

Algemeen. Het voorstel maakt de arts, die aborteert met inachtneming van de wettelijke voorwaarden, straffeloos, ook, als hij daarbij de grenzen van de medische indicatie te buiten ging. Daarmede krijgt de medische moraal de nodige ruimte die eis te laten vallen; zolang die eis nog geldt, zal de arts tuchtrechtelijk aansprakelijk blijven. Strafbaar blijft de arts, die de abortus uitvoert buiten de grenzen van de regelen der kunst. Men denke bijv. aan het geval, dat de arts op uitdrukkelijk verzoek van de vrouw een abortus uitvoert in de zesde of zevende maand. Mij dunkt, dat voor zulke gevallen de strafbaarheid gehandhaafd dient te blijven.

Tenslotte: De abortusnood is niet alleen een juridisch en medisch probleem; het is vooral ook een probleem van grote getallen, dus een financieel en organisatievraagstuk.

De structurele verbetering die we uit sociaal oogpunt ten aanzien van de anti-conceptie beleven, zal allicht het aantal ongewenste zwangerschappen doen dalen. Desondanks zal een verdere legalisatie van de abortus in de hierboven verdedigde zin vermoedelijk leiden tot het „bovengronds” komen van tienduizenden gevallen, terwijl het apparaat — klinieken, abortus-teams, operateurs — slechts op honderden gevallen is ingesteld.

Hierboven werd de mogelijkheid geopperd een paramedische opleiding voor aborteur te scheppen. De wetgever zal daartoe het nodige moeten verrichten. Maar bovendien zal hij gelden moeten voteren voor klinieken en opleidingen. Tenslotte zal de Regering het nieuwe recht tot levende werkelijkheid moeten maken onder andere door goede voorlichting en door te bevorderen dat de kosten van de abortus in het ziekenfondspakket worden opgenomen.

Amsterdam, 11 mei 1970

CH. J. ENSCHEDÉ

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

HET DILEMMA VAN DE BEHANDELING MET ANTICOAGULANTIA BIJ CORONAIRE HARTZIEKTEN

Het zeer lezenswaardige artikel van Prof. LOELIGER (1970) eindigt met het stellen van de belangrijkste voorwaarde: er moet adequate hypocoagulabiliteit worden ingesteld en gehandhaafd. Daarbij geeft de auteur in tabelvorm de grenzen van optimale hypocoagulabiliteit aan.

Velen met mij zullen het stellen van genoemde voorwaarde van harte onderschrijven, maar zich eveneens realiseren, dat de praktijk moeilijk is. Begrijpelijk, daar grensoverschrijding van optimale behandeling meestentijds maar een klein gebied opent waar de dosering nog kan worden gevarieerd zonder met een bloeding te worden geconfronteerd. Antistollingstherapie is een vak apart. Om optimaal te doseren en dus „scherp te kunnen zeilen” moeten angst en overmoed worden uitgebannen. Dat betekent, dat de therapeut van iedere patiënt als het ware een gehele „stafkaart” moet overzien: hoe moet de tolerantie worden gekwantificeerd, hoe is de spreidingsbreedte van deze tolerantie, hoe is de tolerantie eventueel gewijzigd door medicamenten en bijkomende ziekte toestanden, hoe luiden de laatste informaties, enz.? Hij moet kiezen uit het arsenaal van anticoagulantia en de laboratoriumproeven, die hem een zo betrouwbaar mogelijk resultaat opleveren. En dan nog zal de vraag kwelen, of voor iedere patiënt het veelbelovende optimum is be-

reikt. Hij zal in grote trekken zijn patiëntenmateriaal willen vergelijken met dat van anderen. Leveren bv. verschillende laboratoriumproeven ter bepaling van de hypocoagulabiliteit uitgangspunten voor gelijke doseringen in vergelijkbare omstandigheden of is één methode superieur?

