

lijk referentiekader". Onder „referentiekader" wordt dan verstaan „een schaal, waaraan groep of individu hun prestaties kunnen toetsen of zich althans kunnen oriënteren bij hun streven naar het hoogst gestelde doel".

Het is de laatste jaren waarneembaar geweest, dat het Nederlands Huisartsen Genootschap een „hoog en duidelijk gesteld einddoel" nastreeft, opdat de prestaties gunstig zullen worden beïnvloed. Ook

heeft men kunnen vaststellen, dat voor dit streven onder de huisartsen grote belangstelling bestaat, dat zij het steunen en er, collectief en individueel, vorm aan willen geven. Ook als men de wijze, waarop dit streven ten uitvoer wordt gelegd, voor kritiek vatbaar acht, dan kan dat op zichzelf nog niet een uitspraak motiveren, dat het in elk geval weinig aannemelijk is, dat sedert 1956 de situatie van de huisarts is verbeterd.

G. J. B.

De bepaling van de protrombinetijd in de huispraktijk: mogelijkheden en moeilijkheden*

DOOR H. J. P. M. DIJKHUIS, HUISARTS TE GENDT

Inleiding

De behandeling met orale anticoagulantia bij tromboëmbolische processen blijkt een belangrijke aanwinst in de geneeskunde te zijn. Daar deze behandeling uit preventief oogpunt vaak jaren wordt voortgezet, heeft elke huisarts nu of binnenkort te maken met een groeiend aantal patiënten, dat deze behandeling ondergaat. Vooral bij de zogenaamde „long term treatment" verliest de patiënt het contact met de specialist, die hem oorspronkelijk behandelde en de afstand tot een klinisch laboratorium of trombosedienst is soms een bezwaar de therapie voort te zetten. Bovendien kunnen zich onverwachte complicaties voordoen, zoals bijvoorbeeld intercurrente ziekten. Deze toestand vertoont een zekere gelijkenis met de eerste jaren van de insulinetherapie. De toen te verwachten praktische moeilijkheden zijn opgelost, doordat de huisartsen zich vertrouwd hebben gemaakt met de theorie van de diabetes mellitus en nu in staat zijn de insulinetherapie voor een goed deel zelf te leiden op geleide van een eenvoudige quantitative glucosebepaling in de urine, ook al blijft de bloedsuikerbepaling aan de kliniek voorbehouden.

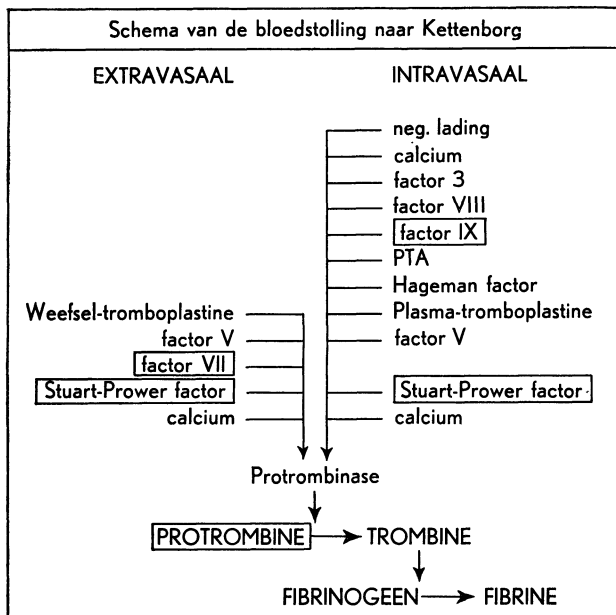
Enig inzicht in de stollingsfysiologie en de invloed van de orale anticoagulantia hierop is voor een goed begrip van het volgende noodzakelijk, waarbij een eenvoudige bepaling van de protrombinetijd, die ook door de huisarts uitvoerbaar is, zal worden beschreven.

Protrombine wordt omgezet in trombine, dat de laatste — snel verlopende — fase van het stollingsproces op gang brengt, namelijk de overgang van fibrinogeen in fibrine. De omzetting van protrombine in trombine kan op twee verschillende wijzen worden beïnvloed; komt de stolling namelijk extra-

vasaal tot stand, dan speelt, naast plasmafactoren, een weefselfactor een rol, terwijl wanneer de stolling intravasaal tot stand komt, uitsluitend factoren een rol spelen, die in het plasma zelf aanwezig zijn. Er zijn in het lichaam een groot aantal stollingbevorderende en stollingremmende factoren aanwezig. Een aantal stollingbevorderende factoren verdient nadere bespreking. De produktie in de lever van de factoren VII (proconvertine), IX (Christmasfactor), de Stuart-Prowerfactor en het protrombine wordt namelijk geremd door de zogenaamde coumarine-derivaten (bijvoorbeeld Dicumol, Sintrom en Marcoumar).

Een overdosering met deze preparaten kan aanleiding geven tot het ontstaan van bloedingen en de kans hierop is groter als er een sterke individuele gevoeligheid, een vertraagde uitscheiding, een leverfunctiestoornis of een avitaminose K (bijvoorbeeld door darmsterilisatie bij antibiotische therapie) bestaat. Het is dus noodzakelijk na te gaan in welke mate deze factoren door de coumarinen worden onderdrukt. Men stuit hierbij op praktische moeilijkheden. Zo is het stollingsproces, zoals dat in vivo plaats vindt, niet geheel na te bootsen; het contact van bloed met een glaswand activeert bijvoorbeeld reeds het stollingsproces. Verder is gebleken, dat bij de stolling in de vaten uitsluitend plasmafactoren een rol spelen, terwijl bij het stollingsproces na uittreding van bloed buiten de vaten een weefselfactor een rol speelt. Met behulp van dit weefselfactor kan nu vrij gemakkelijk onder gestandaardiseerde voorwaarden een reproduceerbare stolling in vitro worden verkregen. Door nabootsing van het extravasale stollingsproces verkrijgt men dan indirect ook een indruk over het intravasale stollingsproces, omdat bovengenoemde factoren voor een deel bij beide processen werkzaam zijn (afb. 1). De bestudering van een modern stollingsschema leert, dat bij het nabootsen van het extravasale stollingsproces rekening moet worden gehouden met het weefselfactor (dat in diverse soorten en maten van activiteit verkrijgbaar is) en van de factor

* Naar een voordracht, gehouden op het congres 1959 van het Nederlands Huisartsen Genootschap. Voor de hulp bij de bepalingen en het verwerken van de gegevens betuig ik hartelijk dank aan mijn praktijkassistente mejuffrouw W. Cornelissen te Gendt.



