

Dosering van geneesmiddelen bij kinderen

DOOR A. E. DENEKAMP, HUISARTS TE HENGLO (O)

„Though this be madness,
yet there is method in 't.”
Hamlet, II, 2.

I Inleiding

Hoe hoog moet de dosis van geneesmiddelen bij kinderen zijn? De importantie van deze vraag lijkt evident en toch heeft dit probleem merkwaardigerwijze nooit veel belangstelling getrokken. Vorige artsengeneraties lijken hiervoor wel bijzonder weinig interesse te hebben gehad. Waar dit aan ligt, is niet erg duidelijk. Weliswaar waren vele middelen uit de toenmalige farmacopee zo weinig werkzaam, dat de dosering er niet veel toe deed, doch dit argument kan men moeilijk van toepassing verklaren op zeer oude middelen als morfine, digitalis en salicyl. En de veronderstelling, dat er over dit onderwerp misschien sinds lang een communis opinio bestond, zodat er geen discussie meer nodig was, is evenmin houdbaar.

Zelfs in de pediatrische hand- en leerboeken werd tot voor enkele decennia aan het vraagstuk der dosering nauwelijks aandacht geschonken. Zo wordt in het vroeger in ons land veel gebruikte leerboek van Gorter het probleem als zodanig in het geheel niet genoemd; en kijkt men naar de therapeutische voorschriften bij de verschillende ziekten, dan vindt men óf helemaal geen dosis opgegeven óf slechts één getal (en niet eens altijd met vermelding van de bijbehorende leeftijd) óf twee getallen, waartussen men blijkbaar de dosis kan variëren. Maar ook andere boeken beperkten zich meestal, zonder veel motivering, tot de vermelding van een of enkele eenvoudige formules ter bepaling der dosering (bijvoorbeeld die van Young).

Pas sinds 1940 wordt er aan dit vraagstuk iets meer aandacht besteed. Dit is, althans in Amerika, gestimuleerd, doordat men behoefte ging gevoelen aan een exacte bepaling van de hoeveelheid vocht, welke parenteraal aan een kind moet worden toegediend teneinde enerzijds uitdroging en anderzijds waterintoxicatie te vermijden. Men heeft toen bemerkt, dat voor de dosering van geneesmiddelen in vele opzichten dezelfde regels golden. Desondanks is de literatuur over de dosering van farmaca bij kinderen schaars en bovendien niet gemakkelijk te overzien. Dit laatste wordt in de hand gewerkt door het feit, dat — ook op dit gebied — de Amerikaanse en Europese auteurs dikwijls slecht van elkanders publikaties op de hoogte blijken te zijn.

In de volgende paragraaf zullen wij nu eerst proberen ons te oriënteren omtrent de vraag, hoe hoog geneesmiddelen bij kinderen moeten worden gedoseerd. Wanneer wij dienaangaande tot een aan-

vaardbare norm zijn gekomen, komt (in paragraaf III en IV) het probleem aan de orde, hoe deze norm in de praktijk het best en gemakkelijkst kan worden benaderd.

II Hoogte der dosering

Evenredigheid met het gewicht. Het spreekt vanzelf, dat de dosering op de een of andere wijze moet worden gecorreleerd met de grootte van het kind. Het meest voor de hand ligt dan de rechtlijnige correlatie met het lichaamsgewicht (LG). Ook nu nog wordt van talrijke farmaca — zowel in de literatuur als in de door de fabrikant verstrekte gebruiksaanwijzing — de dosering opgegeven in mg/kg. Indien men het gewicht van een volwassene op 70 kg stelt, komt dit overeen met de bekende formule van Hahn: $\frac{k}{70}$ (waarin k het aantal kg LG aangeeft); in de Anglo-Amerikaanse landen gebruikt men: $\frac{\text{pounds}}{150}$.

De ervaring heeft evenwel geleerd, dat deze werkwijze vooral bij kinderen beneden de schoolleeftijd te lage uitkomsten geeft. Men mag een kind nu eenmaal niet beschouwen als een verkleinde copie van een volwassene. Hoe kleiner het kind, hoe hoger de dosis per kg LG moet zijn. Daarover bestaat in de literatuur eigenlijk nauwelijks verschil van mening; het blijkt voorts duidelijk uit de gegevens, welke verderop onder het hoofdje „toetsing” worden vermeld.

Voor de beantwoording van de vraag, hoe véél hoger de dosis per kg dan moet zijn, worden in hoofdzaak twee maatstaven aanbevolen: dosering naar een macht van het gewicht en dosering naar de lichaamsoppervlakte (LO). Deze beide normen worden overigens door verscheidene auteurs — maar niet geheel terecht — over één kam geschoren.

Macht van het lichaamsgewicht. Sinds lang is bekend, dat allerlei fysiologische functies en maten, zoals bloedvolume, minutenvolume, gewicht van diverse organen, nierdoorstroming en glomerulusfiltratie, min of meer evenredig zijn met een macht van het gewicht (LG^p). Dit gaat niet alleen bij mensen op (en in het algemeen: binnen één diersoort), doch zeer vaak ook bij vergelijking tussen diersoorten van verschillende grootte. Voor de exponent p van deze macht worden in de literatuur waarden tussen 0,6 en 0,8 opgegeven; de meestgenoemde zijn 2/3 en 0,7. (Uit het feit, dat de exponent kleiner is dan 1, volgt dat de waarden per kg LG hoger zijn naarmate het kind kleiner is.)

Voorzover ik kon nagaan, was de Amerikaanse biochemicus Moore (1909) de eerste, die deze maatstaf heeft aanbevolen voor de dosering van geneesmiddelen; de door hem gebruikte exponent was 0,67 ($= 2/3$). Dreyer en Walker (1914) wensten de dosering te bepalen naar $LG^{0,72}$; Clark (1937) naar $LG^{2/3}$; Gyllenswärd (1948) naar $LG^{0,7}$.

Uiteraard is het in de praktijk niet doenlijk om telkens een logarithmentafel of rekenliniaal ter hand te nemen teneinde een macht van het gewicht te berekenen. Men kan zich hiervoor echter ook bedienen van een tabel of een diagram; deze kunnen gemakkelijk zo worden uitgevoerd, dat men direct de dosis kan aflezen in procenten van de volwassen dosis. Door Glazko werd voor dit doel een nomogram ontworpen en zelfs een soort rekenschuif, waarop men, door instelling van de volwassen dosis, rechtstreeks de kinderdosis kan aflezen.

Dosering naar lichaamsoppervlakte. De lichaamsoppervlakte * heeft vooral bekendheid gekregen, doordat zij sinds lang (Rübner 1883) wordt gecorreleerd met de grondstofwisseling. Voorts geldt voor de LO evenzeer als voor LG^P , dat talrijke fysiologische maten hiermede enigszins evenredig blijken te zijn. Van vele zijden heeft men de LO eveneens aanbevolen als maatstaf voor de dosering van geneesmiddelen. Hoe men hiertoe is gekomen, wordt eigenlijk niet recht duidelijk. Crawford, een van de voornaamste promotors van deze methode, beperkt zich tot de mededeling: „Op zoek naar een oplossing voor dit probleem leek het een redelijke mogelijkheid, dat de lichaamsoppervlakte een bevredigender aanwijzing zou geven.”

Het is mogelijk de LO min of meer exact te meten, doch dit is een uiterst bewerkelijke procedure, welke dus niet heel vaak is uitgevoerd. In de praktijk wordt de LO met behulp van een nomogram bepaald uit lengte en gewicht. Zulk een nomogram bevat drie evenwijdige schalen: voor lengte, LO en gewicht. Door met een liniaal lengte en gewicht te verbinden kan men op de middelste schaal de LO in m^2 aflezen. Als normale LO voor volwassenen kan men 1,8 m^2 stellen. Wanneer men dus de gevonden LO-waarde met 55,5 vermenigvuldigt, heeft men de gewenste dosis, uitgedrukt in procenten van de dosis voor volwassenen.

Bijna alle LO-nomogrammen zijn gebaseerd op de oorspronkelijke formule van DuBois en DuBois (1916), luidende: $LO = LG^{0,425} \times \text{lengte}^{0,725} \times 71,84$. Later heeft Boyd (1935) er op gewezen, dat het aantal metingen, op grond waarvan deze formule werd opgesteld, wel erg klein was. Veel maakt

dit echter niet uit, want weliswaar kon zij uit de literatuur niet minder dan 37 verschillende formules ter berekening van de LO verzamelen, doch deze bleken alle ongeveer op hetzelfde neer te komen. Zij toonde voorts aan, dat men vrijwel dezelfde uitkomsten verkrijgt, wanneer men gebruik maakt van een macht van het gewicht. Dit laatste gaat echter alleen op bij personen van normale lichaamsproporties.

Hoe men de correlatie tussen de dosering van geneesmiddelen enerzijds en de LO (respectievelijk LG^P) anderzijds moet verklaren, is nog vrij duister. Men heeft in dit verband wel gewezen op het bloedvolume en op de stofwisseling en voorts op de afbrekende, conjugerende en uitscheidende functies van de lever en op de excretorische taak van de nieren. Het is echter duidelijk, dat hiermede bepaald geen sluitende verklaring is geleverd. In elk geval mag men, zoals *Forbes* terecht opmerkt, uit een quantitative correlatie tussen dosering en lichaamsoppervlakte (surface area) beslist geen conclusies trekken aangaande een causale betrekking tussen geneesmiddelen en lichaamsoppervlak (body surface).

De toepassing van de LO-methode bij de dosering van geneesmiddelen is vooral gepropageerd door de Boston'se school (Crawford; Talbot; Butler), welke hierbij echter op heftige tegenstand is gestuit. De publikatie van Crawford werd — overigens merkwaardigerwijze pas na acht jaar — vooral door *Oliver* heftig en scherp aangevallen. Deze laat van Crawford's bewijsvoering — welke inderdaad niet sterk was — geen stuk heel („confused logic”) en veroordeelt de LO-methode als grove empirie. (Overigens beveelt hij in hetzelfde artikel een — later nog te noemen — vuistregel aan, welke ongeveer dezelfde resultaten oplevert als de LO-methode en welke precies even empirisch is.) In een *Editorial* in de J.A.M.A. wordt *Oliver's* betoog ondersteund, terwijl de *Lancet* het artikel in een *Editorial* refereert zonder daar commentaar aan te verbinden.

Wanneer dan Talbot de methode van Crawford in verdediging neemt, krijgt hij van de redactie van *Pediatrics* een zuur naschriftje: de LO-methode mag vooral niet worden gezien als een universeel wetenschappelijk principe, doch hoogstens als een empirische hypothese; indien zij met wat minder pedanterie naar voren zou worden gebracht, zou zij minder weerstanden opwekken. Butler moet in zijn verdediging van de LO-regel erkennen, dat de wetenschappelijke fundering niet sterk is, maar — zegt hij niet ten onrechte — in de geneeskunde is het bepaald geen schande gebruik te maken van de klinische empirie. De herhaaldelijk aangevoerde bezwaren tegen het gebruik van een nomogram noemt hij vergezocht, zo niet even beledigend voor de intelligentie der artsen als de *Editorial* in de J.A.M.A.!

