

Diversen

Iatrogene afwijkingen op een interne afdeling

De indrukwekkende toeneming van diagnostische technieken, therapieën en mogelijkheden voor patiëntenbewaking, die op zichzelf als een aanwinst moet worden beschouwd, brengt een stijgende kans op iatrogene aandoeningen met zich mee. Veel clinici hebben het gevoel dat dit probleem ons boven het hoofd dreigt te groeien. Zij voelen zich machteloos omdat men de patiënten de verworvenheden op diagnostisch en therapeutisch gebied niet wil onthouden en omdat de toepassing doorgaans op redelijke indicatie geschiedt. Hoe groot dit vraagstuk wel is, blijkt uit een analyse van STEEL en medewerkers (1981), die nauwkeurig van alle patiënten die in de loop van vijf maanden op een interne afdeling van 83 bedden (met inbegrip van een intensive en coronary care unit) werden opgenomen, het ontstaan van iatrogene aandoeningen registreerden. Er waren geen patiënten met kanker bij. Zonder zich met de schuldvraag bezig te houden definieerden zij als iatrogeen iedere aandoening die het gevolg was van diagnostiek of behandeling alsmede een voor de patiënt schadelijke gebeurtenis zoals een val uit het bed of het ontstaan van decubitus.

Van de 815 patiënten kreeg 36% één of meer iatrogene aandoeningen (er waren in totaal 497 gebeurtenissen) die bij 9% ernstig (levensgevaarlijk of invaliderend) waren en bij 2% bijdroegen tot het overlijden van de patiënt. Geneesmiddelen waren aansprakelijk voor ruim 200 compli-

caties. Hierbij waren vooral hartmiddelen en stollingverende medicamenten betrokken. Diagnostische en therapeutische ingrepen veroorzaakten 175 maal een iatrogene verwikkeling. Het ging hier overwegend om hartcatheterisatie en andere technieken zoals arteriografie, nierfunctievervangende behandeling enz. Ruim 100 aandoeningen waren het gevolg van vallen, transfusies, dieetfouten en verpleegkundige handelingen. Kwantitatief de belangrijkste iatrogene stoornissen waren cardiopulmonale afwijkingen, infecties, gastro-intestinale en neurologische afwijkingen, allergische reacties en bloedingen. De kans op een iatrogene aandoening was extra hoog voor patiënten die in een ICU of een CCU werden verpleegd en bij degenen die in een slechte algemene toestand waren opgenomen. Zij steeg naarmate er meer geneesmiddelen waren voorgeschreven en het verblijf in het ziekenhuis langer duurde.

De auteurs betogen dat het risico van verblijf in een ziekenhuis verre van triviaal is maar dat anderzijds mag worden aangenomen dat het nut van de hospitalisatie groter is. Er bestaat evenwel grote behoefte aan maatregelen die het risico verkleinen waarbij gedacht wordt aan stappen op technologisch en administratief gebied en aan (na)scholing.

Literatuur: STEEL, K., P. M. GERTMAN, C. CRESCENZI, e.a. (1981) *New Engl. J. Med.* 304, 638.

J. GEERLING

INGEZONDEN

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

Zwangerschap en ontstolling

Met belangstelling hebben wij het commentaar van BÜLLER en TEN CATE (1981) gelezen. Het is onzes inziens echter de vraag of „zorgvuldig gecontroleerde behandeling met heparine de beste kans biedt voor de goede afloop van een zwangerschap”, zoals de auteurs schrijven. De afloop van een zwangerschap wordt niet alleen bepaald door eventuele schade aan het kind, maar ook door eventuele nadelen voor de moeder. In het redactionele artikel in *Trombnibus* (1980), het tijdschrift van de Federatie van Nederlandse Thrombosediensten, wordt het probleem aldus geformuleerd: „Voor de vrouw zijn, evenals buiten de zwangerschap, coumarines de „treatment of choice”, waar nodig voorafgegaan door heparine bij het begin van de behandeling. Coumarines passeren echter de placenta en kunnen het kind schade berokkenen, in tegenstelling tot heparine dat de placenta niet passeert. De nadelen van coumarines voor het kind zullen moeten worden afgewogen tegen de nadelen van heparine voor de moeder.”

