

Complicaties bij langdurige anticoagulantia-therapie met coumarine-derivaten

De collegae JONKER en DEN OTTOLANDER (1976) komen in hun artikel tot de conclusie dat de kans van overlijden door bloeding daarbij 2% bedraagt, zelfs bij optimale regeling van de behandeling. De auteurs willen hiermee aangeven hoe gevaarlijk orale anticoagulantia in wezen zijn. Helaas gaan zij voorbij aan de regels der statistiek. Immers, het door hun berekende getal is gebaseerd op slechts 3 bloedingen, één maag- en twee hersenbloedingen, opgetreden tijdens het eerste jaar van antistollingsbehandeling na een hartinfarct bij slechts 158 patiënten. De statistiek leert nu dat 3 bloedingen bij een steekproef van slechts 158 patiënten niet zonder meer overeenkomt met een kans van overlijden door bloeding van 2%. Het getal kan groter zijn; het kan echter ook vele malen kleiner zijn.

Een ieder weet dat antistollingsbehandeling gepaard gaat met ernstige, soms dodelijke bloedingen, en ook staat vast dat de kans hierop met toenemende leeftijd stijgt. De werkelijke letaliteitscijfers zijn echter geheel anders dan door de collegae JONKER en DEN OTTOLANDER wordt gesuggereerd. Dit blijkt uit de jaarlijkse statistieken betreffende vele duizenden patiënten onder controle van de Haagse en Leidse Trombosediensten.

Bij de Haagse Trombosedienst werden in 1975 ruim 10.000 patiënten gedurende 138.678 behandelingsmaanden gecontroleerd. Hierbij werden 244 klinisch belangrijke bloedingen geregistreerd, dat wil zeggen bloedingen die overlijden (56 maal), ziekenhuisopneming of staking der anticoagulatieve therapie tot gevolg hadden. Dit komt neer op één bloeding per 47 behandeljaren. Eén dodelijke bloeding werd slechts éénmaal per 206 behandeljaren gezien. De 56 dodelijke bloedingen waren 53 maal intracranieel. Bij de 244 bloedingen hadden 26 patiënten (11%) op het moment van de bloeding een Thrombotesttijd van langer dan 180 sec., terwijl 81 maal een lokale afwijking in het bloedend orgaan werd vastgesteld.

Voor de goede orde zij vermeld dat bij deze bloedingsfrequentie geen onderscheid is gemaakt tussen lang en kort durende behandeling. Deze gegevens dienen gelezen te worden tegen de achtergrond van een bereikte stollingsintensiteit van 5 tot 10% Thrombotest in 81% der controles tijdens de behandeling met fenprocoumon.

Bij de Leidse Trombosedienst is de overall-sterfte aan bloedingen ca. 1 per 330 behandelingsjaren, waarvan eveneens het overgrote gedeelte aan hersenbloedingen, waarvan vaststaat dat de frequentie onder langdurige anticoagulatie niet groter is dan bij niet behandelde patiënten; slechts de ernst van de bloeding neemt toe (BJERKELUND 1957; WINTZEN 1972; LOELIGER 1976) te Leiden wordt gestreefd naar een antistollingsintensiteit van 5-12% Thrombotest en wordt dit niveau bij meer dan 80% van de poliklinisch behandelde patiënten bereikt.

Laat men cerebraal vasculaire accidenten als doodsoorzaak buiten beschouwing, dan ligt het risico van een dodelijke bloeding door orale anticoagulantia bij patiënten onder controle bij een trombosedienst, bij intensieve antistollingsbehandeling dus in de grootte-orde van 1 per 1000 of minder. Aangezien het merendeel der patiënten bij wie een (niet cere-

brale) bloedingscomplicatie tot de dood leidt, ouder is dan 60 jaar, bedraagt het risico voor de oudere leeftijdsgroep grofweg berekend 1 : 500 of minder.

Met de invoering van automatische gegevensverwerking bij Nederlandse Trombosediensten zullen meer exacte gegevens ter beschikking komen. Het standpunt dat het nut van langdurige orale anticoagulantie ook bij patiënten lijdende aan hartinfarcten en perifere sclerose vele malen zo groot is als het risico van een dodelijke bloeding, kan, ook na lezing van het stuk van JONKER en DEN OTTOLANDER, met een gerust hart worden gehandhaafd.