Verskil tussen LG^P en LO. Zoals reeds werd gezegd, stellen sommige auteurs (Moore; Clark; Dawson; Gyllenswärd) de LO zonder meer gelijk met $LG^{2/3}$ of $LG^{0,7}$. Toch blijkt dit — zelfs bij normale lichaamsbouw — niet precies uit te komen.

In *tabel 1* vindt men enkele cijfers omtrent de relatie tussen dosering en gewicht bij het gebruik van verschillende maatstaven. *

* Het behoeft wel geen betoog, dat in deze tabel (evenals in de overige tabellen) de decimalen niet van enige praktische betekenis zijn ten aanzien van de dosering; zij zijn slechts gebruikt bij de berekeningen der tabellen en bij het tekenen der diagrammen.

* Het woord „oppervlak(te)” werpt nog een taalkundig probleem op. Het betekent namelijk zowel „buitenkant” als „grootte van de buitenkant”. In dit artikel is natuurlijk de laatste betekenis bedoeld. Het Engels gebruikt hiervoor twee verschillende termen, namelijk „(body) surface” respectievelijk „surface area”. Wanneer we het Winkler Prins Woordenboek mogen geloven, bestaat er ook in het Nederlands een scherp onderscheid: oppervlak = grensvlak van een lichaam; oppervlakte = grootte van een oppervlak. Ik meen echter (mèt Van Dale en Koenen-Endepols), dat een zo scherpe onderscheiding geen steun vindt in ons spraakgebruik.

De dosis is uitgedrukt in procenten van de dosis voor volwassenen. De gewichten (kolom 1) lopen van 3,4 kg, als gemiddeld gewicht van een pasgeborene, tot 68 kg, welk getal is aangenomen als het normale gewicht van een volwassene.

Kolom 2 heeft betrekking op de dosering lineair volgens het gewicht (dus volgens de formule: $\frac{k}{68}$).

Kolom 3 geeft de dosering naar LO; de LO is in dit geval met behulp van een nomogram bepaald uit het gewicht plus de bijbehorende normale lengte (voor de verantwoording dienaangaande moge worden verwezen naar de toelichting bij tabel 3). Zoals te verwachten, zijn de verschillen, vooral bij de laagste gewichten, aanzienlijk.

Kolom 4 vermeldt de uitkomsten van de dosering naar een macht van het gewicht. Als exponent werd hiervoor gekozen $\frac{2}{3}$, aangezien deze — althans in het pediatrische traject — de beste overeenstemming met de LO-cijfers blijkt op te leveren. Toch is deze overeenstemming, zoals men ziet, niet helemaal ideaal: bij de laagste gewichten liggen de uitkomsten naar $LG^{\frac{2}{3}}$ wat hoger dan de LO-cijfers, verder op juist wat lager.

Tabel 1. Relatie tussen gewicht en dosering

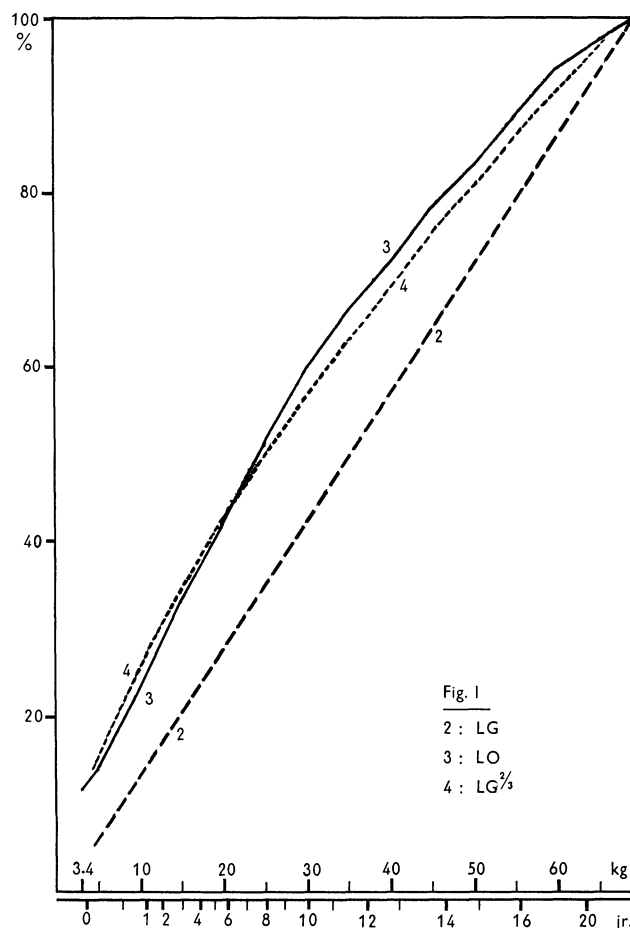
1	2	3	4	5	6
LG kg	LG %	LO %	$LG^{\frac{2}{3}}$ %	$2k + 4$ %	$1.2k + 24$ %
3,4	5,0	11,7	13,6	10,8	—
5	7,3	13,9	17,6	14	—
10	14,7	24,1	27,9	24	—
15	22,0	34,4	36,5	34	—
20	29,4	44,4	44,2	44	—
25	36,7	52,7	51,3	54	54
30	44,1	60,0	58,0	—	60
35	51,4	66,7	64,2	—	66
40	58,8	73,3	70,2	—	72
45	66,1	78,9	76,0	—	78
50	73,5	84,4	81,5	—	84
55	80,8	89,4	86,8	—	90
60	88,2	93,9	92,0	—	—
65	95,5	97,2	97,0	—	—
68	100,0	100,0	100,0	—	—

In *figuur I* zijn deze zelfde gegevens op overzichtelijke wijze in een diagram verwerkt. Op de ordinaat is het percentage van de volwassen dosis uitgezet en op de abscis het gewicht; op een hulp-abscis zijn de bijbehorende normale leeftijden vermeld.

Toetsing. Uiteraard heeft men zich niet uitsluitend met theoretische overwegingen tevreden gesteld, doch heeft men eveneens willen aantonen, dat het doseren naar LO (respectievelijk naar LG^P) praktisch bruikbare resultaten oplevert. Daartoe zijn verschillende methodieken toegepast.

In dierproeven heeft men voor enkele farmaca (onder andere digitalis en strofantine) de dosis letalis bepaald bij proefdieren van verschillende leef-

Figuur I
Relatie tussen gewicht en dosering



tijden. In de kliniek heeft men voor atropine en digitalis de minimale werkzame dosis bij verschillende leeftijden vergeleken; hetzelfde geldt voor de minimale toxische dosis. Voorts heeft men — en dat lijkt de meest aanbevelenswaardige methode — voor enkele geneesmiddelen (onder andere acetosal, sulfadiazine en difantoine) de bloedtiters bij verschillende doseringen en verschillende leeftijden vergeleken; zo wordt opgegeven, dat voor acetosal een dosis van 3 gram per m^2 altijd een concentratie in het bloed oplevert van ongeveer 20 mg procent. De met behulp van deze experimenten verkregen gegevens laten over het algemeen een goede overeenstemming zien met de dosering naar LO of LG^P .

Verreweg de meest toegepaste methode is, dat men uit de literatuur — en met behulp van een enquête bij een aantal grote kinderklinieken (Butler) — voor talrijke geneesmiddelen de gebruikelijke doseringen heeft verzameld. Ofschoon deze „empirisch bewaarde Dosen” begrijpelijkerwijze soms nogal uiteenlopen, lijkt de conclusie, dat men per kg LG hoger moet doseren naarmate het kind kleiner is, zeker gerechtvaardigd, terwijl in de meeste gevallen de aanbevolen doseringsschema's aardig met de uitkomsten van de LO-methode blijken te kloppen.

Keuze. De bij de toetsing verkregen gegevens leveren weliswaar geen onomstotelijk bewijs op, doch zij geven wel een duidelijke aanwijzing, dat — voorzover onze huidige kennis reikt — de dosering bij kinderen het beste kan worden vastgesteld aan de hand van LO of LG^{2/3}. Wanneer wij echter tussen deze beide methoden willen kiezen, laat de literatuur ons volkomen in de steek. Een deel van de auteurs beveelt de LG^P-methode aan, een ander deel de LO-methode en een derde groep stelt beide methoden gelijk, doch geen van hen geeft hiervoor een behoorlijke motivering.

Men heeft op dit punt, naar het mij voorkomt, verzuimd voldoende aandacht te schenken aan het feit, dat de uitkomsten van beide methoden slechts dán op elkaar gelijken, wanneer het personen van normale lichaamsbouw betreft. Het grote voordeel van de LO-methode is, dat zij voor abnormaal geproportioneerde personen veel betere resultaten geeft dan de LG^P-methode, en dat laat zich ook wel begrijpen.

Men mag immers aannemen, dat er — zowel bij allerlei fysiologische processen als bij de dosering van medicamenten — een zekere evenredigheid bestaat met de hoeveelheid metabool-actief weefsel. Nu telt het lichaamsvet, dat immers nauwelijks aan de stofwisseling deelneemt, bij het gewicht volledig mee; en weliswaar is het mogelijk de „lean body mass” (of „fat free lean mass”) te bepalen, doch dit is buitengewoon moeilijk en zeker niet praktisch bruikbaar. De LO heeft dus het belangrijke voordeel, dat zij — omdat zij uit gewicht plus lengte wordt berekend — de invloed van het vet gedeeltelijk elimineert.

Daarom verdient bij kinderen die voor hun lengte te licht of te zwaar zijn (respectievelijk voor hun gewicht te lang of te kort) het gebruik van de LO-regel, waarbij de dosering wordt afgeleid van gewicht plus lengte, beslist de voorkeur.

Bij normaal gebouwde kinderen heeft men echter, zoals boven werd vermeld, de lengte niet nodig en kan men volstaan met van het gewicht uit te gaan. Daarbij staan dus twee wegen open: via LG^P of via de LO, welke in dit geval uitsluitend uit het gewicht kan worden afgeleid. Zoals uit tabel 1 en figuur I bleek, verschillen de uitkomsten hiervan niet veel.

Welke van deze twee methoden de beste is, is thans niet te zeggen en het is de vraag, of dit ooit zal kunnen worden uitgemaakt. Ook ten aanzien van de praktische toepassing bestaat er tussen de beide methoden geen verschil. Onder deze omstandigheden komt het mij voor, dat uniformiteitsoverwegingen de doorslag mogen geven en dat derhalve ook voor normaal gebouwde kinderen aan de LO-methode de voorkeur dient te worden gegeven.