Ik geloof, dat het wenselijk zou zijn een formule te vinden waarin diverse factoren zijn verwerkt, zodat directe vergelijkingen mogelijk worden. De optimale proefopstelling zal dan zeker ook worden gevonden.

De dosis van het anticoagulans is kwantificeerbaar. Sinds 1959 ben ik gewend de dosis uit te drukken in een gemiddelde dagdosis, daarbij de weekdosis in tabletten delend door 7. Krijgt iemand bv. 6 dagen per week driekwart tablet en 1 dag 1, dan is de gemiddelde dagdosis $(6 \times 0,75 + 1 \times 1) : 7 = 0,79$ tablet en dat kan desgewenst worden omgerekend tot milligrammen anticoagulans. Zou iemand bv. $\frac{1}{4} - \frac{1}{2} - \frac{1}{2}$ repetent voorschrijven, dan is de gemiddelde dagdosis 0,42 tablet. Een formule, die de totale behandeling in getal zou weergeven en bv. behandelingsindex zou kunnen worden genoemd, zou uitkomsten moeten geven, die des te groter zijn naarmate beter de optimale behandeling wordt benaderd. In zo'n formule zou de dosis als factor noodzakelijk zijn. Verder behoort daarin van kwantificeerbare grootheden te worden verwerkt het interval van controle. Het zal poliklinisch immers een eenvoudige zaak zijn een optimale dosering te bereiken, als men iedere twee of drie dagen de stolbaarheid kan bepalen, maar voor de patiënt is dit niet doenlijk. Het zo weinig mogelijk lastig vallen van de patiënt met controles moet derhalve positief worden gewaardeerd.

Het optreden van recidieven is ook in getallen of percentages uit te drukken, maar hierbij moet uiteraard blijken, dat meer recidieven de behandelingsindex kleiner maken.

Het moeilijkst zal het zijn een index-verkleinende factor te vinden, die de bloedingen vertegenwoordigt. Want wat is een bloeding? Moet een wat gemakkelijk bloedend tandvles, een dubbeltesgroot blauw plekje op een been of bv. een draadje bloed in snuitsel als abnormaal worden geduid bij iemand, die een hoge dosis anticoagulantia krijgt? Moet een groot hematoom als wél een onaangenaam bijverschijnsel minder ernstig worden gerubriceerd dan een hematurie? Misschien zou categorisch kunnen worden gesteld, dat slechts die verschijnselen negatief gelden bij de berekening van de behandelingsindex, die genoopt hebben tot verlaging van de dosis. Waarbij eerlijkheidshalve van negatieve waardering moeten worden uitgesloten de verschijnselen van hemorrhagische diathese, die direct het gevolg zijn van omstandigheden, die de medische leider redelijkerwijze niet kon voorzien, zoals bv. het voorschrijven door anderen van op stollingsgebied notoor beruchte medicamenten, zoals atromidine, butazolidine, cordarone, bepaalde antibiotica en salicylderivaten. Mutatis mutandis geldt dat voor onvoorziene omstandigheden zoals koorts, icterus, carcinomen, nierstenen en andere diagnostische bloedingen.

Als een optimale behandeling in principe in een getal zou kunnen worden uitgedrukt volgens richtlijnen, die hierboven schetsmatig zijn aangegeven en die zeker nog met andere factoren kunnen worden aangevuld, is per leeftijdsgroep vergelijking mogelijk. Maar zover is het helaas nog niet. We zijn nu nog aangewezen op randcontacten met de diverse antistoldiensten om vergelijkingen te maken en onze therapie te toetsen aan de resultaten van anderen. Randcontacten heb ik herhaaldelijk, doordat vakantiegangers op de Veluwe of in het bosgebied rondom Ommen zich tussentijds laten controleren. Daarbij zijn mij verschillende bijzonderheden opgevallen, die vermelding verdienen:

a. Enkele uitzonderingen daargelaten kan bijna geen patiënt bijzonderheden verstrekken over diagnose(n) en medicamenten. Onze patiënten dragen altijd op een kaartje alle gegevens met zich, die voor een medische leider elders noodzakelijk zijn om direct een beeld van de patiënt te hebben. Op dit kaartje van slechts vestzakformaat staan geboortedatum, bloedgroep, begin van de antistollingstherapie, alle belangrijke gegevens uit de ziektegeschiedenis, de behandelende specialisten, de medicamenten (helaas niet altijd up-to-date, al wordt daar wel naar gestreefd) en meestal ook de bloeddruk.