Afbeelding 1.

VII (die door coumarinen sneller wordt onderdrukt dan andere stollingsfactoren) zonder dat deze voor het intravasale stollingsproces van betekenis zijn, terwijl anderzijds bijvoorbeeld geen informatie wordt verkregen over het gedrag van de factor IX. Voor het controleren van de protrombinetijd op grote schaal wordt bijna over de gehele wereld de methode volgens Quick gebruikt, waarbij de fibrine vorming in gecalificeerd plasma met behulp van weefsel-trombokinase wordt bepaald. Deze methode heeft zijn praktische bruikbaarheid bewezen. Uiteraard zijn er diverse andere, deels vollediger, methoden om de mate van de stollingsdefecten te meten, maar deze zijn voorlopig alleen in grotere centra te realiseren. Het valt buiten het bestek van deze beschouwing hierop nader in te gaan.

De hier te beschrijven modificatie van de zogenaamde bedsidetest berust op dezelfde theoretische grondslagen als de Quickmethode; zij komt voor toepassing door onervarenen in aanmerking doordat een groot aantal handelingen, die bij de Quickmethode aanleiding tot fouten geven, is vervallen. Wel moet de bepaling direct na bloedafname worden verricht, waarvoor echter een praktische oplossing zal worden beschreven. Door deze onmiddellijke bepaling wordt de betrouwbaarheid overigens groter.

Het in handen hebben van een eenvoudige, betrouwbare methodiek voor het bepalen van de protrombinetijd mag de huisarts niet verleiden tot het regelen van de anticoagulantia dosering zonder voldoende vertrouwd te zijn met onder andere de volgende feiten en waarnemingen:

1 Bij een controlepersoon moet steeds de normale waarde van de protrombinetijd worden gevonden, zoals die door de fabrikant van het trombokinasepreparaat wordt opgegeven.

2 Bij de patiënt, die coumarinetherapie krijgt moet de protrombinetijd anderhalf tot tweemaal die van de controlepersoon bedragen; dit is uit een eventueel opgegeven procentwaarde niet eenvoudig te berekenen en omgekeerd.

3 Er zijn anticoagulantia in de handel met sterk verschillende werkingsduur; het veranderen van de dosering bij een lang werkend preparaat kan zich vele weken wreken.

4 Het toedienen van vitamine K-1 (bijvoorbeeld Konakion) bij bloedingen kan de patiënt een tijdelang refractair maken voor coumarinederivaten en kan, evenals plotseling staken van de therapie, aanleiding zijn tot een verhoogde tromboseneiging.

5 Geneesmiddelen van verscheidene aard oefenen soms een niet onbelangrijke invloed op de antistollingstherapie uit; dit geldt ook voor bepaalde intercurrente ziekten.

6 Het instellen van patiënten op orale anticoagulantia biedt zeer bijzondere moeilijkheden. Een normale aanvangswaarde is op zijn minst noodzakelijk; de individuele gevoeligheid wisselt zeer sterk en wordt door het tromboëmbolische proces zelf nog beïnvloed. De tijdsduur waarin de verschillende stollingsfactoren worden onderdrukt wisselt sterk en wordt voor alle betrokken factoren pas na een tot twee weken bereikt, ook al wordt na enige dagen reeds een verhoogde protrombinetijd gevonden.

7 Er bestaan absolute en relatieve contraïndicaties voor de therapie met orale anticoagulantia (bijvoorbeeld zwangerschap).

In de nu volgende bespreking van het eigen onderzoek, zal in de eerste plaats aandacht worden gewijd aan de protrombinetijdbepaling volgens Quick, welke methode, bij het onderzoek naar een voor de huisartsenpraktijk geschikte methodiek, als vergelijkingsobject werd gebruikt.

De Quickmethode voor het bepalen van de protrombinetijd

De gang van zaken bij deze bepaling is als volgt. Twee ml citraatbloed (0,2 ml natrii citras met 5-5,5H₂O, 3,8 procent en 1,8 ml bloed, goed mengen) wordt gedurende 10 minuten gecentrifugeerd, waardoor plasma voor een of meer bepalingen wordt verkregen. In een waterbad van 37° C worden nu drie buisjes geplaatst: een met plasma, een met geactiveerde trombokinaseoplossing en een met calciumoplossing; verder een aantal schone buisjes. De proef verloopt als volgt: men voegt in een schoon buisje bij elkaar 0,1 ml plasma en 0,1 ml trombokinaseoplossing; vervolgens voegt men nog 0,1 ml calciumoplossing toe en drukt op dat moment de stopwatch in. Door een entnaald in het mengsel op en neer te bewegen kan men — ook als het buisje in het waterbad wordt gehouden — gemakkelijk nagaan, wanneer zich een stolsel vormt, waarop de stopwatch wordt afgelezen. De bepaling wordt in duplo uitgevoerd.

Om deze ogenschijnlijk eenvoudige bepaling uit te

voeren is vrij veel ervaring nodig. Uiteraard werd nagegaan welke handelingen het meest aanleiding tot fouten gaven, maar hierop wordt nu verder niet ingegaan. Pas na zeer veel bepalingen en een drastische standaardisering van alle handelingen kunnen reproduceerbare waarden worden verkregen. Voor deze bepaling moet men beschikken over een droogsterilisator, een centrifuge met toerenteller, een betrouwbaar waterbad, een stopwatch en diverse buisjes, pipetten en kleinere laboratoriumbenodigdheden.