Wij delen niet de duidelijke voorkeur van de auteurs voor heparine, die onder meer tot uiting komt in het advies om bij de indicaties diepe-venentrombose en longembolie tijdens de zwangerschap heparine te continueren in het kraambed in plaats van over te gaan op coumarines. Het per injectie toedienen van heparine is voor de vrouw een grote belasting. Bovendien bestaat het gevaar van de ernstige heparine-osteoporose, met spontaan wervel- en ribfracturen. Het mechanisme hiervan is niet duidelijk, en uit de beschikbare

literatuur is niet te destilleren hoe groot de frequentie ervan is. Voor een belangrijk deel komt dit door de onbekendheid met deze complicatie. De eerste publikatie die duidelijk de relatie heparine-osteoporose legde, dateert uit 1965 (GRIFFITH e.a. 1965). Het ging daarbij om in totaal 117 patiënten, mannen en vrouwen, die langdurig subcutaan heparine gebruikten. Tien van hen ontvingen doses van 15.000 E/dag en meer. Bij 6 van deze 10 ontwikkelden zich na een behandelingsperiode van 6-60 maanden spontane fracturen van wervels en ribben en er was röntgenologisch osteoporose waarneembaar. Staken van heparine gaf bij 5 van de 6 een aanmerkelijke (remarkable) verbetering. De follow up-periode was kort en latere röntgenologische controle van de osteoporose wordt niet vermeld. De 107 andere patiënten in deze groep werden behandeld met lagere doses heparine (10.000 E/dag). Van deze 107 patiënten worden geen fracturen gemeld, maar het artikel maakt geen vermelding van eventuele rugklachten of van röntgenologisch onderzoek.

Na GRIFFITH e.a. (1965) zijn verscheidene publikaties verschenen die melding maken van osteoporose met wervel- en ribfracturen bij heparinegebruik bij in totaal 6 patiënten, van wie 2 zwangere vrouwen (JAFTE en WILNIS 1965; MILLER en DEWOLFE 1966; SCHUSTER 1969; SACKLER en LIU 1973; SQUIRES en PINCH 1979; WISE en HALL 1980). Uit deze beschrijvingen is een aantal gegevens te destilleren en er blijft een aantal onzekerheden.

Manifeste wervel- en ribfracturen zijn alleen beschreven bij heparinedoseringen van ongeveer 15.000 E/dag of meer, bij één patiënt reeds 4½ maand na het begin van de toedie-

ning (MILLER en DEWOLFE 1966). Rugpijn kan een vroeg symptoom zijn zonder dat er duidelijke röntgenologische afwijkingen zijn. Zo klaagde een 27-jarige gravida, die Squires en Pinch beschreven, na 4 maanden heparinebehandeling (18.000-12.000 E/dag) over rugpijn. Gemaakte röntgenfoto's vertoonden geen bijzonderheden. Ongeveer een maand later echter werd röntgenologisch een wervelfractuur vastgesteld. Een grote verandering dus in een kort tijdsbestek. Bij een aantal patiënten was de eerste klacht het gevolg van wervel- en ribfracturen (GRIFFITH e.a. 1965; JAFFE en WILNIS 1965; MILLER en DEWOLFE 1966).

In het algemeen trad verbetering der symptomen op na staken van de heparine. De vermelde follow up-periode was in het algemeen echter maar kort en zonder röntgenologische nacontrole, met name van de osteoporose. Apart zij vermeld de ziektegeschiedenis van een 52-jarige man die na 4^{1/2} maand heparine (40.000 E/dag) een compressiefractuur van de 6e en 8e thoracale wervel kreeg en osteoporose bleek te hebben, die er voor het begin van de heparine-therapie niet was. Twee jaar na staken van de heparine bleek er nog steeds een ernstige demineralisatie van de thoracale en lumbale wervelkolom te zijn en er waren nieuwe compressiefracturen bijgekomen (MILLER en DEWOLFE 1966).

Het is op grond van deze gegevens niet mogelijk een oordeel te geven over de mate van reversibiliteit van de afwijkingen, zeker niet op lange termijn. Zoals Wise en Hall opmerken is er op het ogenblik geen afdoende bewijs dat langdurige toediening van lagere doses heparine (10.000 E/dag) geen subklinische, niet-volledig reversibele osteopenie geeft, die nog na vele jaren gevolgen kan hebben als zich de aan de leeftijd gebonden osteoporose voordoet. Gezien de onbekendheid met deze bijwerking van heparine zal in voorkomende gevallen de relatie niet gelegd worden. Daardoor is de frequentie van het vóórkomen moeilijk te beoordelen.