De laatste uitgaven van verschillende leerboeken (Fanconi-Wallgren 1956; Holt-McIntosh 1959; Nelson 1959; voorts *Done* 1962) spreken zich min of meer duidelijk voor toepassing van de LO-regel uit.

Toch krijgt men niet de indruk, dat deze methodiek reeds algemeen ingang heeft gevonden.

Specieel-farmacologische aspecten. Wij hebben tot nu toe slechts gesproken over geneesmiddelen in het algemeen en hebben als het ware stilzwijgend aangenomen, dat voor alle farmaca dezelfde relatie tussen kinderdosis en volwassen dosis van kracht is. Het is echter de vraag, of dit wel geoorloofd is. Het is zeer wel denkbaar, dat voor sommige geneesmiddelen — bijvoorbeeld op grond van verschillen in resorptie, verdeling, afbraak of uitscheiding — een afwijkende relatie geldt. Zo kan worden gewezen op het bekende klinische ervaringsfeit, dat morfine door kleine kinderen slecht wordt verdragen en dus relatief laag moet worden gedoseerd, terwijl omgekeerd van barbituraten een hoge dosis kan worden gegeven.

In de literatuur wordt aan deze zijde van het probleem niet veel aandacht besteed en de meeste auteurs gaan er geheel aan voorbij. Crawford zegt, dat hij geen enkele uitzondering op zijn LO-regel heeft geconstateerd. Aan de andere kant zijn er enkele schrijvers, die de geneesmiddelen in verschillende doseringsgroepen willen indelen; hun indelingen vertonen echter onderling vrij aanzienlijke verschillen.

Zo onderscheidt Gyllenswärd drie groepen. Voor een grote groep van farmaca (chloraal, barbituraten, digitalis, sympathicomimetica, stimulantia, atropine, brometa, salvarsan en sulfonamiden) beveelt hij een dosering aan naar LG^{0.7}. Een middengroep (codeïne, salicylaten, jodeta, ijzer, arsenicum en bismuth) doseert hij recht evenredig met het gewicht, dus naar LG^{1.0}. Tenslotte wil hij morfine en emetica per kg LG lager doseren dan bij volwassenen, en wel naar LG^{1.3}.

Ook *Evans* werkt met drie groepen: een hoog te doseren groep (antibacteriële middelen en antispasmodica), een lage groep (opiaten, strychnine, santonine en chinine) en een middengroep, waar alle overige middelen onder vallen. Voor deze drie groepen geeft hij drie verschillende leeftijdsformules aan, welke in paragraaf IV nog ter sprake zullen komen.

Frey noemt als middelen, waarvoor jonge kinderen weinig gevoelig zijn en die dus hoog gedoseerd moeten worden: slaapmiddelen, narcotica, adrenaline, atropine, chinine, jodeta, kwik, wonderolie, sulfonamiden en thyreoid. Daarentegen bestaat er juist een grote gevoeligheid voor antipyretica en stimulantia en — bij zuigelingen — voor cocaine, morfine en andere opiaten (behalve codeïne). Het vertrouwen in de waarde van deze opsomming wordt echter enigszins geschokt, wanneer men ziet, dat de door *Frey* in een uitvoerige doseringstabel aanbevolen doses hiermede niet altijd in overeenstemming zijn.

In een *Leading article* in de Brit. med. J. wordt er op gewezen, dat speciaal jonge zuigelingen voor verscheidene geneesmiddelen zeer gevoelig kunnen zijn. Met name wordt gewaarschuwd voor overdosering van chlooramfenicol, sulfafurazol (*Gantrisin*) en vitamine K bij pasgeborenen en prematuren.

Het is in het kader van dit artikel niet mogelijk dieper op deze kwestie in te gaan. Volstaan moet worden met te wijzen op het bestaan van dit probleem. Het is de taak van de speciële farmacologie om aan te geven, welke middelen een afwijkende relatie tussen kinderdosis en volwassen dosis vertonen en hoe die afwijking luidt. Op dit terrein zal echter nog zeer veel experimenteel werk moeten worden verricht.

Indien voor een bepaald middel door onderzoeker of fabrikant een speciale dosering bij kinderen wordt aangegeven, dan moet deze ongetwijfeld prevaleren boven de algemene regel. Voorwaarde daartoe is echter, dat vaststaat, dat deze speciale dosering op goede experimentele gronden berust en niet „domweg” is berekend met behulp van een of andere (wellicht volslagen obsoleete) doseringsformule.

Met inachtneming van deze beperking meen ik, dat wij — in hoofdzaak dus op empirische gronden — gerechtigd zijn de dosering naar LO als de meest aanbevelenswaardige te beschouwen en deze voor onze verdere beschouwingen als norm te aanvaarden.

III Toepassing van de dosering naar LO

Nomogram. Ofschoon het in het geheel niet moeilijk is op een nomogram uit gewicht en lengte de LO af te lezen en dan het resultaat met 55,5 te vermenigvuldigen, zal deze werkwijze waarschijnlijk toch velen afschrikken. Gelukkig is het mogelijk de LO-procedure te vereenvoudigen.

Grafische methode. Wij hebben reeds eerder gconstateerd, dat men bij kinderen van normale lichaamsbouw zonder een grove fout te maken kan volstaan met de LO alleen uit het gewicht af te leiden. Daarbij kan men gebruik maken van een tabel (zoals kolom 3 van tabel 1) of een diagram (zoals in figuur I), waarin de LO is bepaald uit het gewicht tezamen met de lengte, welke normaliter bij dit gewicht behoort. In zulk een tabel of diagram kan men dan bij het gewicht van het kind de dosis in procenten aflezen.

Deze methode is evenwel niet bruikbaar bij abnormaal geproportioneerde lichaamsbouw. Bij dergelijke kinderen zal men ook de werkelijke lichaamslengte (LL) in de berekening moeten betrekken. Het blijkt echter mogelijk ook in die gevallen het gebruik van het nomogram te omzeilen.

Tabel 2 heeft betrekking op de dosering naar lengte. In kolom 1 wordt de lengte in cm aangegeven, van 50 cm voor de pasgeborene tot 171 cm, welke waarde is aangenomen als normale lengte van een volwassene. Kolom 3 geeft de LO (ditmaal dus bepaald uit de lengte samen met het bijbehorende normale gewicht), uitgedrukt in procenten van de volwassen waarde, en daarmee dus tevens de dosering in procenten.

In kolom 2 is volledigheidshalve vermeld, hoe de dosering zou zijn bij een lineaire relatie met de lengte (hetgeen men ook zou kunnen uitdrukken met de formule $\frac{h}{171}$, waarin h de lengte in cm aanduidt). Zoals men direct ziet, is deze methode volslagen onbruikbaar; de uitkomsten zijn — juist omgekeerd als bij de lineaire relatie met het gewicht — véél te hoog.

Met behulp van deze tabel (of van een aan de hand hiervan te tekenen diagram) kan men dus de dosering naar lengte opzoeken. Het verdient waar-

Tabel 2. Relatie tussen lengte en dosering

1	2	3	4	5
LL cm	LL %	LO %	0,5 h-13 %	0,9 h-63 %
50	29,2	11,6	12	—
60	35,1	16,0	17	—
70	40,9	21,7	22	—
80	46,8	26,8	27	—
90	52,6	31,5	32	—
100	58,5	36,6	37	—
110	64,3	42,0	42	—
120	70,2	47,9	47	—
130	76,0	54,3	—	54
140	81,9	62,4	—	63
150	87,7	71,1	—	72
160	93,6	81,7	—	81
170	99,4	97,2	—	—
171	100,0	100,0	—	—

schijnlijk geen aanbeveling om bij de dosering aléén op de lengte af te gaan, doch wel heeft men de LL-dosering, tezamen met de LG-dosering, nodig bij abnormaal gebouwde kinderen. Wanneer men dan — in plaats van de LO-bepaling met een nomogram — het gemiddelde neemt van de op de bovenbeschreven wijze bepaalde doseringen naar gewicht en naar lengte, blijkt men slechts een te verwaarlozen fout te maken.

Voorbeeld. Een kind van 40 kg bij 130 cm heeft, volgens het nomogram, een LO van $1,17 \text{ m}^2 = 65\%$. Dosering naar LG (zie tabel 1): 73%; dosering naar lengte (zie tabel 2): 54%; gemiddelde: 64%.

Doseringsschaal. Bij deze methodiek dient men dus over twee verschillende tabellen (of diagrammen) te beschikken teneinde de dosering zowel uit het gewicht als uit de lengte te kunnen bepalen. Deze werkwijze is echter te vereenvoudigen door de twee tabellen te combineren in één overzichtelijke schaal, waarop men bovendien gemakkelijk kan interpoleren. Zulk een doseringsschaal* vindt men afgebeeld in figuur II. De vier kolommen daarvan geven van links naar rechts: A de leeftijd (welke in de volgende paragraaf ter sprake zal komen), B het gewicht, C de LO in procenten (dus tevens de dosering in procenten) en D de lengte.

Bij normaal gebouwde kinderen kan men dus volstaan met af te lezen van B naar C, dat wil zeggen van gewicht naar dosis. Bij abnormale lichaamsproporties moet men bovendien van D naar C lezen, dat wil zeggen van lengte naar dosis, en van deze beide uitkomsten het gemiddelde nemen.

Formule-methoden. Indien men op de bovenbeschreven wijze te werk gaat, heeft men — naast het gewicht (en soms ook de lengte) — altijd ook een

* Noot van de redactiecommissie. De mogelijkheid wordt onderzocht om van deze doseringsschaal een kartonnen „zak-exemplaar” te laten vervaardigen en dit in een van de volgende nummers in te leggen.

A jr.	B kg	C %	D cm
	68	100	171
	65	8	170
	60	6	
		4	
		2	
16	55	90	
		8	
15	50	6	
		4	
		2	160
14	45	80	
		8	
		6	
13	40	4	
		2	150
12		70	
	35	8	
		6	
11		4	
		2	140
10	30	60	
		8	
9		6	
8	25	4	130
		2	
7		50	
		8	120
6		6	
	20	4	
5		2	110
		40	
4		8	100
		6	
3	15	4	
		2	90
2		30	
1½		8	80
		6	
1	10	4	
¾		2	70
½	7½	20	
		8	
¼		6	60
	5	4	
0	3.4	2	50
		10	
		8	
		6	
		4	
		2	

Figuur II Doseringsschaal

grafisch hulpmiddel nodig. Door sommigen zal dit, hoe simpel de doseringsschaal ook moge zijn, als een bezwaar worden gevoeld. Het lijkt dus de moeite waard om te zoeken naar een methode, welke het mogelijk maakt zonder zulk een hulpmiddel — dus met behulp van (liefst eenvoudige) formules — tot een aanvaardbare benadering te komen.