De bezwaren tegen de Quickmethode in de huispraktijk zijn van praktische, economische en wetenschappelijke aard. Er zijn zeer veel handelingen nodig, die tijdrovend zijn en veel ervaring vereisen. Aangenomen, dat het waterbad reeds op temperatuur is en de trombokinaseoplossing klaar staat, moet voor de eerste patiënt 40 minuten en voor elke volgende patiënt 5 minuten worden uitgetrokken (als men tenminste wordt geholpen door een assistente). Voor elke patiënt zijn vier buisjes en vier pipetten nodig, die uiterst zorgvuldig moeten worden schoongemaakt. Er zijn minstens vijf handelingen, waarbij belangrijke fouten kunnen worden gemaakt, terwijl er beslist niet teveel tijd mag verlopen tussen het afnemen van het bloed en de bepaling; dit betekent dat men gedurende enige uren niet kan worden weggeroepen.

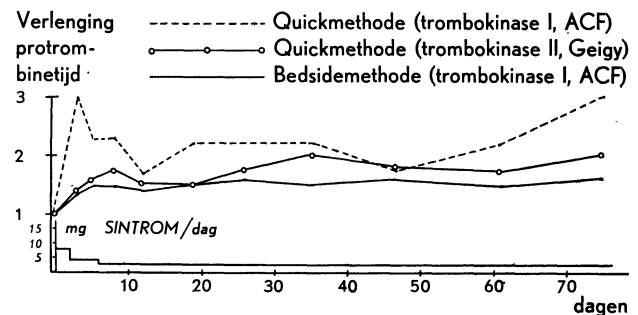
Het is oneconomisch om voor een betrekkelijk gering aantal patiënten (vier tot vijf per duizend) het laboratorium voor deze Quickbepaling uit te rusten of er een hulpmiddel voor op te leiden.

Tenslotte is het de vraag of deze methode voldoende inzicht geeft in de mate waarin de stollingsfactoren zijn onderdrukt. Er werd reeds op gewezen, dat met de Quickmethode het extravasale stollingsproces wordt gemeten; de veranderingen van het intravasale stollingsproces gaan daarmee echter niet parallel, vooral omdat factor VII bij de intravasale stolling geen rol speelt. In de grote klinieken kan men een indruk krijgen van de globale intravasale stolling met behulp van de heparine-tolerantietest (ingewikkeld en tijdrovend) of de trombelastografie (zeer dure apparatuur).

Dat de Quickmethode geen direct inzicht geeft in de intravasale stolling is inherent aan de methodiek, maar ook als „extravasale” methode heeft zij een onvolkomenheid, namelijk dat de uitkomst in belangrijke mate wordt beïnvloed door de daling van factor VII, die vooral in het begin van de coumarinetherapie en bij tolerantiewisselingen van de patiënt sneller worden onderdrukt dan andere stollingsfactoren. Aangezien deze snellere remming van factor VII therapeutisch irrelevant blijkt, is een informatie daaromtrent niet in eerste instantie gewenst!

Nu zijn er verschillende soorten trombokinasen in de handel, die respectievelijk goed en slecht gevoelig zijn voor factor VII. Ter vereenvoudiging worden zij genummerd, waarbij trombokinase I goed gevoelig is voor factor VII en trombokinase II

slecht gevoelig is voor factor VII. Als men de Quickmethode uitvoert met beide trombokinasen is er vooral in het begin van de behandeling een aanmerkelijk verschil in uitkomst (*Loeliger* en anderen hebben daar reeds herhaaldelijk op gewezen) — zie grafiek 1.



Grafiek 1. Bij een zeer constante dosering geeft alleen de bedsidemethode een constante waarde.

Als de factor VII in overmaat aan de weefseltrombokinase wordt toegevoegd, verkrijgt men een trombokinase II, die maximaal slecht gevoelig is voor factor VII en dus de bepaling van het werkelijke protrombine gaat benaderen. Van het handelspreparaat trombokinase II is bekend, dat het slecht gevoelig is voor factor VII, maar niet in welke mate. Het bleek in de praktijk, dat met trombokinase II moeilijker te werken was dan met trombokinase I; het preparaat moet onder andere in geactiveerde toestand uiterst delicaat worden behandeld, wat vooral bij het vervoer naar het huis van de patiënt een probleem was. Bovendien is de beginwaarde van de protrombinetijd lang en sterk variërend; de protrombinetijden van de proefpersonen varieerden van 17,5 tot 21 seconden. Met het door mij gebruikte preparaat trombokinase I gaf de proefpersoon vrijwel steeds een protrombinetijd van 12 seconden, schommelend tussen 10,5 en 13,5 seconden. Mijn ervaring (die zich uitstrekt over meer dan duizend bepalingen) met trombokinase II is minder goed, al moet worden erkend, dat achteraf bleek, dat enkele minder goede charges waren ontvangen.

Het bezwaar dat de Quicktest voor een groot deel alleen factor VII meet, komt in de literatuur steeds weer naar voren, zodat bijvoorbeeld een werkgroep uit Boston (*Sise, Lavelle, Adamis en Becker*) aanbeveelt bij het volgen van de patiënten zowel de Quickbepaling te doen als ook het protrombine te bepalen. Deze laatste bepaling is een niet eenvoudige bepaling en komt daarom voor de huisarts niet in aanmerking.