Het werkelijke percentage kinderen dat de symptomen van chondrodysplasia punctata vertoont is niet bekend, doch gezien het toenemend aantal publikaties hierover lijkt het voor het kind belangrijk te zijn om in het eerste trimester van de zwangerschap coumarinegebruik zoveel mogelijk te vermijden. Slechts bij een klein aantal van de levendgeboren kinderen, van wie de moeder coumarine kreeg tijdens het 2e en 3e trimester van de zwangerschap, worden afwijkingen van het CZS beschreven. Het bloedingsgevaar bij gebruik van coumarine is in de Nederlandse situatie met goed georganiseerde trombosediensten klein. Gezien het bovenstaande gaven wij in *Tromnibus* (1980) de volgende beleidslijn:

1. In het belang van het kind in het eerste trimester (tot omstreeks 14 weken) en vanaf enige tijd voor de partus (vanaf omstreeks 36 weken) het gebruik van coumarines vermijden.

2. In het belang van het kind bij gebruik van coumarines:

- a. kortwerkende coumarines gebruiken;
- b. niet beginnen met de gebruikelijk oplaaddosis (kans op sterke hypocoagulabiliteit met bloeding van het kind), maar met een lagere dosis, bijv. 4 mg Sintrom;
- c. frequente controle van de antistolling;
- d. bij overgang van coumarine op heparine de moeder vitamine K₁ geven;
- e. bij het prematuur in partu komen, dient patiënte zich zo vroeg mogelijk bij de gynaecoloog te melden, zodat ook zo vroeg mogelijk de coumarine-antistolling met behulp van vitamine K₁ gecoupeerd kan worden en overgegaan kan worden op heparine.

3. Vrouwen die in de vruchtbare levensfase zijn en die langdurig antistolling gebruiken, moeten geïnstrueerd wor-

den dat zij zich zo vroeg mogelijk melden bij kinderwens dan wel voor zwangerschapsdiagnostiek. Is er directe kinderwens dan is het gebruik van een kortwerkende coumarine gewenst. (...) De redactie geeft momenteel de voorkeur aan de gang van zaken, waarbij conceptie plaatsvindt onder kortwerkende coumarine, gecombineerd met een vroege zwangerschapsdiagnostiek (enige dagen na het uitblijven van de menstruatie), waarbij wordt overgegaan op heparine gedurende het eerste trimester. Een andere mogelijkheid is, patiënten met kinderwens op heparine te zetten, zodat conceptie onder heparine plaatsvindt en de vrucht in het eerste trimester in het geheel niet aan coumarine wordt blootgesteld. Gezien de risico's voor de vrouw, met name vooral de onzekerheid over het effect van langdurige heparinetherapie ten aanzien van osteopenie, heeft de redactie gekozen voor conceptie onder kortwerkende coumarine, gecombineerd met vroege zwangerschapsdiagnostiek.

4. In het belang van de moeder heparine niet langdurig achtereen (langer dan 4 maanden) geven, met name niet in hogere dosering (meer dan 10.000-15.000 E/dag), in verband met het risico van osteoporose c.q. wervel- en ribfracturen. Dit risico wordt niet door ieder zo zwaar gewogen, en sommigen achten het geen bezwaar langdurig, zónodig gedurende de gehele zwangerschap heparine te geven.

5. Bij gebruik van heparine:

a. gedurende de eerste vier weken trombocytenaantal controleren (dit zou eigenlijk een algemene regel moeten zijn bij iedereen die heparine krijgt);

b. bij rugklachten, ontstaan tijdens heparinebehandeling, ernstig overwegen heparine te staken ook als er geen osteoporotische afwijkingen zijn te zien op de röntgenfoto. Bij osteoporose c.q. wervel- en ribfracturen heparine staken;

c. bij gebruik van hogere dosering is de bloedingsneiging bij de vrouw mogelijk groter dan bij het gebruik van coumarines. Aangezien met subcutane toediening van heparine ziekenhuisopname niet strikt nodig is, dient de vrouw goed geïnstrueerd te worden dat ze voorzichtig is-en ze zich bij tekenen van een bloeding direct meldt. De vrouw dient geïnformeerd te zijn over de aard der bloedingen die kunnen optreden;

d. techniek van subcutane toediening van heparine:

