Het verheugt ons, dat de schrijvers nog eens op het risico van een overdosering van vitamine-K<sub>1</sub>, wijzen. Anderzijds mag men niet vergeten, dat de juiste dosering van dit middel tijdens behandeling met langwerkende coumarinepreparaten niet moeilijker te leren valt, dan de juiste vermindering der coumarinedosis bij behandeling met kort werkende preparaten; een te snelle vermindering geeft immers de lichaams-eigen vitamine-K<sub>1</sub>, de overhand, kan dus worden vergeleken met een overdosering van vitamine-K<sub>1</sub>, met alle gevolgen van dien.

Ad 4. Het gebruik van een voor factor-VII goed gevoelige tromboplastine is om twee redenen noodzakelijk: men kan ermeest juist bij de behandeling met lang werkende coumarine-derivaten „uitschieters” vermijden (LOELIGER 1958); voorts wordt men erdoor ingelicht over de bloedingsneiging, veroorzaakt door een gebrek aan factor-VII. Protrombine-tijden, verkregen met de voor factor-VII weinig gevoelige „Thrombokinase Geigy” correleren nauw met het gehalte aan protrombine en waarschijnlijk ook met de activiteit van stuart-prower-factor, dit vooral indien het plasma een factor-VII-activiteit van minder dan 10 pct heeft. Dit betekent wel enig, echter beslist nog geen volkomen inzicht in de intravasale stolbaarheid.

Wanneer men bij de controle van coumarine-behandeling uitsluitend op protrombine-tijden moet afgaan, dient men bij gebruik van een der door ons vermelde, voor factor-VII gevoelige tromboplastinepreparaten de protrombine-activiteit gedurende de eerste 1-2 weken tussen (5) 10 en 15 pct, later tussen (15) 20 en 30 pct te houden. Bij patiënten met relatieve tegen-indicaties (bv. gedurende de postoperatieve fase) streve men ernaar, de protrombine-activiteit niet onder 15 pct te laten dalen.

Ad 5. De tekst van fig. 1 is inderdaad niet goed gezet. Hij moet luiden: ● en ○ de 4 factoren, die onder invloed van coumarine staan. ○ factoren, waarvan de één (factor-VII) alleen op het extravasale stollingsmechanisme, de ander (factor-IX) alleen op het intravasale stollingsproces invloed uitoefent.

De vermindering van factor-IX (christmas-factor) is wegens zijn lange halveringstijd in het begin van de behandeling met coumarine therapeutisch zeker niet van belang. Volgens KOLLER, OWREN en SOULIER (1957) heeft

deze vermindering op een later tijdstip van de behandeling echter wel een grote invloed bij de vermindering der intravasale stolbaarheid. Ook in de door de schrijvers aangehaalde publikatie van DUCKERT e.a. (1955) staat duidelijk vermeld, dat de activiteit van factor-IX pas 1-2 weken na het begin der behandeling met Marcoumar verminderd werd bevonden; de gestoorde vorming van tromboplastine in het bloed kon met factor-IX-arm serum op dit tijdstip niet worden genormaliseerd.

*Literatuur:* DUCKERT, F. P., P. FLÜCKIGER, M. MATTER en F. KOLLER (1955) *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **90**, 17. — LARRIEU, M. J., F. KOLLER en P. A. OWREN (1958) *Thromb. Diath. haem.* **2**, 407. — LOELIGER, E. A. (1958) *Schweiz. med. Wschr.* **88**, 639. — QUICK, A. J. (1957) *Hemorrhagic Diseases*. Lea & Febiger, Philadelphia.

Amsterdam en Leiden, 22 januari 1959

H. K. KETTENBORG

E. A. LOELIGER

O. PLANTEN

### PARAPLEGIA SPASTICA HEREDITARIA

Dat de toenemende belangstelling voor de medische genetica in Nederland mede blijkt uit publikaties in dit *Tijdschrift*, is bijzonder verheugend. Dat in dergelijke artikelen dikwijls tevens naar voren komt, hoezeer het onderwijs in dit vak aan de universiteiten althans tot dusverre is tekortgeschoten, is minder verheugend.

Het artikel van BRUINS en SIMONS is een waardevolle bijdrage tot de kennis omtrent het vóórkomen van erfelijke paraplegia spastica in Nederland. Het is echter te betreuren, dat daar waar begrippen en termen uit de erfelijkheidsleer gehanteerd worden, dit met een haast blijmoedige zorgeloosheid geschiedt, die te kort doet aan het streven van genetica, een voor de anthropogenetica bruikbaar aantal begrippen te ontwikkelen. Het is toch niet fraai, te spreken van „recessieve kenmerken” die zich in „homozygote toestand” bevinden? Het is toch niet juist, te beweren, dat „de dubbele dosis van het recessieve gen een *allel* geeft dat in staat is te penetreren”? Het is toch fout, het bijeenkomen van twee gelijkwaardige genen (ontstaan van homozygotie) „koppling” te noemen?

Naast „volle aanleg” blijkt men te kunnen spreken van „afgeronde partiële aanleg op grond van multipiele allelie”. Hoewel de zin: „Ook bij heterozygote dominantie mag men toch ongeveer 50 pct verwachten” een wat ongebruikelijk jargon bevat („de heterozygote dominantie”), is de feitelijk daarin vervatte mededeling onjuist. Juist is, dat als gevolg van een huwelijk van iemand, homozygoot voor het normale allel, met een partner die evenveel kans heeft het normale als het abnormale allel in de geslachtscellen te bezitten, de kans, dat de helft van het aantal nakomelingen aangetast is, het grootst is. Dit houdt echter geenszins in, dat men een dergelijke verdeling ziek : gezond zal vinden. Een bepaalde gevonden verdeling behoeft een niet zó tijdrovende statistische bewerking. Het gaat niet aan te „menen”, dat aan een bepaalde „verwachting” niet wordt voldaan.

Uiteraard zijn er voor de door BRUINS en SIMONS beschreven familie bezwaren tegen het aannemen van dominantie van het eventueel bij het ziektebeeld betrokken gen. De auteurs hebben deze bezwaren dan ook genoemd. Zij merken echter tevens op, dat een belangrijk bezwaar tegen dominantie (de verdeling ziek : gezond binnen groepjes van nakomelingen van bepaalde huwelijken) óók geldt, indien men „recessiviteit” aanneemt. Dit is juist. Een be-