Literatuur: BJERKELUND, C. J. (1957) *Acta med. scand.* 158, Suppl. 330. — LOELIGER, E. A. (1976) Drugs affecting blood clotting and fibrinolysis. In: MEYLER, *Side effects of drugs*, vol. VIII, bl. 764. — WINTZEN, A. R. (1972) *Ned. T. Geneesk.* 116, 1028.

's-Gravenhage, september 1976 M. J. BOEKHOUT-MUSSERT
W. B. DOMINICUS-KNOOP
E. A. LOELIGER
J. ROOS

Wij zijn het geheel eens met de opmerking van collega BOEKHOUT c.s. (1976) dat statistisch gezien 3 dodelijke bloedingen bij 158 patiënten niet zonder meer overeenkomt met 2%. Wij schreven overigens zelf reeds in ons artikel dat in onze groep wellicht een wat groter aantal patiënten aan bloedingen is overleden. Uit het grotere materiaal van de Haagse Trombosedienst blijkt dat bijna ½% (48 op ca. 10.000) overlijdt tijdens antistollingstherapie. Ook daaruit komt naar voren dat de kans op het overleven van een hersenbloeding bij gebruik van orale anticoagulantia bijzonder gering is. Deze getallen lijken onze bevindingen te bevestigen.

Overigens overtreedt collega BOEKHOUT c.s. ook de regels der statistiek door geen informatie te geven omtrent de samenstelling van de populatie van de Haagse Trombosedienst; bv. in leeftijdsgroepen. Het venijn van de antistollingstherapie treedt immers op vnl. in de staart van de levenscurve. De betrekkelijk geringe discrepantie die tussen haar materiaal en onze uitkomsten bestaat kan o.i. op verschillende wijzen worden verklaard.

1. De Haagse Trombosedienst heeft veel meer patiënten van een jeugdiger leeftijd en (of) patiënten met een klein of zelfs met een dubieus hartinfarct onder controle.

2. Door jarenlange behandeling zal in het materiaal een zekere selectie optreden, met name de high risk-patiënten zullen in de loop van de jaren verdwijnen.

3. De beoordeling of een bloeding groot genoeg is om ziekenhuisopname te rechtvaardigen gebeurt in Den Haag niet door de Trombosedienst maar door een groot aantal behandelende huisartsen. Ook vermeldt collega BOEKHOUT niet hoe lang antistollingstherapie gestaakt moet zijn om als criterium te kunnen dienen voor een klinisch belangrijke bloeding.

Dit in overweging nemende, menen wij dat de waarnemingen uit Den Haag niet veel verschillen van de onze.

Ofschoon ook door collega BOEKHOUT c.s. de risico's van antistollingstherapie erkend worden, verschillen wij met hen van mening in de beoordeling van het nut van langdurige

antistollingsbehandeling bij patiënten met atherosclerotisch vaatlijden. In tegenstelling tot de Haagse en Leidse groep zijn wij van mening dat, gezien de weinig overtuigende resultaten elders in de wereld, dit nut bewezen dient te worden. Tot die tijd blijft het risico van grote bloedingen bij ons zwaar wegen. Wij zijn zeer benieuwd naar de resultaten van het onderzoek dat momenteel onder auspiciën van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten wordt verricht bij patiënten boven de 60 jaar. Deze resultaten zullen echter pas over een aantal jaren bekend zijn. Daarna zal nog de vraag dienen te worden beantwoord of ook bij jongeren het nut van deze therapie opweegt tegen de nadelen. Vóór 1983 zal dit antwoord niet gegeven zijn. Tot die tijd zullen wij antistollingstherapie *niet* met een gerust hart langdurig kunnen gebruiken.

Rotterdam, oktober 1976

J. J. C. JONKER,
G. J. H. DEN OTTOLANDER

Vaginacarcinoom bij een jonge vrouw

In de casuïstische mededeling van DE GRAAFF, SIREGAR-EMCK en VISSER (1976) wordt bij de therapeutische overwegingen gesteld dat bestraling onvoldoende leek. Uit de vermelde literatuur blijkt niet dat de resultaten na radiotherapeutische behandeling van het clear-cell-carcinoma vaginae slechter zijn dan na operatieve. Op grond van welke argumenten werd radiotherapeutische behandeling dan onvoldoende geacht?