Uit figuur I blijkt niet alleen duidelijk, dat de formule $\frac{k}{68}$ (lijn 2) als zodanig onbruikbaar is, maar tevens, dat men nooit met één rechte lijn (als representant van één lineaire formule) een behoorlijke benadering van de LO-lijn kan verkrijgen. * Wanneer men echter het pediatrische gewichtstraject, dat toch zelden hoger komt dan 55 kg, in twee stukken verdeelt, gelukt het om voor elk van beide delen een bruikbare lineaire formule op te stellen, namelijk:

$$\begin{aligned} \text{tot 25 kg:} & \quad 2 \text{ k} + 4 \text{ en} \\ \text{25 tot 55 kg:} & \quad 1,2 \text{ k} + 24 \end{aligned}$$

Zoals men in tabel 1 (kolommen 5 en 6) ziet, is deze benadering zeer bevredigend. (Het was helaas niet mogelijk deze beide formules in figuur I in te tekenen; daarvoor zijn de verschillen met de andere lijnen te gering.)

In het voorgaande werd er echter reeds herhaaldelijk op gewezen, dat het slechts dán geoorloofd is alleen van het gewicht uit te gaan, wanneer het kind een normale lichaamsbouw heeft. Is het kind abnormaal geproportioneerd, dan dient men ook de lengte in de doseringsberekening te betrekken. Gelukkig blijkt het ook in dat geval mogelijk het zonder een grafisch hulpmiddel te stellen en van formules gebruik te maken.

Daartoe moet het pediatrische lengtetraject, dat ongeveer van 50 tot 160 cm loopt, eveneens in twee stukken worden verdeeld en wel van 50 tot 125 cm en van 125 tot 160 cm. Deze scheiding komt opvallend goed overeen met de scheiding, welke ten behoeve van de gewichtsformules in het gewichtstraject moest worden aangebracht: beide cesuren (25 kg en 125 cm) behoren normaliter bij een leeftijd van ongeveer 8 jaar. De aanbevolen lengteformules, waarin h de lengte in cm voorstelt, luiden als volgt:

$$\begin{aligned} \text{50 tot 125 cm:} & \quad 0,5 \text{ h} - 13 \text{ en} \\ \text{125 tot 160 cm:} & \quad 0,9 \text{ h} - 63 \end{aligned}$$

* Toen dit artikel reeds vrijwel gereed was, verscheen in een tijdschrift van een farmaceutische industrie een tweede publikatie van *Augsberger* (1962). Daarin vermeldt hij — naast zijn reeds in 1952 gepubliceerde leeftijdsformule, welke in paragraaf IV uitvoerig wordt besproken — nu ook een gewichtsformule, geldig vanaf 1 jaar, luidende: $1,5 \text{ k} + 10$. Hij is daarbij uitgegaan van de normale LO, welke hij (in navolging van Clark) gelijk stelt met $LG^{2/3}$. Dat *Augsberger* wel kans heeft gezien met één lineaire formule tot een redelijke benadering te komen (al liggen zijn uitkomsten in het middentraject wat laag), is te verklaren doordat hij het eerste levensjaar (dus tot circa 10 kg) buiten beschouwing heeft gelaten.

Naar men in de kolommen 4 en 5 van tabel 2 kan zien, geven deze formules een zeer bevredigende benadering van de LO-cijfers.

Zoals reeds bij de grafische lengtemethode werd vermeld, verdient het waarschijnlijk geen aanbeveling om bij het bepalen der dosering alléén van de lengte uit te gaan. Wel kan men echter bij kinderen van abnormale bouw deze lengteformules gebruiken naast de gewichtsformules door van beide uitkomsten het gemiddelde te nemen.

Voorbeelden. Een zeer mager en lang kind van 9 jaar weegt 19 kg en meet 140 cm. LO (volgens nomogram): $0,90 \text{ m}^2 = 50\%$. Dosering naar gewicht: $2 \times 19 + 4 = 42\%$; dosering naar lengte: $0,9 \times 140 - 63 = 63\%$; gemiddelde: $52\frac{1}{2}\%$.

Een veel te dik kind van 8 jaar weegt 37 kg bij 125 cm. LO: $1,10 \text{ m}^2 = 61\%$. Dosering naar gewicht: $1,2 \times 37 + 24 = 68\%$; naar lengte: $0,9 \times 125 - 63 = 50\%$ (of: $0,5 \times 125 - 13 = 50\%$); gemiddelde: 59% .

Conclusie. Uit het bovenstaande is wel gebleken, dat het mogelijk is de bezwaren tegen de „bewerkelijkheid” van de LO-methode goeddeels te ondervangen. Of men daartoe gebruik wil maken van de doseringsschaal dan wel van formules, kan aan ieders persoonlijke voorkeur worden overgelaten.

Uit den aard der zaak heeft men echter altijd een weegschaal (en bij abnormale lichaamsbouw bovendien een meetlat) nodig. In de kliniek en op het spreekuur kan dit nauwelijks als een doorslaggevend bezwaar worden beschouwd, maar bij de patiënt aan huis is de bepaling van gewicht (en lengte) meestal niet goed mogelijk. Weliswaar kan men dan proberen het gewicht te schatten, doch deze werkwijze is natuurlijk erg onnauwkeurig. Velen zullen daarbij trouwens bewust of onbewust uitgaan van het gewicht, dat een kind van de betreffende leeftijd normaliter pleegt te hebben.

Het is dan ook niet verwonderlijk, dat men al sinds onheuglijke tijden gewoon is om voor een grove benadering van de dosering rechtstreeks van de leeftijd uit te gaan. In feite gaat men daarbij natuurlijk toch van de grootte uit, namelijk van de gemiddelde grootte van een kind van de betreffende leeftijd.

IV Dosering naar leeftijd

Grafische methode. Als eerste mogelijkheid moet worden genoemd, dat men voor elke leeftijd de normale LO bepaalt uit de bij deze leeftijd behorende normale lengte en gewicht. Indien men de uitkomsten hiervan verzamelt in een tabel of een diagram, kan men daarin voor iedere leeftijd de normale dosering aflezen.

Ook deze procedure kan weer worden vereenvoudigd met behulp van de in de vorige paragraaf beschreven doseringsschaal (figuur II); daartoe is in kolom A de leeftijd vermeld. Wie dus bij voorkeur met een grafisch hulpmiddel werkt, kan deze werkwijze eveneens toepassen, wanneer hij niet over het gewicht beschikt; men leest de schaal dan af van A naar C en vindt daar de dosering in procenten.

Wenst men echter zonder zulk een hulpmiddel te werk te gaan, dan heeft men natuurlijk weer formules nodig.

Leeftijdsformules. Van deze formules, welke — hetzij in de vorm van een breuk hetzij in procenten — de verhouding tot de dosis voor volwassenen aangeven, zijn er in de loop der tijden talrijke aanbevolen.

De allersimpelste is de formule $\frac{n}{20}$ (met n wordt altijd het aantal levensjaren aangeduid). Deze is in 1912 door Dilling in de literatuur vastgelegd, doch zij schijnt reeds in de achtste eeuw te zijn gebruikt; zij is trouwens nog steeds niet geheel in onbruik. Varianten hierop zijn de formules van Starkenstein ($\frac{n}{18}$; uit 1937), van Cowling (waarvoor men zowel $\frac{n}{24}$ als $\frac{n+1}{24}$ vindt opgegeven) en van Brunton ($\frac{n}{25}$; uit 1885). Van de Amerikaanse farmacoloog Bastedo (geboren in 1873) is de formule $\frac{n+3}{30}$. Voor kinderen tot 2 jaar gebruiken de Amerikanen graag de formule van Fried uit 1910: $\frac{m}{150}$, waarin m het aantal levensmaanden aanduidt. (Als vervolg hierop, dus voor kinderen van 2 jaar en ouder, wordt dan de formule $\frac{\text{pounds}}{150}$ gebruikt, welke dus niet van de leeftijd, maar van het gewicht uitgaat.)

In paragraaf II werd reeds vermeld, dat Evans het gebruik van drie verschillende leeftijds-formules aanbeveelt. Voor de hoog te doseren geneesmiddelen luidt zijn formule: $\frac{n+4}{20}$; voor de lage groep gebruikt hij de formule van Dilling: $\frac{n}{20}$; en voor de overige middelen geeft hij de formule $\frac{n+1}{20}$ aan (welke formule ik overigens ook aan Martinet vond toegeschreven).

Verreweg de bekendste formule, zeker in ons land, is die van Young: $\frac{n}{n+12}$, welke geldig is tot de leeftijd van 12 jaar. Het is merkwaardig, dat — terwijl uit alle bovengenoemde formules een lineaire correlatie tussen leeftijd en dosis resulteert — juist deze de enige niet-lineaire is. Uit het feit immers, dat de variabele niet alleen in de teller, maar ook in de noemer voorkomt, volgt dat de formule van Young, in een grafiek uitgezet tegen de leeftijd, een kromme oplevert, welke (uiterst traag) asymptotisch tot 1 nadert.

Deze Thomas Young (1773-1829) moet een uiterst merkwaardig man zijn geweest. Niet alleen werd hij de vader van de oog-fysiologie genoemd (hij deed belangrijke ontdekkingen over lenscontractie, astigmatisme en kleurenzien), maar bovendien gold hij als een expert op het gebied van fysica, wiskunde, hydraulica, scheepsbouw, levensverzekering, filologie, muziek en Egyptologie en was hij een bekwaam hogeschoolruiter! Of hij zelf veel waarde heeft gehecht aan het belang van de doseringsformule, welke er zo veel toe heeft bijgedragen dat zijn naam thans nog algemeen bekend is, mag worden betwijfeld, gezien het feit dat zij slechts vermeld staat in een voetnoot in zijn dikke boek „An introduction to medical literature” uit 1813.

Van al deze formules (met uitzondering van de

„hoge” formule van Evans) liggen, zoals later zal worden aangetoond, de uitkomsten belangrijk lager dan die volgens de LO-regel.

Pas in 1952 is door *Augsberger* bewust gezocht naar een formule, welke zo goed mogelijk aansluit bij de dosering naar LO (welke hij in navolging van Clark gelijk stelt met $LG^{2/3}$), en hij heeft daartoe voorgesteld: $4n + 20$, in procenten van de volwassen dosis. Schrijft men deze formule in de vorm $\frac{n+5}{25}$, dan blijkt zij van hetzelfde type te zijn als bijvoorbeeld de formules van Cowling ($\frac{n+1}{25}$) en Bastedo ($\frac{n+3}{30}$), doch zij ligt aanmerkelijk hoger. Uitdrukkelijk heeft *Augsberger* de toepassing van zijn formule beperkt tot kinderen van 1 jaar en ouder; over de vraag, hoe men dan bij zuigelingen de dosis moet berekenen, laat hij zich niet uit. Ofschoon deze formule zowel door *Frey* als door *Von Harnack* (1956) wordt genoemd en zij bovendien in de laatste druk van het leerboek van *Lust-Pfaundler-Hustler* (1959) wordt aanbevolen, lijkt zij toch slechts weinig bekendheid te hebben verworven.