De methode voor de bepaling van de protrombinetijd, die vervolgens zal worden besproken, komt naar mijn mening in ruimere mate aan bovengenoemde bezwaren tegemoet en is daarentegen wel

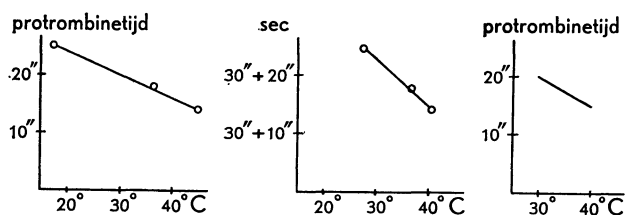
eenvoudig genoeg om in de huispraktijk te worden uitgevoerd.

De bedsidemethode

Een andere methode voor de bepaling van de protrombinetijd is de zogenaamde bedsidemethode. Op grond van mijn onderzoekingen wil ik deze methode — zij het dan enigszins gemodificeerd — voorstellen als een goedkope, bruikbare en eenvoudige methode voor de huispraktijk en de kleinere laboratoria.

In 1940, voordat de coumarinen bekendheid hadden gekregen, werd deze test reeds beschreven. Het principe komt hierop neer, dat bloed wordt afgenomen en direct bij een overmaat trombokinase wordt gevoegd. Op dat moment wordt de stopwatch ingedrukt en afgelezen zodra zich een stolsel heeft gevormd.

In 1949 publiceerden *Lewis, Munro* en *Munro* een onderzoek, waarbij zij de bedsidemethode met de Quickmethode vergeleken. Zij voegden 1 ml vers afgenomen bloed binnen de minuut bij 0,1 ml trombokinase, genaamd Soluplastin, bij kamertemperatuur (over een waterbad wordt tenminste niet gesproken) en vergeleken de uitkomst met die volgens de Quickmethode. Zij kwamen tot de conclusie, dat de bedsidetest bij gebruik van een stabiel en goed actief trombokinasepreparaat goed correleert met de Quickmethode en zij bevelen de bedsidemethode aan, omdat deze economisch en eenvoudig is en bijna overal toe te passen in verband met het feit, dat er geen bijzondere apparatuur voor nodig is. Dit laatste is niet waar, zoals straks zal worden aangetoond. In de laatste jaren wordt de bedsidemethode niet meer genoemd. *Jürgens* en *Beller* beschrijven in hun leerboek, dat dit jaar verscheen, deze methode niet. Zeer recent heeft een zeer bekwaam stollingsfysioloog weer een bedsidemethode aanbevolen (*Owren*).



Grafiek 2.

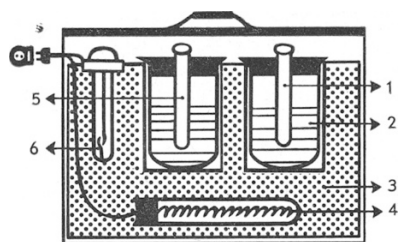
2a. Protrombinetijden, bepaald volgens de bedsidetest van één proefpersoon onder verschillende temperatuursomstandigheden. (trombokinase Geigy).

2b. Temperatuur van 1 ml vers afgenomen citraatbloed na blootstelling aan de temperaturen en gedurende dezelfde tijden als onder a.

2c. Vermoedelijk verloop van de protrombinetijden bepaald volgens de bedsidetest tussen 30° en 40° C.

Waarschijnlijk heeft men deze methode verlaten, omdat de uitkomsten niet constant zijn als bij verschillende buitentemperaturen wordt gewerkt (grafiek 2). Toen eenmaal vaststond, dat deze methode sterk afhankelijk was van de temperatuur kwamen de problemen pas. Hoe zou men dit proces in zijn geheel bij een constante temperatuur kunnen laten verlopen, zowel in de spreekkamer als bij de patiënt thuis? Het lag voor de hand als temperatuur, waarbij moest worden gewerkt, 37° C te kiezen, omdat de trombokinase alleen bij deze temperatuur actief is en het bloed dan bij een fysiologische temperatuur wordt onderzocht. Op de volgende manier gelukte het constant reproduceerbare waarden te verkrijgen. Er wordt ruim 1 ml bloed door middel van een venapunctie afgenomen in een enigszins verwarmde spuit (de temperatuur van de spuit is gelukkig niet erg belangrijk); de spuit wordt omhoog gehouden en tegen een wattenprop leeggedrukt tot 0,9 ml, zodat er geen luchtbellens in de bloedkolom achterblijven. Binnen 30 seconden na bloedafname wordt het bloed gevoegd bij 0,1 ml trombokinaseoplossing in een buisje (8 mm x 75 mm), dat in een waterbad van 37° C staat. Met behulp van een etnaald wordt het moment waarop zich stolsels gaan vormen gemakkelijk bepaald; hierbij wordt het buisje tot boven de bloedkolom onder water gehouden. Ten einde te verzekeren dat deze bepaling overal kan worden verricht, werd een gemakkelijk draagbaar apparaat ontworpen. Dit apparaat bestaat uit een met vier liter olie gevulde gesloten bak, die thermostatisch op 37° C wordt gehouden. In deze bak zijn uitsparingen waarin uitneembare waterbadjes zijn gevat. Een om de trombokinaseoplossing in te bewaren en twee voor het doen van bepalingen. Door een opening in de kurk, die het waterbadje afsluit, kunnen buisjes in het waterbad worden geplaatst. Verder zijn er nog enkele uitsparingen voor spuiten en een thermometer. Als men het ene waterbad gebruikt kan intussen het andere weer op de juiste temperatuur komen, zodat een groot aantal bepalingen achter elkaar kan worden verricht (afbeelding 2). De temperatuur van het waterbadje blijft zeer lang constant (ruim een half uur) ook als geruime tijd geen stroom wordt toegevoerd, zodat met dit apparaat ook de verst afgelegene patiënt kan worden bereikt.

