

antitrombotische balans leidt in de wisselwerking plaatjes-activiteit-vaatwandendotheel. Uit de literatuur blijkt overduidelijk dat die dosering tussen 50 en 300 mg/dag ligt.<sup>1-4</sup> Er zijn zelfs aanwijzingen dat deze dosering nog veel lager kan liggen, tot 1 mg/dag.<sup>5</sup>

Een tweede argument ten gunste van lage doses ASZ wordt gevonden (a) in het feit dat in een aantal onderzoeken hoge doses bij verschillende vaataandoeningen onwerkzaam bleken, (b) dat een aantal publikaties zijn verschenen waarin positieve resultaten zijn beschreven met lage doses en (c) dat hoge doses ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken, vooral van het maag-darmkanaal.

Een expert op het gebied van door bloedplaatjes veroorzaakte aandoeningen, Marcus, stelde in 1983: „at present, my colleagues and I recommend a single dose of aspirin (325 mg) daily, accompanied by dipyridamole (about 75 mg) three times daily for patients at risk of occlusive arterial disease of the cerebral, coronary or peripheral circulation”.<sup>6</sup> Laten wij tenslotte niet vergeten dat de volledige blokkering van cyclo-oxygenase niet een volledige uitschakeling van de trombocytengregatie betekent, omdat bloedplaatjes verscheidene specifieke aggregatiereceptoren hebben (cyclische nucleotiden, PAF).<sup>7</sup>

Is het niet urgent gezien de wisselende resultaten met hoge doses acetylsalicylzuur bij TIA's een onderzoek op te zetten met bijv. 100 mg of met 1000 mg bij deze en andere TIA's zoals amaurosis fugax?

#### LITERATUUR

- 1 Hanley SP, Bevan J, Cockhill SR, Heptinstall S. Differential inhibition by low dose aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis. *Lancet* 1981; i: 969.
- 2 Majerus PW. Archidonate metabolism in vascular disorders. *J Clin Invest* 1983; 72: 1521.
- 3 Weksler BB, Peth SB, Alonso D, et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* 1983; 308: 800.
- 4 Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest* 1978; 61: 314.
- 5 Sinzinger H, O'Grady J, Fitscha P, Kaliman J. Extremely low dose aspirin, one milligram per day renders human platelets more sensitive to antiaggregation prostaglandins. *N Engl J Med* 1984; 311: 1052.
- 6 Marcus AJ. Editorial retrospective. Aspirin as an antithrombotic medication. *N Engl J Med* 1983; 309: 1515.
- 7 Verstraete M. A pharmacological approach to the inhibition of platelet adhesion and platelet aggregation. *Haemostasis* 1982; 12: 317.

Rotterdam, oktober 1984

A.J. HOUTSMULLER

Onze waarschuwing tegen lage doses acetylsalicylzuur bij patiënten met TIA's geldt – zo stond er – „zolang al deze theorieën nog niet door overtuigende klinische gegevens worden ondersteund”. Collega Houtsmuller acht het zaak om de dosering te geven die tot een zo gunstig mogelijke antitrombotische balans leidt in de wisselwerking plaatsactiviteit-vaatwandendotheel. Wij vinden het daarentegen zaak om de dosering te geven die de kans op een herseninfarct of overlijden vermindert (1000-1300 mg per dag). De door collega Houtsmuller opgesomde gegevens uit proeven wekken bij velen de verwachting dat lage doses acetylsalicylzuur de toekomst voor patiënten met TIA's even goed of zelfs beter zullen beïnvloeden. Of deze verwachting juist is kan alleen worden uitgewezen door een dubbelblind onderzoek van grote omvang. Voorbereidingen hiertoe zijn gaande in de Academische Ziekenhuizen van Utrecht, Rotterdam en Amsterdam (AMC), en ook in het buitenland. Resultaten zijn echter pas over enkele jaren te verwachten. In de tussentijd is het scheiden van veronderstellingen en bewijzen niet alleen heel zinnig, maar zelfs vereist. Het blijkt steeds weer dat geneesmiddelen die

zouden moeten werken dat soms niet doen, of juist averechts werken.<sup>1,2</sup> Dit geldt tot op heden ook voor dipyridamol (Persantin). Op de bedenkelijke kanten van de Persantin-lobby – waartoe kennelijk ook „experts” behoren<sup>3</sup> – is onlangs in dit Tijdschrift geweest.<sup>4</sup> Kortom, onze verwachtingen houden niet steeds met alles rekening. Zo is het kiezen van de „ideale” dosis acetylsalicylzuur minder gemakkelijk dan het lijkt, en moet ook rekening worden gehouden met afzonderlijke effecten van salicylaat.<sup>5-7</sup> Dit alles dwingt tot bescheidenheid, en tot vasthouden aan de schaarse zekerheden die wij op dit ogenblik bezitten.