Discontinue doseringsschema's. Naast alle bovengenoemde continue formules vindt men in de literatuur ook een aantal doseringsschema's, welke voor bepaalde leeftijden een bepaalde fractie van de volwassen dosis opgeven. Verscheidene daarvan zijn al heel oud.

De oudste, die mij onder ogen kwam, is van Nederlandse bodem, namelijk van Hieronymus David *Gaubius*. Deze werd in 1705 in Heidelberg geboren; hij studeerde in Leiden bij *Boerhaave*, was gevestigd in Deventer en werd later hoogleeraar in Leiden. In zijn boek „*Libellus de methodo concinnandi formulas medicamentorum*” (dat natuurlijk te vinden is in de onvolprezen *boek* der Maatschappij) geeft hij het volgende schema, dat blijkbaar nog in vele landen wordt gebruikt:

1	2	3	4	4-7	7-14	14-21	jaar
1/12	1/8	1/6	1/4	1/3	1/2	2/3	× volw. dosis

Dan is er het schema van *Stocker*, waarover *Evans* een amusant verhaal weet te vertellen. In de uitgaven van 1938 tot 1949 van het *Bayer's Jaarboek* stond een uitvoerige doseringstabel, waarvan het onderstaande een uittreksel vormt:

1 m.	6 m.	4	1	7-8	13-15	21-45	50	100	jaar
1/20	1/10	1/4	1/7	1/2	3/4	1	5/6	1/2	× volw. dosis

Bij dit voorschrift stond geen naam vermeld, doch wel: „in gebruik bij het *Guy's Hospital* te Londen”. *Evans*, zelf als kinderarts aan *Guy's* verbonden, constateerde dat niemand in dit ziekenhuis ooit van deze tabel had gehoord! Dit intrigeerde hem en na lang zoeken lukte het hem vast te stellen, dat deze tabel inderdaad in de uitgaven 1826 en 1837 van *Guy's Pharmacopoea* had gestaan, maar daarna niet meer. Zij bleek afkomstig van *Stocker* (1824), die apotheker van *Guy's* was. Men heeft — ook bij de firma *Bayer* — niet kunnen achterhalen, hoe dit schema meer dan honderd jaar later in dit Duitse boekje kon opduiken!

Uit dezelfde tijd dateert de dosering, welke door *Hufeland* in 1830 in een chirurgisch (!) leerboek werd aanbevolen. Zelfs volgens de huidige opvattingen is deze vrij hoog:

1	3	5	15	20	jaar
10/40	16/40	20/40	30/40	35/40	× volw. dosis

Nog hoger is het schema van *Ylppö*, in 1947 gepubliceerd in een jaarboek van een Finse farmaceutische industrie:

1	5	15	jaar
1/3	1/2	1	× volw. dosis

(De door *Hufeland* en *Ylppö* aanbevolen doses voor zuigelingen worden verderop vermeld.)

Von Harnack (1956) gaat, evenals *Augsberger*, van de LO-regel uit en destilleert daaruit de volgende „vuistregel”:

1/2	1	3	7 1/2	12	jaar
1/5	1/4	1/3	1/2	2/3	× volw. dosis

In een latere publikatie stelt *Von Harnack* (1960) een methode voor, welke zowel van de leeftijd als van het gewicht uitgaat. De dosering rechtstreeks naar het gewicht (dus $\frac{k}{68}$) wordt door hem namelijk vermenigvuldigd met een „dosis-factor”; deze factor, welke hij afleidt uit de verhouding tussen *LG* en *LO*, bedraagt:

0-1	1-6	6-10	10-14	jaar
1,8	1,6	1,4	1,2	× $\frac{k}{68}$

Dit betekent ongetwijfeld een verfijning, maar blijft in nauwkeurigheid toch duidelijk achter bij de in paragraaf III voorgestelde gewichtsformules. Bovendien doet het wat vreemd aan, dat een kind van 9 1/2 jaar, dat 30 kg weegt, 62% van de volwassen dosis zou moeten hebben en een even groot kind van 10 1/2 jaar slechts 53%.

Ook *Oliver* combineert leeftijd en gewicht. Zijn vuistregel, welke in eerste aanleg is bedoeld voor de parenterale toediening van vocht, doch welke wat de verhoudingen betreft eveneens geldig is voor de dosering van geneesmiddelen, luidt:

0-1	1-5	5-8	8-11	11-14	jaar
60	50	45	40	35	cc per pound LG

Toetsing. Om de waarde van de verschillende leeftijdsformules te beoordelen hebben verscheidene auteurs (onder andere *Soehring*; *Augsberger*) ook hier vergelijkingen gemaakt met de gangbare doseringen van verschillende geneesmiddelen. Gezien echter de conclusie van paragraaf II lijkt het de beste procedure om deze formules te toetsen aan de norm, welke wij als de meest aanbevelenswaardige hebben leren kennen, namelijk de dosering naar *LO*.

Wanneer men leeftijdsformules wil vergelijken met de *LO*-regel, is men uiteraard gedwongen zich te baseren op het gemiddelde gewicht en de gemiddelde lengte bij de verschillende leeftijden. Bij de hieronder te beschrijven toetsing werd (evenals in de vorige tabellen) in hoofdzaak gebruik gemaakt van de meest recente gegevens, welke omtrent Nederlandse kinderen beschikbaar zijn (*De Wijn en De Haas*).

In *tabel 3* vindt men in kolom 1 de leeftijd en daarnaast in de kolommen 2 en 3 de normale gewichten voor jongens en voor meisjes. Zoals men ziet, ontlopen deze elkaar niet veel, maar natuurlijk ligt de puberteitsversnelling bij meisjes vroeger dan bij jongens. Aangezien er geen enkele formule is, welke verschil maakt tussen de beide geslachten, is bij deze berekeningen uitgegaan van het gemiddelde tussen de gewichten van jongens en meisjes (kolom 4). Van de lengte is korthedshalve alléén het gemiddelde van beide geslachten vermeld (ko-

lom 5). Uit deze gegevens werd de LO (kolom 6) berekend met behulp van een nomogram (vervaardigd naar de formule van DuBois en DuBois; in Documenta Geigy, Scientific Tables, 1956). In kolom 7 vindt men de macht $2/3$ van het gewicht.

Tabel 3. Relatie tussen leeftijd en lichaamsmaten

1	2	3	4	5	6	7
Leef- tijd jr.	LG jongens kg	LG meisjes kg	LG gem. kg	LL gem. cm	LO gem. m ²	LG ^{2/3} gem. kg
0	3,5	3,3	3,4	50,4	0,21	2,3
1	10,6	10,4	10,5	76,2	0,45	4,8
2	13,1	11,9	12,5	86,9	0,54	5,4
3	15,2	14,5	14,9	95,7	0,62	6,2
4	17,2	16,6	16,9	103,4	0,69	6,6
5	18,9	18,4	18,7	110,3	0,76	7,0
6	20,5	20,0	20,3	115,3	0,81	7,4
7	22,9	22,2	22,6	121,4	0,88	8,0
8	25,4	25,0	25,2	127,2	0,95	8,6
9	27,6	26,3	27,0	132,0	1,00	9,0
10	30,2	29,4	29,8	136,6	1,08	9,6
11	32,5	33,3	32,9	142,0	1,15	10,3
12	36,7	37,4	37,0	147,9	1,25	11,1
13	39,6	42,3	40,9	154,2	1,34	11,9
14	44,8	48,0	46,4	159,4	1,46	12,9
15	50,3	50,5	50,4	162,7	1,53	13,7
16	57,7	53,2	55,5	166,4	1,62	14,5
20	67,4	59,0	63,2	169,6	1,73	15,9
Vw	72,8	63,1	68,0	171,0	1,80	16,7

Vervolgens zijn in tabel 4 deze waarden overgebracht in procenten van de volwassen waarde. Daarbij is het gemiddelde gewicht van de volwassene

weer gesteld op 68 kg en de lengte op 1,71 meter, hetgeen resulteert in een LO van 1,80 m². Aldus vindt men in de kolommen 8, 9 en 10 in procenten respectievelijk het LG, het LG^{2/3} en de LO. Conform de gemaakte afspraak geeft kolom 10 dus tevens de normatieve dosering. Zoals te verwachten, vertonen ook hier de uitkomsten van LG^{2/3} en LO een vrij grote mate van overeenstemming.

Aan deze gegevens zijn nu toegevoegd de uitkomsten van enkele der bekendste leeftijdsformules, eveneens uitgedrukt in procenten, en wel:

kolom 11	Dilling	$\frac{n}{20}$
kolom 12	Cowling	$\frac{n+1}{24}$
kolom 13	Bastedo	$\frac{n+3}{30}$
kolom 14	Young	$\frac{n}{n+12}$
kolom 15	Augsberger	$4n + 20$