Het bleek, dat als de bedsidetest op bovenstaande wijze werd uitgevoerd, steeds goed reproduceerbare waarden werden verkregen; ook door personen die nooit protrombinetijdbepalingen hadden gedaan. De voordelen ten opzichte van de Quickbepaling springen direct in het oog. Er hoeft geen citraat- of oxalaatbloed te worden gebruikt en ook het recalcificeren, dat juist een van de zwakke punten van de Quicktest is, komt, evenals het centrifugeren, te vervallen. De bepaling duurt zeer kort (ongeveer 1 minuut) en de uitkomst is direct bekend, zodat de patiënt niet hoeft terug te komen voor de uitslag. De bepaling is niet alleen eenvoudig, maar ook veel economischer, immers voor elke be-



Afbeelding 2.

Een draagbaar apparaat voor de bepaling van de protrombinetijd volgens de bedsidemethode.

1. Buisje voor de protrombinetijdbepaling.
2. Waterbadje met doorboorde kurk en gevuld met minstens 10 ml water.
3. Gesloten zinken bak met olie gevuld.
4. Verwarmingselement.
5. Buisje voor het bewaren van de trombokinase.
6. Thermostaat van het verwarmingselement.

paling is maar een buisje nodig en de pipet wordt uitsluitend voor een doel gebruikt, namelijk voor het afpipetteren van de trombokinaseoplossing, terwijl bij de Quicktest vier buisjes en vier pipetten nodig zijn. Hoe meer buisjes en pipetten, hoe meer bronnen van fouten. Bovendien kost het zorgvuldig schoonmaken tijd en geld.

Op grond van mijn onderzoek kan de bedsidemethode worden aanbevolen als een eenvoudige, betrouwbare en economische methode voor de bepaling van de protrombinetijd, speciaal voor huisartsen, die verstoken zijn van een laboratorium in de naaste omgeving of bijvoorbeeld werkzaam zijn in onderontwikkelde gebieden of voor ziekenhuizen en specialisten, die uitsluitend zijn ingericht voor een eenvoudige protrombinetijdbepaling.

Het verschil tussen de Quickmethode en de bedsidemethode

Met het stollingsschema voor ogen kan worden gesteld, dat twee methoden, waarbij de protrombinetijd wordt bepaald met behulp van weefsteltrombokinase in zoverre kunnen verschillen, dat de bepaling van het werkelijk protrombine meer of minder wordt benaderd. De Quickmethode, uitgevoerd met voor factor VII slecht gevoelige trombokinase, geeft een uitkomst, die de bepaling van het werkelijke protrombine meer benadert dan dezelfde methode met gebruikmaking van voor factor VII goed gevoelige trombokinase. Uit het onderzoek blijkt nu, dat de uitkomst van de bedsidebepaling praktisch parallel loopt met de uitkomst van de Quicktest, die met voor factor VII slecht gevoelige trombokinase (Geigy) werd uitgevoerd (grafiek 1). De oorzaak van het feit, dat de bedsidemethode — ondanks gebruik van voor factor VII goed gevoelige trombokinase — meer de werkelijke protrombine benadert, zal in een klinisch laboratorium moeten worden uitgezocht.

Gegevens betreffende het patiëntenmateriaal; dosering van de anticoagulantia

Sinds 1956 werden zevenentwintig patiënten behandeld, waarvan inmiddels twee zijn overleden. De ene patiënt, die een recent hartinfarkt had, overleed op 52-jarige leeftijd één uur voor opname waarschijnlijk ten gevolge van de ernstige decompensatio cordis, die zich bij hem had ontwikkeld; de andere patiënt overleed na een ziekbed van enige weken op 74-jarige leeftijd ten gevolge van fibrillatio cordis met een zeer insufficiënte hartswerking, een purulente bronchitis met emfyseem en arteriosclerosis cerebri. Deze twee patiënten hadden een goede verlenging van de protrombinetijd.

Bij een patiënt trad een recidief op, namelijk een nieuw infarkt; de protrombinetijd, bepaald met de bedsidetest, was veel te laag; met de Quicktest ook, doch minder uitgesproken. Deze patiënt herstelde. Vier patiënten konden uit de behandeling worden ontslagen (een patiënt met een longembolie en drie patiënten met flebotrombose).

Eenentwintig patiënten zijn momenteel nog in behandeling; hiervan vallen vier patiënten in de groep van de perifere embolieën bij een slechte hartswerking; negen patiënten behoren in de groep van het hartinfarkt; twee patiënten in de groep van de kort bestaande, ernstige, progressieve angina pectoris; vier in de groep van de perifere vaatafsluitingen en twee patiënten hadden een thrombosis cerebri. Slechts een patiënt uit de praktijk wordt elders gecontroleerd.

Tot 1959 werden verschillende patiënten incidenteel ook nog wel eens elders gecontroleerd. Toen echter bleek, dat er evenveel verschillende waarden werden gevonden als er laboratoria zijn, werd de patiënten de reis bespaard.

In overleg met de behandelende geneesheren van de klinieken in de omgeving wordt bijna uitsluitend Sintrom voorgeschreven; slechts twee patiënten werden met Tromexantherapie ontslagen. Omdat er van Sintrom slechts tabletten van 4 mg in de handel zijn, doet zich de moeilijkheid voor, dat de protrombinetijd onverwachte sprongen maakt als men bij de dosering met minimale hoeveelheden probeert te stijgen (zie afbeelding 3).

Bij de dosering wordt getracht een verlenging van de protrombinetijd te verkrijgen van anderhalf tot

Dosering in tabletten			Gemiddeld per dag in mg	Stijging per dag in mg	
1e dag	2e dag	3e dag etc.		in mg	in %
1/4	id.	id.	1,00		
1/4	1/4	1/2	1,33	0,33 = 33 %	
1/4	1/2	etc. *	1,50	0,17 = 12,8%	
1/2	1/2	1/4	1,66	0,16 = 10,6%	
1/2	id.	id.	2,00	0,34 = 20,5%	
1/2	1/2	3/4	2,33	0,33 = 16,5%	
1/2	3/4	etc. *	2,50	0,17 = 7,3%	
3/4	3/4	1/2	2,66	0,16 = 6,4%	
3/4	id.	id.	3,00	0,34 = 12,8%	

Afbeelding 3.