b. Het merendeel van de vakantiegangers kan ook niet laten zien of vertellen, hoe hypocoagulabel het bloed was bij de vorige controle, zodat maar moet worden geraden, of de onderhavige waarde een stijging of daling betekent ten opzichte van de vorige controle. Dat betekent onzekerheid bij het voorschrijven van een nieuwe dosis. Onze patiënten bezitten altijd de gegevens van tenminste de vorige 2 bloedcontroles en de daarop afgegeven doseringen.

c. Verreweg de meeste patiënten gebruiken hoeveelheden, die volgens onze metingen veel te laag zijn. Quick-quotiënten van 1,3 zijn schering en inslag. Omgekeerd overigens hetzelfde beeld. Een negental patiënten uit ons rayon verbleven in 1969 tijdelijk elders en kwamen na controles daar terug met doseringen, die gemiddeld minder dan 50% waren van de oorspronkelijke doses. Toch hadden al deze patiënten nooit gebloed en waren ze o.i. optimaal ingesteld. Wederom voorbeelden van de noodzaak, te komen tot een uniforme beoordeling van optimale behandeling.

Want, wie heeft het bij zulke uiteenlopende beoordelingen over dezelfde patiënten bij het rechte eind? Ik geloof, dat wij toch enige vergelijkingen kunnen maken ondanks het ontbreken van een behandelingsindex.

In een groot deel van ons land wordt de Thrombotest gebruikt als laboratoriumproef. Wij houden nog vast aan de vingerprik-volbloed-Quick-methode met het Dade-reagens als tromboplastinepreparaat en de Depex als meetapparaat. Sedert jaren is men van mening dat de Quick-test onbetrouwbaar is, vooral door de wisselende activiteit van de tromboplastine-charges. Het enige voordeel van de Thrombotest is zijn reproduceerbaarheid, waar ook uitgevoerd. LOELIGER stelde dat zelf in een discussie op de Boerhaave-cursus in november 1968. Dat „enige” belissend voordeel kan betekenen of betekent is begrijpelijk, maar daarmee had de eenvoudiger Quick-test voor ons nog niet afgedaan. Ook ik ervoer, dat er dagen waren, waarop alle Quick-waarden duidelijk te hoog of te laag waren en dat een bepaalde waarde elders niet gereproduceerd zou kunnen worden. Daarom heb ik jarenlang de grillen van de Quick-test bestudeerd en kunnen vaststellen, dat deze test reproduceerbaar te maken is, indien de controletijd niet apart wordt bepaald, maar wordt berekend. Neemt men van minstes 70 aselekt gekozen patiënten per dag de som van alle Quick-waarden en ook de som van de gemiddelde dagdoseringen — in tabletten acenocoumarol (Sintrom) of fenprocoumon (Marcoumar) — en noemt men: n = aantal patiënten, p = som van alle Quick-waarden, d = som van alle gemiddelde dagdoses (in het begin is zo'n dosis al omschreven als bv. 0,79), e = grondtal natuurlijke logaritmen, dan geldt: $\text{controletal} = p \times n^{-1} \times e^{0,64} \times d^2 \times n^{-2}$. Deze waarde is met behulp van een logaritmentafel of een elektronische rekenmachine snel te berekenen. Wanneer nu iedere individuele Quick-waarde wordt gedeeld door dit controletal, vindt men het betrouwbare reproduceerbare Quick-quotiënt. De reproduceerbaarheid gold zelfs voor het inmiddels uit de handel genomen grillige ACF-tromboplastine van vóór 1967.