#### LITERATUUR

- 1 Oliver MF, Heady JA, Morris JN, et al. WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol; final mortality follow-up. *Lancet* 1984; ii: 600-4.
- 2 Vermeulen M, Lindsay KW, Murray GD, et al. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1984; 311: 432-7.
- 3 Marcus AJ. Aspirin as an antithrombotic medication. *N Engl J Med* 1983; 309: 1515-7.
- 4 Loeliger EA. De antitrombotische werking van orale anticoagulantia, acetylsalicylzuur (Aspirine) en dipyridamol (Persantin). *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 2047-9.
- 5 Weksler BB, Tack-Goldman K, Karwande SV, Gay WA. Cumulative inhibitory effect of low-dose aspirin on vascular prostacyclin synthesis. *Clin Res* 1983; 31: 486A.
- 6 Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* 1984; 311: 1206-11.
- 7 Buchanan MR, Hirsh J. Effect of aspirin and salicylate on platelet-vessel wall interactions in rabbits. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 403-6.

Utrecht/Rotterdam, oktober 1984

J. VAN GIJN  
A. STAAL  
H. VAN URK

### *Heeft nacontrole bij mammacarcinoom zin?*

Graag breng ik mijn bezwaren naar voren tegen opzet en conclusie van het onderzoek beschreven door Zwaveling et al. (1984, bl. 1134), zeker daar deze conclusie een wijziging van het beleid inzake nacontrole bij mammacarcinoom tot gevolg lijkt te hebben.

Wat de opzet van het onderzoek betreft heb ik vooral moeite met de samenstelling van groep B (patiënten die zichzelf hetzij tussentijds hetzij op het afgesproken tijdstip van controle met klachten melden). Het is mijns inziens de vraag of degenen die tijdens het afgesproken spreekuur klachten uitten, zich ook bij ontbreken van een controle-geling gemeld zouden hebben. Uit het artikel wordt niet duidelijk of men dit probleem onderkend, dan wel aangepakt heeft.

Mijn voornaamste bezwaar betreft echter de eindconclusie. De auteurs stellen vast dat patiënten bij wie uitsluitend als gevolg van controle een recidief werd vastgesteld (groep A) een gelijksoortig recidief/prognose hadden als degenen die met klachten werden gezien (groep B). (Dit in tegenstelling tot de bevindingen van Rutgers en Kluck (1984, bl. 1876)). De auteurs concluderen hieruit dat routinecontrole van mastectomiepatiënten deze patiënten „somatisch niet ten goede komt”. Ik ben van mening dat deze conclusie niet uit de beschreven onderzoeksresultaten af te leiden is!

Wat mijns inziens wel geconcludeerd mag worden is: – dat patiënten met een gelijksoortig recidief vaak klachten hebben, maar ook wel degelijk geen klachten kunnen hebben;

– dat de prognose van beide groepen, mits onmiddellijk behandeling wordt ingesteld, ongeveer gelijk is.

Het onderzoek geeft echter geen antwoord op de essentiële vraag wat de lotgevallen van de patiënten in groep A

zouden zijn geweest indien er géén behandeling zou zijn ingesteld na het stellen van de recidiefdiagnose (maar pas nadat zij zich met klachten gemeld zouden hebben). De patiënten in groep A zouden in dat geval wel eens een slechtere prognose kunnen hebben dan de patiënten in groep B in dit onderzoek hadden. Er is immers geen enkele reden om te veronderstellen dat groep A zich in dat geval hetzelfde zou „gedragen” als groep B. Groep B bevat namelijk geen patiënten met de kenmerken van groep A, want deze patiënten werden er door de controles steeds uitgefilterd.

Om werkelijk na te gaan of controle zin heeft, vooral voor patiënten die een aantoonbaar recidief hebben zonder klachten (groep A), zou men de helft van groep A na constatering van het recidief moeten behandelen en de andere helft moeten laten doorlopen totdat ze zich met klachten melden (ethisch verantwoord?). Ik hoop dat het prospectieve onderzoek dat de auteurs thans voorbereiden een antwoord op deze vraag geeft.

Tilburg,  
oktober 1984

K. LAMBREGTS-VAN WEEZENBEEK

Naar aanleiding van de reactie van collega Lambregts-van Weezenbeek willen wij gaarne het volgende opmerken: Ons artikel had betrekking op een cohort van 365 operatiepatiënten. Gedurende een zekere periode van nacontrole werden bij hen 118 recidieven geconstateerd, waarbij drie groepen konden worden onderscheiden op grond van de wijze waarop het recidief werd geconstateerd: (1) tijdens routine-nacontrole zonder klachten, (2) tijdens routine-nacontrole met klachten en (3) bij tussentijdse controle wegens klachten.

Voor de presentatie is een tweedeling gemaakt: patiënten zonder klachten (groep A) en patiënten met klachten (groep B; 2 + 3).