Moelijkheden bij de dosering met Sintromtabletten.

* Afwisselend, zoals de voorafgaande twee dagen.

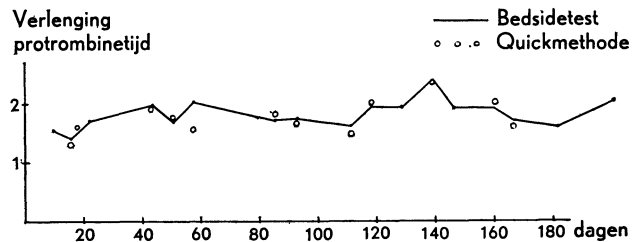
tweemaal, met als optimum 1,8 maal. Met trombokinase I (die dus goed gevoelig is voor factor VII) komt een verlenging van de protrombinetijd volgens de bedside-test van $1\frac{1}{2}$ tot 2 ongeveer overeen met een verlenging van de protrombinetijd volgens de Quickmethode van 1,75 tot 2,50; dit correspondeert met een protrombineactiviteit van 35 tot 18 procent. Met trombokinase II (die dus slecht gevoelig is voor factor VII) komt een verlenging van de protrombinetijd volgens de bedside-test van $1\frac{1}{2}$ tot 2 overeen met een verlenging van de protrombinetijd volgens Quick van ongeveer 1,5 tot 2; dit geldt echter alleen in dit bereik. Gaat men hoger doseren, dan is de verlenging van de protrombinetijd, volgens de Quickmethode gemeten, relatief minder. Bovendien moet men bedenken, dat deze waarden zijn berekend voor een proefpersoon met een protrombinetijd van 16 seconden, die helaas lang niet altijd wordt bereikt. Ook in dit geval is de protrombineactiviteit 35 tot 18 procent. In dit bereik wordt de slechte gevoeligheid van factor VII waarschijnlijk gecompenseerd door een verminderde activiteit van trombokinase II.

Het is interessant, hoe men met behulp van de protrombinebepaling volgens de bedside-test de activiteit van de verschillende trombokinasen, gebruikt bij de protrombinetijdbepaling volgens Quick, kan vergelijken.

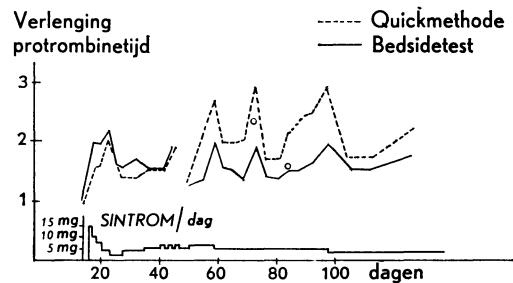
Bespreking van de grafieken

Grafiek 3 geeft het verloop weer van de protrombinetijd gedurende 200 dagen bij een patiënt, die elders op antistollingstherapie werd ingesteld. Bij de protrombinetijdbepaling werd trombokinase II gebruikt; de protrombinetijd, bepaald volgens bedside-test en Quickmethode, was praktisch gelijk.

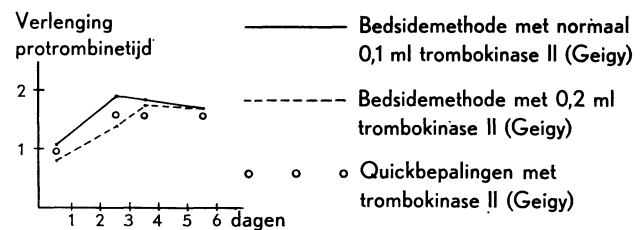
Grafiek 4 vertoont een zeer nauwkeurig bijgehouden vergelijk tussen beide methoden; alle waarden zijn namelijk gereproduceerd: maximaal 1 seconde verschil. De eerste vijftig dagen werd trombokinase II gebruikt; later trombokinase I. In de instelperiode verschillen de waarden toch nog wat, ofschoon bij gebruik van trombokinase II over het algemeen goed correlerende waarden worden gevonden. Bij gebruik van trombokinase I zijn de verschillen tussen de beide methoden zeer duidelijk. Als de verlenging van de protrombinetijd volgens de bedside-test tussen $1\frac{1}{2}$ tot 2 schommelt, varieert de verlenging van de protrombinetijd volgens de Quickmethode tussen 2 en 3. Het verschil tijdens de instelperiode werd in de kliniek van Prof. Jordan bij enkele patiënten nader geanalyseerd, zoals in grafiek 5 is uitgebeeld. De bepalingen werden met de gewone en met de dubbele hoeveelheid trombokinase II verricht. Er is bij de uitkomsten van de protrombinetijd volgens de bedside-test gedurende enkele dagen een verschil met de uitkomsten volgens de Quickmethode, dat nadien verdwijnt. Dit verschil treedt zeer waarschijnlijk op onder invloed van de factor VII, die (bij de hoge stootdoses van de eerste dagen) snel



Grafiek 3. Tweehonderd dagen antistollingstherapie bij een patiënt met een hartinfarct, die elders werd ingesteld. De protrombinetijden volgens de bedside-test (getrokken lijn) lopen goeddeels parallel met de protrombinetijden volgens de Quickmethode.



Grafiek 4. De eerste 50 dagen werd voor de bepaling trombokinase II (Geigy) gebruikt. Na de 50e dag werd voor de bepaling trombokinase I (A.C.F.) gebruikt.



Grafiek 5. De invloed van een veranderde verhouding trombokinase/bloed bij het instellen van een patiënt op Sintrom.