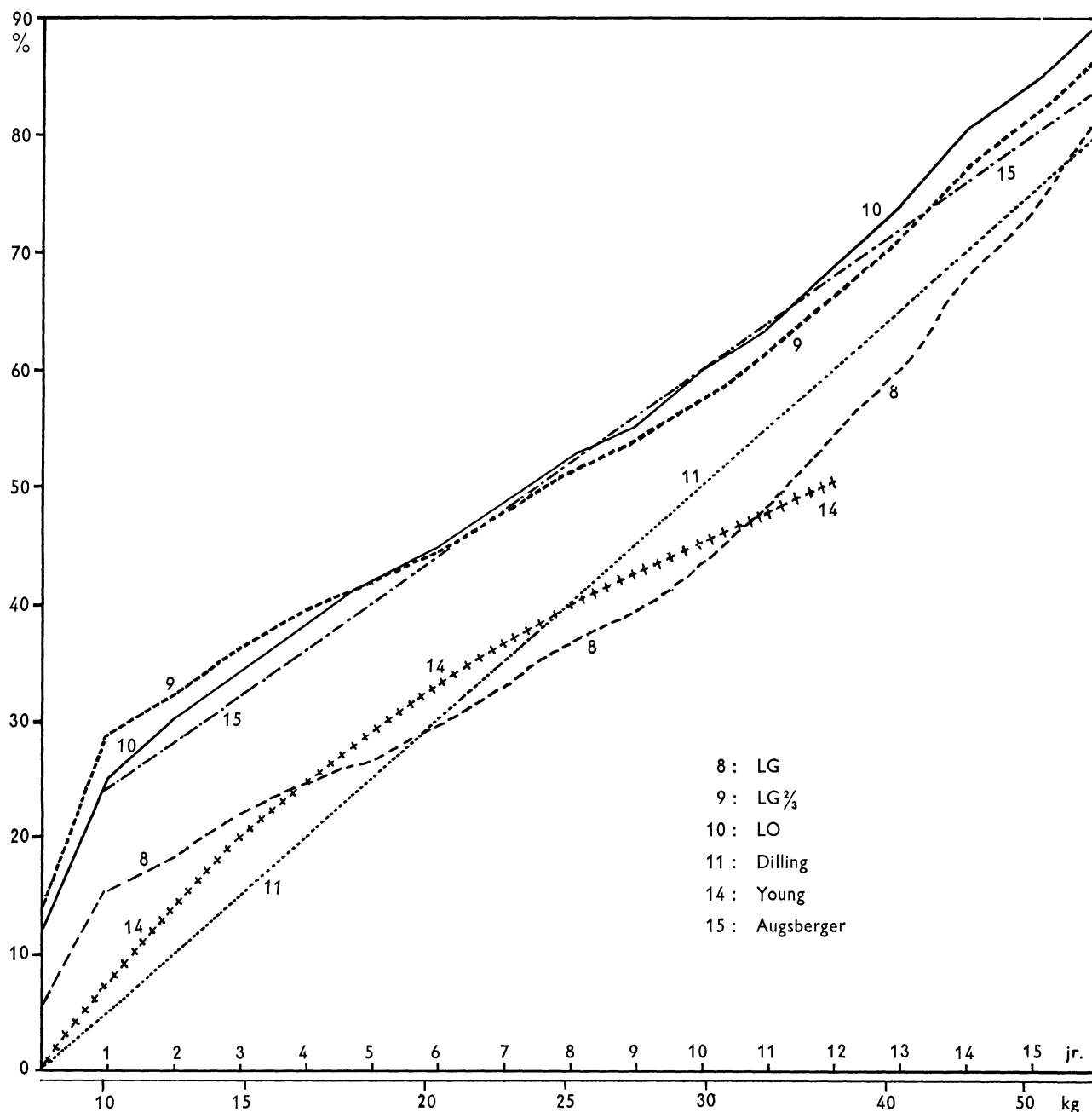
Aangezien dergelijke lange cijferkolommen niet zo gemakkelijk zijn te overzien, is geprobeerd deze getallen eveneens in een grafische voorstelling te verwerken. Dit was helaas slechts in beperkte mate mogelijk; opnemning van alle lijnen zou het diagram onleesbaar hebben gemaakt. In *figuur III* zijn derhalve alleen verwerkt de cijfers uit de kolommen 8, 9, 10, 11, 14 en 15. Op de ordinaat is de dosering in procenten uitgezet en op de abscis de leeftijd; tevens vermeldt een hulp-abscis de bijbehorende normale gewichten.

Uitkomsten der toetsing. Bij vergelijking van deze cijfers (respectievelijk curven) blijkt inderdaad

Tabel 4. Relatie tussen leeftijd en dosering

1	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Leef- tijd jr.	LG %	LG ^{2/3} %	LO en norm. dosis %	Dil- ling $\frac{n}{20}$ %	Cow- ling $\frac{n+1}{24}$ %	Bas- tedo $\frac{n+3}{30}$ %	Young $\frac{n}{n+12}$ %	Augs- berger $4n + 20$ %	$\frac{10}{5n}$ %	$\frac{22}{4n}$ %
0	5,0	13,6	11,7	0	4,2	10,0	0	—	—	—
1	15,4	28,8	25,0	5	8,3	13,3	7,7	24	—	26
2	18,4	32,3	30,0	10	12,5	16,7	14,3	28	—	30
3	21,9	36,4	34,4	15	16,7	20,0	20,0	32	—	34
4	24,8	39,6	38,3	20	20,8	23,3	25,0	36	—	38
5	26,5	42,3	42,2	25	25,0	26,7	29,4	40	—	42
6	29,8	44,7	45,0	30	29,2	30,0	33,3	44	—	—
7	33,2	48,0	48,8	35	33,4	33,3	36,8	48	—	—
8	37,0	51,6	52,7	40	37,5	36,7	40,0	52	—	—
9	39,7	54,0	55,5	45	41,7	40,0	42,9	56	—	—
10	43,8	57,7	59,9	50	45,9	43,3	45,5	60	—	—
11	48,4	61,6	63,8	55	50,0	46,7	47,8	64	—	—
12	54,4	66,6	69,4	60	54,2	50,0	50,0	68	70	—
13	60,1	71,2	74,4	65	58,4	53,3	—	72	75	—
14	68,2	77,5	81,0	70	62,5	56,7	—	76	80	—
15	74,1	81,9	84,9	75	66,7	60,0	—	80	85	—
16	81,6	87,3	89,9	80	70,9	63,3	—	84	90	—

Figuur III Relatie tussen leeftijd en dosering



duidelijk, dat vrijwel al deze leeftijdsformules veel te lage uitkomsten geven. Wanneer we ons even bepalen tot de bekendste, dus die van Young, dan zien we voor de leeftijd van 2 jaar een dosis van 14 procent in plaats van 30 procent bij de LO-regel, dus meer dan de helft te laag, en op 10-jarige leeftijd 45 procent tegenover 60 procent, dus een kwart te laag.

Men vraagt zich af, waaraan de formule van Young haar grote populariteit te danken heeft. Zeker niet aan haar gemakkelijke hanteerbaarheid: niemand werkt graag met breuken als $\frac{5}{17}$ of $\frac{7}{19}$. Vermoedelijk moet de verklaring worden gezocht in het feit, dat de uitkomsten enigermate overeenkomen met de dosering lineair naar het gewicht. (Overigens blijkt uit de kolommen 8 en 14 van tabel 4 en uit de overeenkomstige curven van figuur III wel, dat die overeen-

stemming — vooral in de eerste levensjaren — nogal wat te wensen overlaat.) In ieder geval wordt zij om deze reden door Ariëns nog aanbevolen in het recente Nederlandse boek over Algemene farmacotherapie van Lammers, Nelemans en Siderius (1961).

Alleen de formule van Augsberger levert uitkomsten, welke de LO-cijfers vrij aardig benaderen. Bij een nauwkeuriger analyse van de mate van overeenstemming tussen Augsberger en LO valt het op, dat men hierin drie delen kan onderscheiden: 1 tot en met 5 jaar, 6 tot en met 11 jaar en 12 tot en met 16 jaar. In het middelste traject (5-11 jaar) is de overeenstemming frappant goed.

In de hoogste leeftijdsgroep (12-16 jaar) blijkt Augsberger toch wat te laag te liggen. De LO-lijn

loopt in dit traject wat steiler omhoog. Voor dit traject blijkt een kleine wijziging in de formule, namelijk $5n + 10$ (kolom 16), bijzonder fraaie uitkomsten te geven.

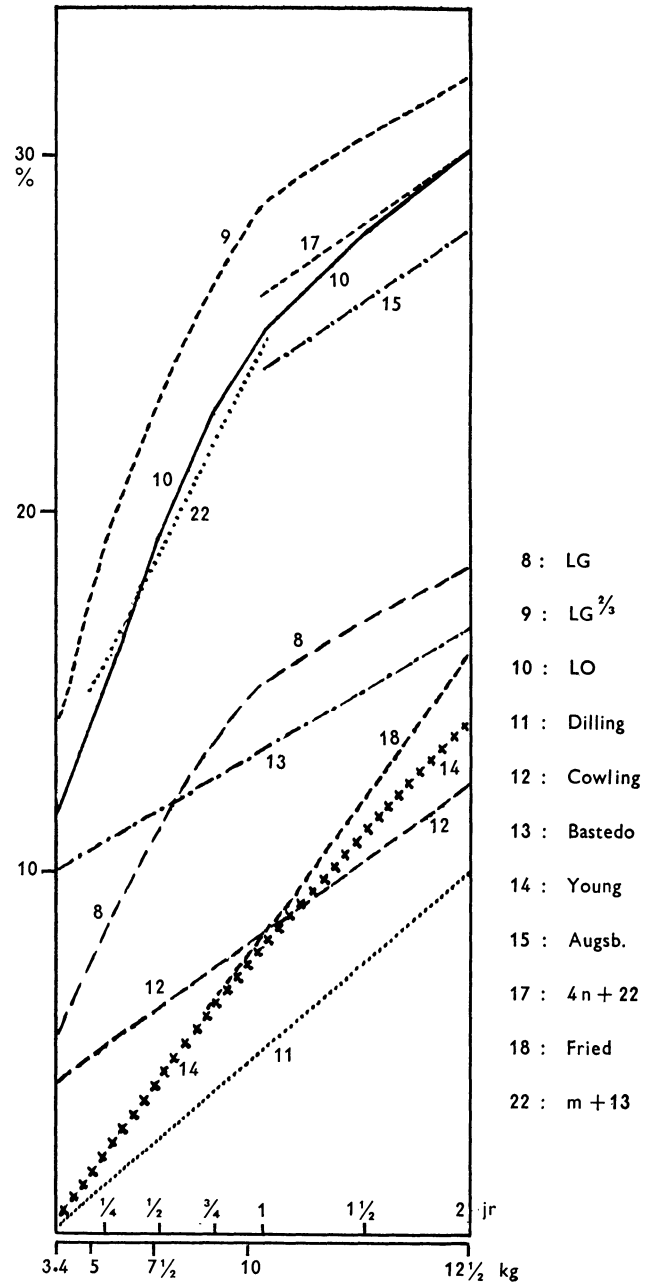
In de laagste leeftijdsgroep (1-5 jaar) ligt Augsburgers eveneens een tikje te laag. Ook voor dit traject zou men met een kleine verandering in de formule, namelijk $4n + 22$ (kolom 17), een iets betere aansluiting kunnen bewerkstelligen. Evenwel lijkt deze verbetering ten opzichte van de oorspronkelijke formule van Augsburgers niet groot genoeg om op te wegen tegen het nadeel, dat men nog een formule extra zou moeten onthouden.

Zuigelingen. Het eerste levensjaar blijkt speciale moeilijkheden op te leveren. Daarom zijn de gegevens betreffende het leeftijdstraject 0-2 jaar, zowel tabellarisch (tabel 5) als grafisch (figuur IV), „vergroot” weergegeven. Dankzij de grotere schaal was het bovendien mogelijk in dit diagram méér lijnen in te tekenen.

Uit deze cijfers en curven ziet men wel zeer duidelijk, dat juist voor de zuigelingenleeftijd alle gangbare formules ernstig te kort schieten. Dit geldt met name ook voor de speciale zuigelingenformule van Fried: $\frac{m}{150}$ (kolom en lijn 18); dat is overigens niet verwonderlijk, want zij werd door Fried voorgesteld als verlengstuk van de formule van Young en zij vormde een vereenvoudiging van $\frac{m}{m + 144}$. Slechts de door Hufeland en door Ylppö aanbevolen doseringen (benaderd in de kolommen 19 en 20) welke dus niet op een continue formule berusten, komen in de buurt van de LO-cijfers of zelfs daar boven uit. De formule van Augsburgers is, zoals reeds werd vermeld, slechts van toepassing ná het eerste levensjaar.