- in buik- of dijbeenheid, afwisselend;
- brede huidplooi opnemen en naald hierin steken;
- 5 minuten drukken na injectie. Afhankelijk van de lokale situatie (faciliteiten ziekenhuis, mogelijkheid voor de vrouw 1 tot 2 maal per dag naar het ziekenhuis te komen) kan subcutane heparinetoediening klinisch dan wel poliklinisch ingesteld worden. De patiënten leren zelf injiciëren in het algemeen heel snel;

e. dosering heparine: onder low-dose heparine wordt verstaan 10.000-15.000 E/dag. Laboratoriumcontrole is hierbij niet nodig. Onder therapeutische dosering wordt verstaan hogere doseringen (bijv. 20.000-40.000 E/dag), waarvan het effect meetbaar is met een aantal niet goed met elkaar correlerende maatstaven: de recalcificatietijd: gewenste verlenging 2-3 maal de gemiddelde normale waarde; APTT: verlenging afhankelijk gebruikte reagens; heparinespiegel: nog onvoldoende informatie over optimale spiegel, waarschijnlijk in grootte-orde 0,3-0,7 E/ml plasma. Wil men de patiënte poliklinisch behandelen met therapeutische dosering, dan is het gewenst onder strenge controle de ondergrens van de genoemde therapeutische spreiding aan te houden;

f. altijd klinische partus. In overleg met de behandelend gynaecoloog dient de vrouw zich al te melden als de partus op gang lijkt te komen.

6. De Nederlandse Thrombosediensten dienen de laboratoriumcontrole van (subcutaan toegediende) heparine in hun dienstenpakket op te nemen.

7. Er is geen bezwaar tegen borstvoeding tijdens coumarinegebruik. Men kan de baby uit veiligheidsoverwegingen 1 mg vitamine K₁ (= 1 druppel Konaktion) per week oraal toedienen (ORME e.a. 1977).

8. De mening van de vrouw ten aanzien van het beeld is een belangrijk gegeven.

Literatuur: BÜLLER, H. R. en J. W. TEN CATE (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 710. – GRIFFITH, G. C., G. NICHOLS JR., ASHER e.a. (1965) *J. Amer. med. Ass.* 193, 91. – HALL, J. G., R. M. PAULI en K. M. WILSON (1980) *Amer. J. Med.* 83, 122. – JAFFE, M. D. en P. W. WILLIS III (1965) *J. Amer. med. Ass.* 193, 158. – MILLER, W. E. en V. G. DEWOLFE (1966) *Cleveland Clin. Quart* 33, 31. – Redactioneel (1980) *Tromnibus* 8, nr. 3. – SACKLER, J. P. en LENA LIU (1977) *Brit. J. Radiol.* 46, 548. – SCHUSTER, J., W. MEIER-RUGE en F. EGLI (1969) *Dtsch. med. Wschr.* 94, 2334. – SQUIRES, J. W. en L. W. PINCH (1979) *J. Amer. med. Ass.* 241, 2417. – WISE P. H. en A. J. HALL (1980) *Brit. med. J.* 281, 110.

's-Gravenhage, mei 1981

C.A. VAN DIJK-WIERDA
O. COHEN
J. STIBBE

De publikatie in *Tromnibus* (1980) was ons niet onbekend. Het grootste bezwaar onzerzijds tegen deze beleidslijn is de onevenwichtige samenstelling. Zo wordt de zeldzame door heparine geïnduceerde osteoporose uitvoerig besproken op geleide van slecht gedocumenteerde casuïstiek. Overige bijwerkingen, zoals trombocytopenie en huidnecrose blijven onvermeld. Daardoor komt bijvoorbeeld de gepropageerde beleidslijn (5a) om gedurende vier weken na aanvang van behandeling met heparine trombocyten te controleren niet uit de verf.

De bijwerkingen van coumarinederivaten komen nauwelijks aan bod. Naar onze mening wordt het bloedingsrisico gebagatelliseerd. Ongeacht de organisatievorm van het controlesysteem blijft dit risico onverkort aanwezig. Des te opmerkelijker is het dat bij heparinetherapie de vrouw geïnstrueerd wordt „voorzichtig” te zijn en bij „tekenen van bloeding” zich direct dient te melden. Een dergelijke instructie zou bij behandeling met coumarinederivaten naar onze mening ook op haar plaats zijn (schedeltrauma!).

De mededeling dat subcutane injectie van heparine een grote belasting is voor de vrouw berust waarschijnlijk op onervarenheid met deze behandelingswijze bij de auteurs.

Tenslotte verwijzen wij naar AARSKOG e.a. (1980) voor een verband dat door deze auteurs gesuggereerd wordt tussen de heparine-osteoporose en een stoornis in de vitamine D-stofwisseling.

Uitdrukkelijk willen wij stellen dat het moeilijk is om een bepaald beleid aan te bevelen. Wij zijn, na het een en ander overzien te hebben, tenslotte toch in zee gegaan met de in een Editorial in de *Britisch medical Journal* (1979) gedane uitspraak dat zorgvuldig gecontroleerde behandeling met heparine de beste kansen biedt voor de goede afloop van een zwangerschap. Als alternatief de orale anticoagulantie, aan de lezer de keuze.

literatuur: AARSKOG, D., L. AKSNES en V. LEHMANN (1980) *Lancet* II, 650.