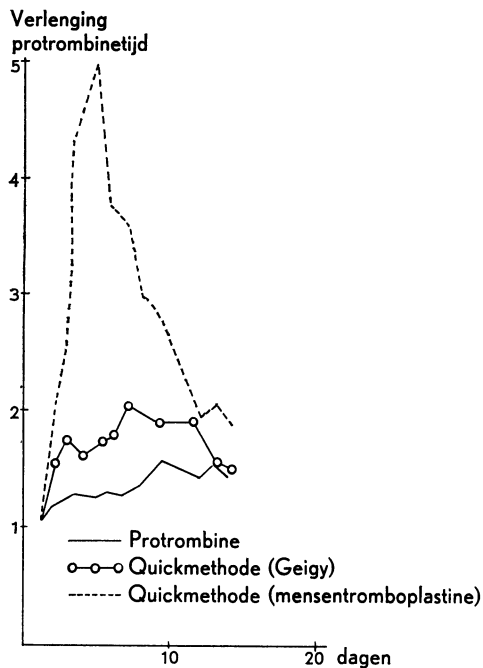
ler wordt afgebroken dan de andere stollingsfactoren. Bij de bepaling van de protrombinetijd volgens de bedside-test moet dus door toevoeging van extra trombokinase II, factor VII nog meer ongevoelig worden gemaakt, dan bij de Quickmethode (in dit geval met voor factor VII slecht gevoelige trombokinase uitgevoerd) al wordt bewerkstelligd.

Grafiek 1 laat zien hoe de protrombinetijd volgens de bedside-test bepaald en uitgevoerd met trombokinase I, wordt vergeleken met de protrombinetijd, bepaald volgens de Quickmethode en uitgevoerd met trombokinase I resp. trombokinase II. De protrombinetijd, bepaald met de bedside-test, levert waarden, die nog kleiner zijn, dan die welke bepaald zijn met de Quickmethode, waarbij trombokinase II werd benut. De grotere activiteit van trombokinase I moet hiervoor verantwoordelijk worden gesteld. Verder laat deze grafiek zien, hoe bij gebruik van een voor factor VII goed gevoelige trom-

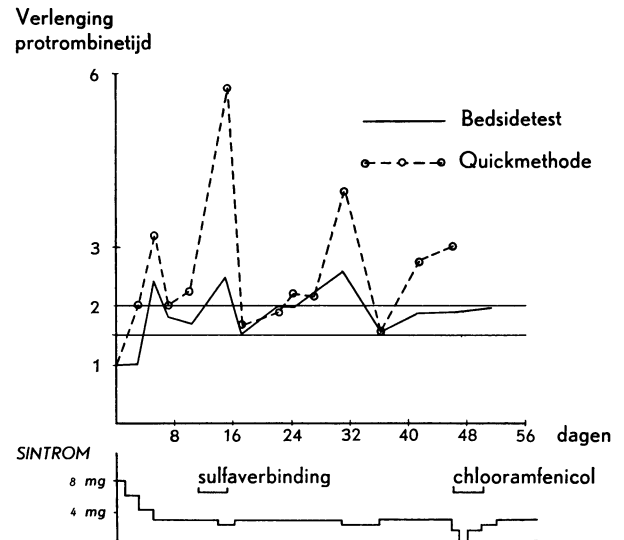
bokinase, de verschillen tijdens de instelperiode zeer groot zijn. Met de Quickmethode kan men de gevoeligheid voor Sintrom beter nagaan, terwijl de bedside-test beter weergeeft in hoeverre de therapeutische zone wordt bereikt. Op deze merkwaaardige verhoudingen tijdens de instelperiode hebben *Kettenborg* en *Loeliger* ook al gewezen. De door hen gepubliceerde grafiek heb ik in aantal keren verlenging „vertaald”, waartegen terecht bedenkingen zijn aan te voeren; de onderlinge verhoudingen tussen de beide Quicklijnen is in grafiek 6 uitgezet. De gelijkenis met grafiek 1 (tijdens de eerste 14 dagen) is opvallend.

Grafiek 2 laat duidelijk de temperatuurgevoeligheid van de protrombinebepaling volgens de bedside-test zien. Het scheelt ongeveer 6 seconden of bij kamertemperatuur dan wel bij 37° C wordt gewerkt. Als bij een laboratoriumtemperatuur van 17° C wordt gewerkt, daalt de temperatuur van het te onderzoeken bloed tot ongeveer 30° C in de tijd, die voor de bepaling nodig is.

Grafiek 7 laat zien hoe moeilijk het vaststellen van de dosering kan zijn bij ernstig zieke patiënten, vooral als sulfaverbindingen of antibiotica moeten worden gegeven; immers wordt dan minder vitamine K geproduceerd door remming van de colibacillen. Regeling van de dosering der anticoagulantia op geleide van de uitkomsten van de protrombinetijden met behulp van de Quickmethode verkregen, zou bij deze patiënte zeer moeilijk zijn geweest; de grote gevoeligheid voor factor VII is hier beslist een nadeel.



Grafiek 6. Verloop van bepalingen van de protrombinetijd met verschillende tromboplastines bij het instellen van een patiënt op Marcoumar (naar: H. K. Kettenborg en E. A. Loeliger).



Grafiek 7. Antistollingstherapie bij een ernstig zieke patiënte.

Met enige ervaring is het evenwel mogelijk zonder tussentijdse bepalingen vijf dagen chlooramfenicoltherapie voor te schrijven en de Sintromdosis daarnaar te regelen. Ook zonder intercurrente ziekten is de dosering niet erg eenvoudig door het simpele feit, dat er alleen tabletten van 4 mg in de handel zijn.

Afbeelding 3 demonstreert met welke percentages de dosering stijgt als de hoeveelheid Sintrom stijgt met de kleinst mogelijke „trapjes”. Vooral bij gevoelige patiënten, die weinig nodig hebben, ziet men dan onverwacht grote sprongen van de protrombinetijden.

Afbeelding 4 geeft tenslotte nog een overzicht van 109 protrombinetijden, bepaald met de bedside-test gedurende tien achtereenvolgende weken. 84,5 procent van de patiënten bleek een protrombinetijd te hebben, die goed was verlengd, dat wil zeggen zo goed als met de bedside-test of de Quickmethode mogelijk was.