Het is dus zaak om ook voor zuigelingen naar een bruikbare formule te zoeken. Zoals men in figuur IV kan zien, is juist in het eerste levensjaar de kromming van de LO-lijn het sterkste. Theoretisch zou hier dus een formule van het Young-type, dat wil zeggen met de variabele in teller én noemer, het meest in aanmerking komen. Inderdaad kan

Figuur IV
Relatie tussen leeftijd (0-2 jaar) en dosering



Tabel 5. Relatie tussen leeftijd (0-2 jaar) en dosering

1	4	5	6	7	8	9	10	14	18	19	20	21	22
Leef- tijd	LG	LL	LO	$LG^{2/3}$	LG	$LG^{2/3}$	LO en norm. dosis	Young $\frac{n}{n+12}$	Fried $\frac{m}{150}$	Hufe- land	Ylppö	$\frac{3m+19}{5m+160}$	$m+13$
mnd.	kg	cm	m ²	kg	%	%	%	%	%	%	%	%	%
0	3,4	50,4	0,21	2,26	5,0	13,6	11,7	0	0	2	7	11,9	—
3	5,8	60,4	0,29	3,23	8,5	19,4	16,1	2,0	2	12	13	16,0	16
6	7,7	66,4	0,35	3,90	11,3	23,4	19,4	4,0	4	16	17	19,5	19
9	9,2	71,8	0,41	4,39	13,5	26,4	22,8	5,9	6	20	25	22,4	22
12	10,5	76,2	0,45	4,79	15,4	28,8	25,0	7,7	8	25	33	25,0	25
18	11,6	81,7	0,50	5,12	17,1	30,8	27,8	11,1	12	29	?	—	—
24	12,5	86,9	0,54	5,39	18,4	32,3	30,0	14,3	16	33	?	—	—

men hiervoor een ingewikkelde formule construeren, bijvoorbeeld $\frac{3m+19}{5m+160}$ (kolom 21), welke een fraaie aansluiting te zien geeft, doch zulk een formule is natuurlijk absoluut niet te hanteren. Gelukkig blijkt men in de praktijk zeer wel te kunnen volstaan met een eenvoudige lineaire formule, namelijk $m + 13$ (kolom en lijn 22).

Zoals reeds werd vermeld, kunnen speciaal jonge zuigelingen — als gevolg van hun fysiologische onrijpheid — voor sommige geneesmiddelen zeer gevoelig zijn. Het is dus waarschijnlijk verstandig om gedurende de eerste twee maanden extra voorzichtig te doseren en de formule $m + 13$ te reserveren voor normale zuigelingen van 2 maanden en ouder.

Conclusie. Uit het bovenstaande is dus gebleken, dat wanneer men de dosering naar LO als norm neemt, vrijwel alle tot voor kort gebruikelijke leeftijdsformules (met name ook die van Young) tot veel te lage uitkomsten leiden. De beste praktische benadering verkrijgt men door het gebruik van drie eenvoudige lineaire formules, te weten:

2 tot 12 maanden:	$m + 13$
1 t/m 11 jaar:	$4n + 20$ (Augsberger)
12 t/m 16 jaar:	$5n + 10$

Het is wellicht goed er hier andermaal op te wijzen, dat een dosering naar leeftijd ipso facto altijd een zekere mate van onbetrouwbaarheid zal hebben. De arts moet proberen deze fout zo klein mogelijk te houden; hij zal dus steeds met „klinische blik” moeten beoordelen, of lengte en gewicht van het kind binnen de voor zijn leeftijd normale grenzen vallen, en hij zal met eventuele afwijkingen van de norm rekening moeten houden.

V Overzicht der aanbevolen methoden

In de vorige twee paragrafen is een zestal methoden naar voren gekomen, welke men — uitgaande van de LO-regel als norm — in de praktijk kan gebruiken voor het bepalen van de dosis bij kinderen. Het is wellicht nuttig deze nog eens in een kort overzicht samen te vatten.

De zes methoden kunnen op twee wijzen worden ingedeeld. De eerste indeling is in *grafische methoden* en *formulemethoden*.

Het gebruik van formules heeft het voordeel, dat men niet verplicht is altijd een grafisch hulpmiddel bij zich te hebben; sommige artsen zullen zich trouwens tegenover de patiënt en diens omgeving generen om bij het schrijven van een recept eerst een blik op een papiertje te moeten werpen! Daartegenover staat de verplichting om een aantal formules te onthouden en met behulp daarvan de — soms enigszins ingewikkelde — berekening van de dosis uit te voeren. Bij de grafische methoden behoeft men niets te onthouden, doch men moet wel steeds een grafisch hulpmiddel bij de hand hebben; het hanteren hiervan is, speciaal bij gebruik van de beschreven doseringsschaal, bijzonder eenvoudig.

De uitkomsten van de grafische methoden zijn

een tikje nauwkeuriger, doch het verschil is niet van die aard, dat dit bij de keuze de doorslag behoeft te geven. Ieder zal het dus van zijn persoonlijke voorkeur kunnen laten afhangen, welke methoden hij wil gebruiken.

Binnen deze beide groepen kunnen verder drie methoden worden onderscheiden en wel — in volgorde van toenemende exactheid, maar begrijpelijkerwijze tegelijk van afnemende eenvoud — naar leeftijd, naar gewicht en naar gewicht plus lengte. De keuze tussen deze drie werkwijzen zal veel meer van de omstandigheden moeten afhangen.

1 *Leeftijdsmethoden.* De eenvoudigste procedure is zonder twijfel de dosering naar leeftijd. Deze komt speciaal in aanmerking bij de patiënt aan huis. Aangezien zij geheel is afgestemd op de bij een bepaalde leeftijd behorende normale grootte, geeft zij uit den aard der zaak slechts een vrij grove benadering. Wanneer het kind niet zowel naar lengte als naar gewicht binnen de normen van zijn leeftijd valt, dient daarmee rekening te worden gehouden.

Voor de grafische leeftijdsmethode combineert men de kolommen A en C van de doseringsschaal. De aanbevolen leeftijdsformules luiden:

2 tot 12 maanden:	$m + 13$
1 t/m 11 jaar:	$4n + 20$
12 t/m 16 jaar:	$5n + 10$

2 *Gewichtsmethoden.* Wanneer men het gewicht kent, kan men — mits het kind normaal van proporties is — met voordeel gebruik maken van de gewichtsmethoden.

Op de doseringsschaal leest men hiertoe af van B naar C. Als gewichtsformules worden aanbevolen:

tot 25 kg:	$2k + 4$
25 tot 55 kg:	$1,2k + 24$

3 *Gewicht-lengte-methoden.* Is het kind abnormaal geproportioneerd, dan geeft het gebruik van uitsluitend een gewichtsmethode onbetrouwbare resultaten. Men dient het kind dan bovendien te meten en met behulp van een der lengtemethoden de dosering naar lengte te bepalen; vervolgens neemt men het gemiddelde van de uitkomsten van gewichtsmethode en lengtemethode.

Daartoe leest men op de doseringsschaal zowel van B naar C als van D naar C. Bij het gebruik van formules neemt men het gemiddelde van de uitkomsten van de bovengenoemde gewichtsformules en van de aanbevolen lengteformules, te weten:

50 tot 125 cm:	$0,5h - 13$
125 tot 160 cm:	$0,9h - 63$

VI Slotbeschouwingen

Ik ben mij er zeer wel van bewust, dat dit artikel een soort apologie van node heeft. Men kan en moet zich immers afvragen, of het wel zin heeft te streven naar een zo grote precisie bij het vaststellen der

dosering. De foutenbronnen zijn, zowel naar aantal als naar grootte, zo aanzienlijk, dat er van enige exactheid slechts weinig lijkt over te blijven.

Zo heeft men bij de dosering naar LO (paragraaf II) te maken met de mogelijke fouten van weegschaal en meetlat, met de afronding bij de aflezing daarvan, met de fout van de formule ter bepaling van de LO, met de fout bij de aflezing van het nomogram, met de fout bij de omrekening in procenten en met de afronding daarvan tot een hanteerbaar getal. Indien men deze mogelijke fouten bij elkaar optelt — waarbij wij dus even aannemen, dat zij alle in dezelfde richting hebben gewerkt — dan kan volgens een grove schatting de uitkomst, wanneer alle fouten naar boven waren gericht, meer dan de helft hoger liggen dan de uitkomst ingeval alle fouten naar beneden toe cumuleerden. En dit betreft dan nog alleen het getal.

Gaat het om geneesmiddelen, welke in een apotheek moeten worden bereid en per os moeten worden ingenomen, dan komen daar nog aanzienlijke foutenbronnen bij, namelijk de gebruikelijke afronding in het recept, de fouten bij het afwegen en klaarmaken in de apotheek en de verschillende fouten bij het innemen. (Deze laatste spelen vooral een grote rol bij vloeibare dispenseervorm, onder andere als gevolg van verschillen in lepelgrootte of druppelgrootte.) Wanneer men deze fouten mede in de berekening betreft, dan kan de hoogste uitkomst — in de zin van de vorige alinea — meer dan het dubbele bedragen van de laagste.

Indien de arts dan bovendien gebruik maakt van een van de procedures, welke werden aanbevolen ter vereenvoudiging van de LO-methodiek, moeten aan bovenstaande opsomming nog de fouten worden toegevoegd, welke inherent zijn aan doseringsschaal of formules. Gaat men daarbij niet uit van het gewicht (of gewicht plus lengte), doch van de leeftijd, dan wordt hiermee nog weer een extra-grote foutenbron geïntroduceerd.

Bij dit alles is dan nog gezweven van een aantal imponerende, doch uiterst belangrijke factoren, zoals de juistheid van de voor volwassenen opgegeven dosis, de resorptie bij de desbetreffende patiënt en de individuele tolerantie tegenover het geneesmiddel in kwestie.

Deze lange lijst van fouten — welke geen volledigheid pretendeert — stemt tot nadenken. Moeten wij in het licht van deze overwegingen tot de conclusie komen, dat de strekking van dit artikel als absurd dient te worden afgewezen? Ik meen van niet.

Het is buitengewoon onwaarschijnlijk, dat alle fouten maximaal groot zullen zijn en dat zij bovendien alle in dezelfde richting zullen werken. Gemiddeld zullen de afwijkingen natuurlijk veel kleiner zijn en in de meeste gevallen zullen zij elkaar gedeeltelijk opheffen. Dat de uitkomsten zó sterk van de norm zullen afwijken, als hierboven als mogelijk werd genoemd, zal zich dus vrijwel nooit voordoen.