Op deze wijze worden van onze patiënten de Quick-quotiënten bepaald en wordt de dosis vastgesteld, daarbij strevend naar quotiënten van 2,0 à 2,2 voor bv. hartinfarcten en naar 1,6 à 1,7 voor patiënten van 70 jaar en ouder met bv. ook een hartinfarct. Op deze basis bereikte ik in 1967 bij een gemiddelde dagdosering van 0,86 tablet acenocoumarol (= 3,44 mg) en een controlefrequentie van bijna 10 per jaar een bloedingsfrequentie van 1 op 120 behandelingsjaren.

Hoe belangrijk het is, dat voor optimale antistolling een goed overzicht wordt verkregen en behouden over het patiëntenmateriaal bleek mij in de jaren na 1967, toen nagevoegde de gehele antistollingstherapie in het Ziekenhuis De Weezenlanden aan mij werd overgedragen en ik werd geconfronteerd met een voorlopig onoverzichtelijke situatie. De zeer ruim verschaft en uitstekend te noemen algemene informatie van andere specialisten kon ik niet snel genoeg „in kaart” brengen, met als gevolg een aanzienlijke stijging van het aantal bloedingen. Het huidige patiëntenbestand toont momenteel het volgende patroon: gemiddelde dagdosis 0,96 tablet sintrom, 28% van de patiënten gelijk aan of ouder dan 70 jaar, aantal bloedingen (cumulatief vanaf begin der behandeling met antistolmiddelen) 1 per ruim 22 behandelingsjaren. Hierbij moet worden aangetekend, dat niet onder bloedingen zijn gerekend de hierboven genoemde toestanden, die slechts een medische leider met paragnostische begaafdheden zou hebben kunnen voorzien.

Het geeft te denken, dat een bloedingsfrequentie in enkele jaren stijgt van 1 op 120 tot 1 op 22 behandelingsjaren. Stellig zal deze verhoging afhankelijk zijn van het feit, dat de gemiddelde dagdosis is gestegen van 0,86 tot 0,96 tablet. Het gevoel ontstaat, dat tussen deze grenzen waarschijnlijk een gemiddeld optimale dosering moet worden gezocht, althans voor een dienst met ongeveer dezelfde leeftijdsopbouw. Ik meen evenwel, dat de stijging van de gemiddelde dosis niet de enige reden is voor meer bloedingen. De eerste groep bestond nl. uit patiënten, die allen volledig door mij intern waren onderzocht en die ik dus ook volledig „in kaart” had. De tweede groep daarentegen bestond uit een mengsel van de eerste groep en een groep patiënten, die door andere specialisten of door huisartsen voor antistoltherapie waren overgedragen. En nu kan de begeleidende informatie nog zo uitvoerig zijn, volledig is ze waarschijnlijk nooit. Dat manco moet worden geaccepteerd als men antistoltherapie concentreert. En ik berijd het stokpaardje van LOELIGER als ik bijval, dat al daarom de doserende medische leider van een trombosediensdienst moet behoren tot een bepaalde groep clinicus. Idealiter zou zelfs iedere voorgedragen patiënt moeten worden onderzocht door deze leider. Maar dat blijft praktisch voorlopig niet haalbaar.

Over de dosering in het algemeen zou ik willen opmerken, dat betrekkelijk kortwerkende middelen zoals Sintrom m.i. onder een dosis van 1 à 1½ tablet sprongen vereisen van ¼ tablet en niet van ½ tablet. Dagelijks ¾ tablet is m.i. dus te verkiezen boven afwisselend 1 en ½ tablet. Het is me gebleken, dat zelfs plus of min ¼ tablet in een weekschema (dus bv. 0,71 of 0,79 als gemiddelde dagdosis i.p.v. 0,75) een aanzienlijk effect kan sorteren. De juiste dosering bepalen, is en blijft moeilijk, ook al heeft men dat, zoals ik, al 270.000 maal in zijn leven gedaan. De „stafkaart” van iedere patiënt moet bij iedere bepaling volledig worden gecontroleerd, nieuwe informatie moet constant worden ingetekend en op de patiëntenkaartjes worden bijgewerkt, men moet vechten tegen eigen angst of overmoed, tegen verslappung van concentratie en steeds moet men zich bewust maken: doseer ik optimaal en loopt de patiënt geen dodelijk