Amsterdam, juni 1981

H. R. BÜLLER
J. W. TEN CATE

Het commentaar geschreven door BÜLLER en TEN CATE (1981) bij de interessante casuïstische mededeling van WEE-NINK e.a. (1981) over mogelijke foetale afwijkingen bij behandeling van vrouwen in de graviditeit met coumarinepreparaten kan, ondanks vele interessante aspecten, op het meest essentiële punt van discussie de toets der kritiek niet doorstaan, namelijk waar de auteurs stellen dat zorgvuldige controle op de behandeling met heparine de beste kansen biedt voor de goede afloop van een zwangerschap. Een dergelijke stelling moet, ten einde algemeen aanvaardbaar te zijn, ten minste op goed gecontroleerd prospectief onderzoek over een voldoende lange observatietijd steunen. Dit is helaas niet het geval. Bij nadere beschouwing van de door de auteurs aangehaalde literatuur blijkt dat BASKIN e.a. (1977) in een „Communication in brief” slechts 7 patiënten beschrijven die, deels vermoedelijk bij oppervlakkige thromboflebitis, zuiver profylactisch 2 × 5.000 E heparine subcutaan, per dag, kregen toegediend. Eén van hen bleek achteraf zelfs ten onrechte te zijn behandeld. SPEARING e.a. (1978) hebben in een zeer beknopt artikel hun ervaringen gepubliceerd bij 22 patiënten, van wie 8 profylactisch zijn behandeld (2.000-15.000 E subcutaan, 2 × daags) en 14 therapeutisch (4 × daags 10.000 E intraveneus, gevolgd door 2 × daags 5.000-15.000 E subcutaan). Het overgrote deel der patiënten werd met een niet nader gedefinieerde APTT gecontroleerd, waarbij de auteurs streefden naar uitslagen gelijk of langer (hoeveel wordt niet vermeld) dan de normale waarde. De dosis heparine werd alleen verhoogd als de controletijd korter was dan de normale tijd. Op een observatietijd van ca. 8 jaar voor alle patiënten te zamen is bij de therapeutische groep één recidief opgetreden, terwijl in de groep met zuivere profylaxe een mogelijk recidief is opgetreden toen de patiënte 2 × daags 2.000 E toegediend kreeg. De mededelingen van Bonnar tenslotte (waarnaar tien keer wordt verwezen) zijn slechts onderdelen van in boekvorm verschenen wetenschappelijke en didactische verhalen. Mijns inziens voldoet geen van zijn mededelingen aan de eisen die men aan een publikatie in een gerenommeerd tijdschrift stelt. De auteur geeft geen blijk van kennis van zaken op het gebied van laboratoriumonderzoek, zijn klinische onderzoeken zijn niet afdoende gecontroleerd en zijn beweringen zijn onvoldoende met feiten gestaafd. Een enkele keer spreekt hij zich zelfs tegen.

Wil men patiënten met een verhoogd risico voor veneuze trombose en trombo-embolie veilig antistollen dan kan dit het beste gebeuren met doelmatig gecontroleerde orale anticoagulatie. Hierover bestaat sinds de onderzoeken van BARRITT en JORDAN (1960) en van SEVITT en GALLAGHER (1961) geen twijfel meer. Vergelijkbare goede onderzoeken met heparine bestaan niet. Wel hebben HULL e.a. (1979) aangetoond, dat bij patiënten die wegens diepe veneuze trombose klinisch zijn behandeld, na ontslag uit het ziekenhuis recidieven niet worden voorkomen door toediening van 2 × 5.000 E heparine subcutaan. Het door Büller en Ten Cate eveneens aangehaalde prospectieve onderzoek van BYNUM en WILSON (1979), waaruit zou blijken dat orale anticoagulatie niet beter is dan heparine subcutaan, kan de toets der kritiek niet doorstaan, laat staan worden gebruikt voor aanbeveling van heparine subcutaan. Het percentage recidieven onder subcutaan heparine was immers even hoog als bij het onderzoek van Hull e.a.

Tenslotte nog dit: de uitspraak „De dosering (van heparine) wordt aangepast op geleide van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT), die 1½ à 2 maal de uitgangswaarde moet (EAL) bedragen” is in tegenspraak met de juiste opmerking van de auteurs dat standaardisatie en kwaliteitsbewaking van de APTT ontbreken. Immers, ieder