De spreiding in de uitkomsten zal de vorm van een Gauss-curve vertonen en verreweg de meeste uitkomsten zullen vrij dicht bij de mediaan daarvan liggen. Hieruit volgt, dat het wel degelijk zin heeft om (zoals in dit artikel is geschied) er naar te streven, dat deze mediaan zo goed mogelijk samenvalt met de „ideale” dosis.

Doch wel zal de medicus er steeds van doordrongen moeten blijven, dat — welke methode hij ook kiest — de gevonden dosering slechts een betrekkelijke waarde heeft. Zij geeft ongeveer het midden aan van een gebied, waarbinnen hij de dosis kan variëren.

Niet alleen kwalitatief, maar ook kwantitatief moet

de medicamenteuze therapie een kunst zijn, waarbij de arts zal moeten individualiseren. Enerzijds zal hij rekening dienen te houden met aard en ernst van de ziekte, anderzijds met de toestand van de patiënt en met diens tolerantie tegenover het geneesmiddel in kwestie; deze tolerantie zal soms reeds bekend zijn, doch meestal zal zij pas uit de observatie blijken. Tenslotte moge hier nog worden herinnerd aan de (reeds onder het hoofdje „specieel-farmacologische aspecten” besproken) mogelijkheid, dat de aanbevolen doseringsregels niet voor alle geneesmiddelen ongewijzigd geldig zijn.

Mocht er nu toch nog een lezer zijn, die zich door deze apologie niet geheel overtuigd gevoelt, dan wil de schrijver graag toegeven, dat er voor hem in dit alles natuurlijk ook een zekere hoeveelheid „sport” heeft gelegen.

Samenvatting. Geneesmiddelen moeten bij kinderen per kg lichaamsgewicht hoger worden gedoseerd dan bij volwassenen. Als maatstaf voor deze dosering verdient de lichaamsoppervlakte (LO) de voorkeur boven een macht (bijvoorbeeld $2/3$) van het gewicht.

De LO moet eigenlijk worden bepaald uit gewicht plus lengte. Bij normaal geproportioneerde kinderen is het echter mogelijk de LO, en daarmee tevens de dosering, alleen uit het gewicht af te leiden. Voor een grovere benadering kan men ook van de leeftijd uitgaan. Schrijver ontwierp een doseringsschaal, waarmee deze drie methoden op snelle en eenvoudige wijze kunnen worden toegepast.

Indien men liever geen grafisch hulpmiddel hanteert, kan men ook gebruik maken van formules, welke de dosis aangeven in procenten van de volwassen dosis. Van dergelijke formules moet worden geëist, dat zij een goede overeenstemming geven met de dosering naar LO. Van de gangbare formules (in hoofdzaak leeftijdsformules) voldoet echter bijna geen enkele aan deze eis.

Als leeftijdsformules worden aanbevolen: $m + 13$ (2-12 maanden), $4n + 20$ (1 tot en met 11 jaar; volgens Augsberger) en $5n + 10$ (12 tot en met 16 jaar). Als gewichtsformules kunnen worden gebruikt, doch alleen bij normale lichaamsbouw: $2k + 4$ (tot 25 kg) en $1,2k + 24$ (25-55 kg). Bij abnormale lichaamsbouw moet men het gemiddelde nemen van de uitkomsten van deze gewichtsformules en de volgende lengteformules: $0,5h - 13$ (50-125 cm) en $0,9h - 63$ (125-160 cm).

Tenslotte wordt de zin van een dergelijk streven naar exactheid aan een kritische beschouwing onderworpen.

Summary. Dosage of drugs in childhood. Children require a larger dose of drugs per kg body weight than adults. As a standard the body surface area (SA) is preferable to a power (e.g. $2/3$) of the body weight.

The SA should be determined from weight plus length. For children of normal proportions however it is possible to deduce the SA, and therefore the dosage too, from the weight only. For a rough approximation age can also be taken as a starting-point. The author designed a dosage-scale, by means of which these three methods can be applied in a quick and simple manner.

If one prefers not to work with graphic aids, rules can be used which give the dose as a percentage of the adult dose. Such rules must be in accordance with the SA-method. Of the current rules however (mainly age-rules) hardly any meet this requirement.

The following age-rules are recommended: $m + 13$ (2-12 months), $4n + 20$ (1-11 years incl., according to Augsberger) and $5n + 10$ (12-16 years incl.). For children of normal build one can apply weight-rules: $2k + 4$ (up to 25 kg) and $1,2k + 24$ (25-55 kg). In the case of abnormal proportions the average must be taken of the results of these weight-rules and the following length-rules: $0,5h - 13$ (50-125 cm) and $0,9h - 63$ (125-160 cm).

Finally the sense of such an endeavour for exactness is critically discussed.

- Augsberger, A. (1952) *Med. Klin.* 47, 14.
Augsberger, A. (1962) *Triangel* 5, 200.
Butler, A. M. en R. H. Richie (1960) *New Engl. J. Med.* 262, 903.
Crawford, J. D., M. E. Terry en G. M. Rourke (1950) *Pediatrics* 5, 783.
Dawson, W. T. (1940) *Ann. int. med.* 13, 1594.
Done, A. K. (1962) in: W. Modell e.a., *Drugs of choice 1962-1963*. Mosby, St. Louis.
Editorial (1958) *J. Amer. med. Ass.* 167, 1248.
Editorial (1959) *Lancet* I, 822.
Evans, P. R. (1949) *Guy's Hosp. Rep.* 98, 190.
Forbes, G. B. (1959) *Pediatrics* 23, 3.

- Frey, R. (1956) *Documenta Geigy, Scientific Tables*, 5e druk. Geigy, Bazel.
Gaubius, H. D. (1739) *Libellus de methodo concinnandi formulas medicamentorum*. Wishoff, Leiden.
Glazko, A. J. (1961) *Pediatrics* 27, 503.
Gyllenswärd, A. en B. Vahlquist (1948) *Nord. Med.* 40, 2248.
Harnack, G. A. von (1956) *Mshr. Kinderhk.* 104, 55.
Harnack, G. A. von (1960) *Med. Klin.* 55, 1094.
Leading article (1961) *Brit. med. J.* II, 947.
Oliver, W. J., B. D. Graham en J. L. Wilson (1958) *J. Amer. med. Ass.* 167, 1211.
Soehring, K. (1949) *Mshr. Kinderhk.* 97, 8.
Talbot, N. B. en R. H. Richie (1959) *Pediatrics* 24, 495.
Wijn, J. F. de en J. H. de Haas (1958) *Groeidiagrammen van 1 tot 25-jarigen in Nederland. Verhandelingen van het Ned. Inst. v. Praev. Geneesk.*, no. 49, Leiden.

Over suggestief medicamenteuze therapie

DOOR DR J. L. TH. M. VEREECKEN, ZENUWARTS TE LEIDEN

Wanneer men de werking bestudeert welke door de geneesmiddelen-industrie aanbevolen stoffen zouden bezitten, dan wekt het soms wel de verbazing van een kritische lezer, dat in een tijd, waarin de aanbevolen geneesmiddelen nog niet tot het arsenaal van de medicus behoorden, toch met veel primitiever middelen nog therapeutische successen werden behaald. Zo goed als het Columbus verging, die met voor onze tijd nauwelijks zeewaardig te noemen schepen en met technische middelen, welke in geen enkel opzicht aan de heden ten dage eraan gestelde eisen voldeden, toch Amerika ontdekte — dit dan nog ondanks het feit, dat hij een weg naar Indië zocht — aldus verging het waarschijnlijk ook onze medische voorgangers.

Een aftreksel van kruiden, waar de moderne apotheker slechts de neus voor ophaalt of er een misprijzende glimlach voor over heeft, blijkt soms gedurende eeuwen achtereen het geneesmiddel bij uitstek te zijn geweest voor de meest uiteenlopende en veelal ook nog onbegrepen kwalen. Gegeven dit feit, kan men dan ook niet ontkennen, dat naast de zogenaamde farmacodynamische werking, een psychodynamische werking moet worden toegeschreven aan welk medisch voorschrift dan ook.

Experimenten met placebo's hebben aan het licht gebracht, dat zowel de instelling van de therapeut als die van de patiënt direct van invloed zijn op het heilzaam effect van het voorgeschreven geneesmiddel. Derhalve is het een helaas nog te weinig in praktijk gebrachte noodzaak, dat ieder onderzoek naar de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel geschiedt in het kader van een dubbel blind experiment. Niet alleen de patiënt, doch ook de therapeut zou eigenlijk onkundig moeten zijn van het feit, dat het een experiment betreft. Afgezien dan nog van de vraag of het ethisch verantwoord is om een bestaand goed geneesmiddel terwille van een experiment aan de patiënt te onthouden en deze een nog niet als zodanig bekend middel te verstrek-

ken, is het vrijwel onmogelijk de voorschrijvende arts onkundig te laten van het experiment in de therapeutische situatie. Het psychodynamische effect, van welk voorschrift dan ook, zal dan ook wel door niemand worden ontkend. Toch kan het gebeuren dat een door de zenuwarts voorgeschreven recept wordt veranderd en dat aan de patiënt wordt medegedeeld, dat die kleurstof er maar uit wordt gelaten, „omdat die er alleen maar voor de suggestie in zat”.

Het woord suggestie heeft voor de patiënt reeds een affectieve beladenheid, die het gewenst maakt in therapeutisch verband dit woord liever te vermijden. De patiënt voelt zich meestal ernstig gegriefd wanneer hij voor suggestibel wordt aangezien. Suggestie wordt meestal verbonden aan een kwalijke vorm van zelfbedrog en niemand wil erkennen daarvan het slachtoffer te zijn.

Hoewel een bewijsvoering voor het bestaan van een psychodynamische werking van het medisch voorschrift overbodig is, kan het zinvol zijn na te gaan van welke roerselen van de menselijke geest gebruik wordt gemaakt om langs suggestief-medicamenteuze weg genezing of verlichting teweeg te brengen. Op grond van de gegevens, welke dit onderzoek oplevert, kunnen wellicht meer algemene regels worden opgesteld, welke de suggestief-medicamenteuze therapie voor de arts hanteerbaarder en daardoor voor de patiënt heilzamer maken. Immers, het is niet alleen de houding van de patiënt, welke van belang is om te achterhalen voor welk voorschrift deze het meest ontvankelijk is; de houding van de medicus tegenover zijn eigen handelen is evenzeer van groot belang. Een aloud adagium luidt dan ook: „Niet hetgeen wordt voorgeschreven is van belang, maar degene, die het voorschrijft”. Met de houding van de medicus staat of valt het beoogde succes. Ook daarvoor zijn dus nadere richtlijnen van node.

In de suggestieve therapie is de arts niet alleen medicus, maar veeleer magiër, drager van een haast