gevaar? Teleurstellingen over onverwachte bloedingen of recidieven blijven niet uit. Ik prijs me dan ook gelukkig na vele jaren statistische en wiskundige arbeid formules te hebben gevonden, die het mogelijk maken de doseringen exact te berekenen, o.a. op basis van kwantificering van de tolerantie. Berekening betekent computer en zo heb ik dus zowel de klinische als poliklinische antistollingstherapie met overigens twee totaal verschillende computerprogramma's onder controle gekregen. Ook het verantwoorde poliklinische controle-interval kon ik programmeren. Computerisering betekent snelheid, betrouwbaarheid en ont koppeling van de psychische toestand van de therapeut. Twijfelzucht, psychasthene momenten, verslapping van aandacht en concentratie zijn uitgeschakeld. Het betekent uiteraard niet, dat het verder zonder klinische supervisie kan. Als in een eventuele discussie op dit artikel acceptabel kan worden gemaakt, dat de resultaten van onze methode slechter zijn dan met andere methoden, is de mogelijkheid aanwezig de computerprogramma's direct aan te passen.

Tot slot zou ik graag de leiders van de andere antistollingsdiensten opwekken hún cijfers te publiceren en ter discussie te stellen, zodat het artikel van LOELIGER het begin wordt van een vruchtbare uitwisseling van gedachten over hoe adequate instelling en handhaving van hypocoagulabiliteit in de praktijk moet worden gerealiseerd.

Literatuur: LOELIGER, E. A. (1970) *Ned. T. Geneesk.* **114**, 810.

Zwolle, 13 mei 1970

J. VISSER

Collega VISSER heeft met zijn ingezonden stuk een niet te onderschatten bijdrage geleverd tot het besef van de belangrijkste voorwaarden van zo effectief mogelijke, maar ook zo min mogelijk gevaarlijke antistollingsbehandeling. Ik ben het met collega VISSER geheel eens wanneer hij deze voorwaarden aldus formuleert:

1. een juiste indicatie, rekening houdend met eventuele contra-indicaties, additionele therapie, het beloop van de antistollingstherapie zelf, allemaal vast te leggen niet alleen in het archief van de behandelend arts c.q. trombosedienst-leider, maar ook op een kaart die de patiënt bij zich draagt;
2. een zo exact en constant mogelijke dosering ten behoeve van een stabiele antistollingstherapie, hetgeen bijzonder belangrijk is bij gebruik van kort werkzame anticoagulantia.
3. een zo intensief mogelijke dosering door optimale stollingscontrole.

Collega VISSER voldoet aan de eerste voorwaarde door het aanleggen van een wat hij noemt „stafkaart”. Ik meen dat hierbij onze verpleegsters de belangrijkste rol spelen, uiteraard in samenwerking met de behandelend arts. Ten aanzien van de tweede voorwaarde heeft collega VISSER de juiste weg ingeslagen door de gemiddelde dagdosis te berekenen en deze met zijn aan de patiënt voorgeschreven dagelijks in te nemen dosis zo dicht mogelijk te benaderen. Dit klemt temeer gezien het feit dat collega VISSER een kort werkzaam preparaat, namelijk acenocoumarine (Sintrom) gebruikt. Het belangrijkste probleem tenslotte (voorwaarde 3) is door collega VISSER op een bijzonder originele wijze benaderd. Hij standaardiseert de uitkomsten, verkregen met zijn methode (de bepaling van de protrombinetijd met gebruik van Dade-tromboplastine uit vingerprikbloed, die in goede handen beslist even waardevol is als de Thrombotest) door een controlegetal te berekenen op basis van de som van de op die dag gevonden protrombinetijden en de som van alle gemiddelde individuele dagdoses. Dit is van toepassing wan-

neer het patiëntenmateriaal groot en daarmee in het algemeen van dag tot dag niet noemenswaardig verschillend is; vermoedelijk behoren de meeste patiënten van collega VISSER tot de zogenaamde longterm-groep.