Verder wordt gesteld dat door radiotherapeutische behandeling fistels kunnen ontstaan tussen urethra en vagina, en blaas en vagina. Zoals bekend is de kans op deze complicatie afhankelijk van eigenschappen van de tumor en de omgevende weefsels, zoals de omvang van de tumor, de mate van infiltratie van organen, met name in relatie tot het epiteel, de vascularisatie en oxygenatie. Op de tweede plaats is de kans op het ontstaan van fistels afhankelijk van bestra-

lingsfactoren zoals totale dosis, fractionering, omvang van het bestralingsvolume en dosisverdeling. Het moderne bestralingsapparaat en een totale dosis van 6000 rad in 6 weken, waarbij $5 \times$ per week bestraald wordt, is de kans op het ontstaan van fistels minimaal en niet groter dan de kans op soortgelijke complicaties na operatieve behandeling. Fistels kunnen na een dergelijke bestraling alleen ontstaan op plaatsen waar tevoren tumorweefsel aanwezig was en zouden bij de beschreven patiënte altijd nog behandeld kunnen worden met dezelfde operatie die nu primair werd verricht.

Een belangrijk voordeel van primair radiotherapeutische behandeling zou voor deze patiënte geweest zijn dat geen mutilatie had plaatsgevonden en dat de functie van de blaas behouden had kunnen blijven.

Literatuur: GRAAFF, J. DE, M. T. W. SIREGAR-EMCK en G. VISSER (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 1569.

Alphen aan den Rijn, september 1976 W. A. J. VAN DAAL

In het artikel van HERBST e.a. (1974) waarin een serie van 170 patiënten met een clear-cell-carcinoom wordt besproken, worden de verschillende behandelingsmethodes en hun resultaten geanalyseerd. Hun conclusie luidt: „Radiation therapy has also been effective for stage I vaginal cases. Over all, it appears to have been less successful than surgical treatment.” Gezien de grootte, de lokalisatie en de ingroei van de tumor werd voor een radicale chirurgische behandeling gekozen. Een radiotherapeutische behandeling is vanzelfsprekend overwogen doch het was onzes inziens onvoldoende zeker dat de overlevingskans in dat geval die van een chirurgische behandeling zou evenaren.

Literatuur: HERBST, A. L., S. J. ROBBY, D. C. POSKANZER e.a. (1974) *Amer. J. Obstet. Gynec.* 119, 713.

Amsterdam, oktober 1976

J. DE GRAAFF

BERICHTEN

Buitenland

AFRIKA

Het drinkwatergebruik bij Sahara-bewoners. Het natuurlijk water van de Sahara bevat veel zout. De woestijnbewoners gebruiken het dan ook in beperkte mate als drinkwater. Een beschrijving van hun drinkgewoonten geeft C. PAQUE, voormalig „chef de service de pédiatrie” van het Hôpital Avicenne te Rabat (*Nouv. Pr. méd.*, 2 okt. bl. 2087). Als het mogelijk is, gebruiken de Sahara-bewoners het water dat het minste zout bevat, en zij hebben het er voor over, tientallen kilometers af te leggen om het te bemachtigen. Vaak is dergelijk water echter onbereikbaar, en dan moeten zij genoeg nemen met water dat bv. een gram natrium per liter bevat. Daartegenover laten zij dan alle zout uit hun voedsel weg. Als het een enkele maal heeft geregend, en hun kamelen dus melk produceren, wordt dit hun enige drank, vaak zelfs hun enig voedsel. Als daarentegen door droogte de melk schaars wordt, komt het (zout-bevattende) water weer in aan-

merking. Maar de mensen slagen erin zich te beperken tot éénmaal drinken per dag en soms drinken zij zelfs in het geheel niet.

AUSTRALIË

HBsAg in speeksel. Aanvankelijk gold de opvatting dat hepatitis A via faecaal contact werd overgebracht, terwijl besmetting met hepatitis B uitsluitend via parenterale overdracht zou plaatsvinden. Dit laatste is onjuist gebleken, en het staat thans wel vast dat de besmetting met dit virus ook langs non-parenterale weg mogelijk is. Het hepatitis B-virus, althans het „hepatitis B surface antigen” (HBsAg) is echter nooit met zekerheid in faeces aangetoond, en proefnemingen, waarbij faeces-extract van patiënten met hepatitis B aan proefpersonen te slikken was gegeven, hadden negatieve resultaten: de besmetting sloeg nooit aan. Vermoedelijk is de faecaal-orale besmettingsweg dan ook onbelangrijk. Intussen was HBsAg echter ook aangetoond in urine, semen en vagina-excreet, zodat het steeds waarschijnlijker werd dat de besmetting ook langs venerische weg zou kunnen worden over-