

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) *Lancett* 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

APTT-reagens heeft zijn eigen zg. optimale verlengingsfactoren. De situatie ten aanzien van de APTT is op dit moment vergelijkbaar met die ten aanzien van de protrombinetijd van vóór 1977, het jaar van de vaststelling door de Wereldgezondheidsorganisatie van een internationaal referentietromboplastine. De geïnteresseerde lezer zij verwezen naar 2 publikaties die de hedendaagse betrekkelijkheid van niet-gestandaardiseerde APTT's nog kort geleden op voortreffelijke wijze uit de doeken hebben gedaan (BAIN e.a. 1980; BANEZ e.a. 1980).

Ik kan mij niet aan de indruk onttrekken, dat de voorkeur van Büller en Ten Cate voor heparine boven coumarine op persoonlijke indrukken en zogenaamde ervaringen berust, iets wat gezien de huidige stand van kennis omtrent antitrombotische behandeling mijns inziens niet verantwoord is. De visie van de auteurs is zeker niet de grootste gemene deler van hetgeen in overleg met alle ter zake kundige Nederlandse experts op verloskundig en hemostasiologisch gebied tot stand is gekomen en kortelings in het mededelingenblad van de Vereniging „Federatie van Nederlandse Thrombosediensten” is gepubliceerd (Redactioneel artikel 1980). De conclusie van dit artikel is dat met oog op afdoende bescherming van de moeder orale antistollingsbehandeling vooralsnog de voorkeur blijft verdienen boven heparine, behalve gedurende het eerste trimester en de laatste 2 à 3 weken van de graviditeit, wanneer coumarine door heparine dient te worden vervangen ter bescherming van het kind.

Literatuur: BAIN, B., T. FORSTER en B. SLEIGH (1980) *Amer. J. clin. Path.* 74, 668. — BANEZ, E. I., D. A. TRIPLET en J. KOEPKE (1980) *Amer. J. clin. Path.* 74, 569. — BARRITT, D. W. en S. C. JORDAN (1960) *Lancet* I, 1309. — BASKIN, H. F., J. M. MURRAY en R. E. HARRIS (1977) *Amer. J. Obstet. Gynec.* 129, 590. — BÜLLER, H. R. en J. W. TEN CATE (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 710. — BYNUM, L. J. en J. E. WILSON (1979) *Amer. J. Med.* 67, 553. — HULL, R., T. DELMORE, E. GENTON e.a. (1979) *New Engl. J. Med.* 301, 855. — Redactioneel artikel (1980) *Tromnibus* 8, nr. 3. — SEVITT, S. en N. GALLAGHER (1961) *Brit. J. Surg.* 48, 475. — SPEARING, G., I. FRASER, G. TURNER e.a. (1978) *Brit. med. J.* I, 1457. — WEENINK, G. H., C. A. VAN DIJK-WIERDA, R. H. B. MEYBOOM e.a. (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 702.

Leiden, mei 1981

E. A. LOELIGER

1. De stelling dat zorgvuldig gecontroleerde behandeling met heparine de beste kansen biedt voor de goede afloop van een zwangerschap namen wij na zorgvuldig overwegen over uit een Editorial (1979).

2. Een goed gecontroleerd prospectief onderzoek naar trombosepreventie en -behandeling tijdens de graviditeit ontbreekt. Dit geldt niet alleen ten aanzien van heparine, maar ook ten aanzien van coumarinederivaten. Dat dit onderzoek ontbreekt is tragisch, zeker gezien de ernstige afwijkingen van het kind die beschreven werden bij coumarinegebruik in de zwangerschap, ook na het eerste trimester!

Het geringe aantal patiënten dat voor ontstollingsbehandeling in aanmerking komt tijdens de graviditeit zal hier wel debet aan zijn. Vooralsnog zijn we afhankelijk van resultaten verkregen bij kleine groepen patiënten. Dit neemt niet weg dat behandeling met heparine tot de mogelijkheden behoort.

3. Controle van ontstollingsbehandeling is in het algemeen een probleem. Hoe goed men bepalingen ook standaardiseert, patiënten zijn niet te standaardiseren. Bij nauwkeurige begeleiding van orale antistolling door Nederlandse trombosediensten valt 25-30% van de bepalingen buiten de therapeutische range, waarbij 5-10% van de waarden „doorgeschoten” is (> 185 sec.).

4. Ons commentaar is vóór de publikatie toegezonden aan alle ons bekende Nederlandse deskundigen. De reacties die wij daarop ontvingen zijn verwerkt in het commentaar, waarna dit opnieuw werd toegezonden aan deze deskundigen. Met uitzondering van één stemden alle Nederlandse experts in met de inhoud. Ook van obstetrische zijde werd instemming betoond. Daar collega Loeliger op de hoogte is van deze procedure is het ons niet duidelijk dat hij zich niet aan de indruk kan onttrekken dat ons commentaar berust op „persoonlijke indrukken” en „zogenaamde ervaringen”. In dit verband is het redelijk om naar een artikel (1973) van zijn hand te verwijzen dat citeert uit zijn zogenaamde ervaringen: „During pregnancy, intrauterine as well as foetal bleeding has been ascribed to anticoagulant drugs (Disaia, 1966). Well controlled treatment with coumarin congeners, however, safeguards mother and child from such complications (Fillmore and McDevitt, 1970; Loeliger, unpublished data).”

5. Het artikel in het mededelingenblad van de Vereniging „Federatie van de Nederlandse Thrombosediensten” kwam tot stand na raadpleging van Nederlandse experts. Onzerzijds bestond destijds en bestaat nog steeds fundamentele kritiek. Aan deze kritiek is maar ten dele tegemoetgekomen. Dit artikel werd afgedrukt in *Tromnibus* met ongevraagde vermelding van namen der geraadpleegde deskundigen, waaronder één van ons (dr. J. W. ten Cate). Dit suggereert dat deze deskundigen instemmen met de inhoud. Niets is minder waar!

6. Het spijt ons dat deze discussie in dit Tijdschrift gevoerd wordt. Wij hebben ons bij de samenstelling van het commentaar over deze moeilijke materie laten leiden door de inzichten van vele binnen- en buitenlandse deskundigen. Wij hebben gekozen voor heparine waarvan de bijwerkingen veelal reversibel zijn, daar de bijwerkingen van coumarinen voor het kind irreversibel en dus levenslang zijn. Ook dat heeft repercursies voor de moeder!

Literatuur LOELIGER, E. A. (1973) In: R. M. GIRDWOOD, *Blood disorders due to drugs and other agents*, bl. 229. Excerpta Medica, Amsterdam.

Amsterdam, juni 1981

J. W. TEN CATE
H. R. BÜLLER