De gegevens van collega VISSER zowel wat betreft streefgetallen van hypocoagulabiliteit (verlengingsfactoren van de protrombinetijd) als de bloedingsfrequentie wijzen op een kwaliteit van anticoagulatie, die geheel vergelijkbaar is met die van grote trombosediensten, zoals bijvoorbeeld die van collega Roos in Den Haag (Joost en Roos, 1965), maar ook de onze. Met andere woorden: het controlesysteem van collega VISSER blijkt zijn praktische waarde te hebben bewezen. Helaas is de benadering van collega VISSER echter beslist niet van toepassing voor kleinere diensten en laboratoria. Hiervoor is essentieel een goed gestandaardiseerde tromboplastine en een objectieve controle van de bereikte intensiteit van anticoagulatie.

Onder de huidige omstandigheden moet Thrombotest voor Nederland als de beste tromboplastine worden beschouwd (DE VRIES 1969; HEMKER, LOELIGER en VELTKAMP 1969). Wij zijn ons echter bewust dat bijvoorbeeld met een zeer goed gestandaardiseerde mensenhersentromboplastine dezelfde resultaten kunnen worden verkregen, zoals de Engelse ervaring leert (POLLER e.a. 1969). Wat de kwaliteitscontrole betreft: zowel internationaal als ook in Nederland zijn op dit moment zowel van de kant van de overheid als van particuliere instanties binnen zeer korte tijd verbeteringen te verwachten (het ter beschikking komen van referentietromboplastines en referentienormaal zowel als patiëntenplasma's).

Tenslotte een korte opmerking wat betreft het verkrijgen van het te onderzoeken bloed: in goede handen is de vingerprikmethode zowel voor de protrombinetijdbepaling als de Thrombotest zeer goed te gebruiken. Volgens mijn persoonlijke ervaring is een feilloze venapunctie, verricht door geoefende verpleegsters, echter aanzienlijk minder pijnlijk en ook minder storend voor de patiënt; bovendien heeft de methode waarbij veneus bloed wordt gebruikt voor de bepaling van de hypocoagulabiliteit het grote voordeel, dat de bepaling gemakkelijk kan worden herhaald en dat er indien noodzakelijk een diepgaander stollingsonderzoek kan geschieden.

Literatuur: HEMKER, H. C., E. A. LOELIGER en J. J. VELTKAMP (1969) *Human blood coagulation*. Boerhaave Series for postgraduate medical education. University Press, Leiden. — POLLER, L. en J. THOMSON (1969) *The Manchester comparative reagent*. Boerhaave Series for postgraduate medical education. University Press, Leiden. — ROOS, J. en H. E. VAN JOOST (1965) The cause of bleeding during anticoagulant treatment. *Acta med. scand.* **178**, 129. — VRIES, S. I. DE (1969) *Introduction of Thrombotest at the Netherlands thrombost services*. Boerhaave Series for postgraduate medical education. University Press, Leiden.

Leiden, 10 juni 1970

E. A. LOELIGER

VALIUM-FENTANYL, EEN WITTE RAAF?

Wat de oorzaak is van het feit, dat er slechts zo'n gering aantal artikelen op anesthesiologisch gebied in dit Tijdschrift verschijnt, is mij niet bekend. Het is zeker te betreuren. En daarom doet het weldadig aan om een voortreffelijk opstel te lezen zoals dat van MULDER (1970). Enkele opmerkingen wil ik hier gaarne bij plaatsen.