Conclusies

- 1 Protrombinetijden, bepaald volgens de door mij beschreven bedside-test, zijn goed reproduceerbaar. Bij deze methode wordt door middel van een venapunctie verkregen bloed gebruikt en tijdens de gehele duur van de bepaling wordt een constante temperatuur van 37° C gehandhaafd.
- 2 De bedside-test is door haar eenvoud gemakkelijk en snel aan te leren.
- 3 Uit een vergelijkend onderzoek met de protrombinebepaling volgens Quick is gebleken, dat de bedside-test betrouwbare uitslagen geeft. Belangrijk is, dat de vermindering van factor VII in de uitkomsten van mijn methode minder tot uitdruk-

Datum 1959	27-5	3-6	10-6	17-6	24-6	1-7	8-7	15-7	22-7	29-7	Opmerkingen
Protrombinetijd v. d. proefpersoon ..	12"	11"	13"	11,5"	12"	13,5"	11,5"	11"	12"	11"	Varieert dus van 11 tot 13,5 sec.
Aantal Bedsidebepalingen	12	9	11	12	14	7	13	7	12	12	Totaal: 109 = 100 %
Minder dan 1,5 maal verlengd	1	—	3	1	1	—	1	—	4	1	12 = 11 %
Meer dan 2 maal verlengd	—	—	—	1	—	2	1	1	—	—	5 = 4,5%
Tussen 1,5 en 2 maal verlengd	11	9	8	10	13	5	11	6	8	11	92 = 84,5%
Aantal Quickbepalingen	6	5	5	5	4	4	3	3	3	5	Totaal: 43
Hiervan te weinig verlengd		1				1					2 = 4,2%

Afbeelding 4. Overzicht van 109 protrombinetijdbepalingen met de Bedsidetest in tien achtereenvolgende weken.

king komt dan bij de methode volgens Quick, ondanks het gebruik van voor factor VII goed gevoelige trombokinase bij de bedside-methode.

- 4 Met behulp van een speciaal apparaat kan de bepaling gemakkelijk bij de patiënt thuis worden verricht. De methode lijkt daarom vooral geschikt voor huisartsen, die hun patiënten met de moderne anticoagulantia willen behandelen en niet over de faciliteiten van een trombosediens beschikken.

Brambel, Ch. en G. L. Serra (1959) *Thromb. Diath. Haem.* 3, 271.

Jordan, F. L. J. (1950-'51) *Geneesk. Bladen* 44, 193.

Jordan, F. L. J. (1958) *Thromb. Diath. Haem.* 2, 582.

Jürgens, J. en F. K. Beller (1959) *Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart.

Kettenborg, H. K., E. A. Loeliger en O. Planten (1958) *Ned. T. Geneesk.* 102, 2269.

Kettenborg, H. K. en E. A. Loeliger (1958) *Ned. T. Geneesk.* 102, 2325.

Kettenborg, H. K. Het belang van trombelastografie. Verslag van de tweede conferentie met de trombosediens van het Nederlandse Rode Kruis, 25 oktober 1958.

Koller, F. (1958) *Klinik der Gegenwart*, band 6, 151.

Koller, F. (1958) *Thromb. Diath. Haem.* 2, 604.

Lewis, D. W., F. L. Munro en M. P. Munro (1950) *J. Lab. clin. Med.* 35, 8.

Loeliger, E. A. Antistollingstherapie. Verslag van de Boerhaave cursus voor huisartsen. April 1958.

Marple, C. D. en I. S. Wright (1950) *Thromboembolic conditions and their treatment with anti-coagulants*. Ch. Thomas. Springfield, Illinois.

Owren, P. A. (1959) *Lancet* II, 754.

Sise, H. S., S. M. Lavelle, D. Adamis en R. Becker (1958) *New Engl. J. Med.* 259, 266.

"The conference on mental hygiene practice"

Over de behoefte aan training in medische psychologie en de mogelijkheid van invoering daarvan in de opleiding van artsen en de nascholing van huisartsen

DOOR DR A. H. VAN LIDT DE JEUDE, HUISARTS TE ZEIST

In Helsinki is enkele maanden geleden een conferentie gehouden van de World Health Organization over de praktische uitvoering van geestelijke gezondheidszorg. Deze conferentie, die onder leiding stond van Prof. Dr A. Querido te Amsterdam, zou men kunnen zien als een voortzetting van de in 1953 in de Nederlandse hoofdstad in samenwerking met de W.H.O. georganiseerde bespreking, die gekenmerkt kon worden als een Europese conferentie over de taak van de medische overheidsdiensten ten aanzien van de onderscheidene aspecten van de geestelijke volksgezondheid. Het doel van de in 1953, door Prof. Kraus, destijds hoogleraar in de psychiatrie te Groningen, gepresideerde conferentie was, de vertegenwoordigers van de medische overheidsdiensten in contact te brengen met specialisten over de problemen van geestelijke volksgezondheid, teneinde door onderling overleg mogelijkheden te

vinden de preventie van geestelijke stoornissen door de bestaande medische overheidsdiensten te doen uitvoeren. Aan deze conferentie werd deelgenomen door vertegenwoordigers van medische overheidsinstanties en specialisten op het terrein van de geestelijke volksgezondheid.

Aan de nu in Helsinki gehouden conferentie werd ook deelgenomen door verpleegsters, sociale werkers en huisartsen, want daar speelden andere vragen. Het doel was door middel van een taakomschrijving te komen tot een goede taakverdeling en tot een inzicht, in hoeverre de bestaande functionarissen in de medische en paramedische professie deze taak zouden kunnen vervullen, c.q. daarvoor zouden kunnen worden opgeleid. In de tweede plaats wilde men komen tot een bespreking van de wijze, waarop deze functionarissen voor hun taak moeten worden geschoold en bijgeschoold.