Het eerste bezwaar van collega Lambregts betreft de samenstelling van groep B: wat zouden patiënten in groep 2 gedaan hebben bij het ontbreken van een controleregeling? Uiteraard is ons dat niet bekend. Van belang is echter niet hoe de groep gehandeld zou hebben bij het ontbreken van nacontrole, maar onder de afspraak zich te melden bij elke verdachte klacht of symptoom.

Het voornaamste bezwaar van collega Lambregts betreft echter dat wij geen antwoord geven op de vraag hoe de lotgevallen van de patiënten in groep A zouden zijn geweest indien de behandeling niet direct bij de recidiefdiagnose, maar pas bij klachten zou zijn ingesteld (zoals bij groep B). De groepen B en A worden in dezen niet vergelijkbaar geacht. De groepen A en B zijn inderdaad niet via loting tot stand gebracht. Zij kunnen derhalve op meer punten dan naar hun definitiekenmerk verschillen. Ten aanzien van de ons bekende gegevens (lokalisatie, recidief, aard, aantal en resultaat van behandelingen, leeftijd, time at risk, en recidiefvrije interval) bleek er echter geen verschil te zijn.

Van cruciaal belang achten we echter dat een eventueel prospectief onderzoek onzes inziens niet dient te gaan over de vraag of men een patiënte in groep A direct dient te behandelen of pas nadat zij zich met klachten heeft gemeld, maar over de vraag welke van de twee in aanmerking komende behandelingsstrategieën gevolgd moeten worden. Deze strategieën zijn:

- Een frequente nacontrole zoals thans.
- De nadrukkelijke afspraak met de patiënte zich te melden zodra ze klachten of verdachte symptomen heeft. Als de patiënten bij operatie gerandomiseerd worden over deze

twee strategieën is ook het ethische probleem dat collega Lambregts (terecht!) opmerkt bij randomiseren van patiënten in groep A verdwenen.

Leiden, oktober 1984

J. HERMANS  
A. ZWAVELING  
G.H.R. ALBERS  
W. FELTHUIS

### *Abortushulpverlening in een nieuw gewaad*

Treffers schrijft o.a.: „Van de arts wordt verwacht dat hij vaststelt of een onontkoombare situatie bestaat, maar dat kan hij niet.”<sup>1</sup> Dit is correct. Juist daarom moet er een zeer zorgvuldige afweging plaatsvinden, waarbij niet alleen de specifieke problemen van de „cliënte” moeten tellen, maar ook het feit dat over het lot van een mens in wording wordt beslist. Met dit laatste wordt mijns inziens door de schrijver veel te weinig rekening gehouden. Dit is bijzonder kwalijk, aangezien de arts in deze situatie de enige is die dit bij de overwegingen kan betrekken. Het wijzen op alternatieven is dan geen loodzware plicht, maar een logisch gevolg voor iedere arts die zorgvuldig met leven en dood om wil gaan.

#### LITERATUUR

<sup>1</sup> Treffers PE. Abortushulpverlening in een nieuw gewaad. Ned Tijdschr Geneeskd 1984; 128: 1476-8.

Enschede, oktober 1984

G.H. MELLEMA

Natuurlijk kan het zeer nuttig en nodig zijn te wijzen op alternatieven voor abortus. Maar een wettelijk voorschrift, waarbij de arts verplicht is een reeks alternatieven te noemen, ook aan vrouwen voor wie deze alternatieven niet reëel uitvoerbaar zijn, draagt bij tot het onnodig opwekken van schuldgevoelens bij vrouwen die een abortus laten verrichten en verstoort onnodig de verhouding tussen patiënt en arts.

Een zorgvuldige afweging, waarbij de „onontkoombare noodsituatie” in de ene schaal van de weegschaal en het ongeboren leven in de andere schaal wordt gelegd, is onmogelijk. Niet alleen omdat deze beide grootheden onvergelijkbaar zijn, maar ook omdat die onontkoombare noodsituatie niet definieerbaar en ook niet meetbaar is. Met dat laatste is collega Mellema het blijkbaar eens.

Eigenlijk zijn er maar 2 mogelijkheden: de arts verricht een abortus omdat de vrouw na zorgvuldige overweging dat wil, of hij doet het niet omdat hij het zelf niet wil. Blijkbaar kiezen collega Mellema en ik ieder een andere weg.

Amsterdam, oktober 1984

P.E. TREFFERS

*„Merck toch hoe sterck”: hoe sterk is het merk . . .*

Naar aanleiding van het artikel van Jacobs onder bovengenoemde titel,<sup>1</sup> brengen wij het volgende onder de aandacht. De reeds door de auteur genoemde argumenten om clonidine in de verschillende indicatiegebieden onder verschillende merknamen in de handel te brengen, zijn onzes inziens zeer valide en wel om de volgende redenen: (1) het gaat om drie zéér verschillende indicatiegebieden nl. hypertensie, migraineprophylaxe/behandeling van flushes in de menopauze en behandeling van het opiaatonthoudings-