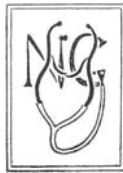


# huisarts en wetenschap



MAANDBLAD

VAN HET NEDERLANDS HUISARTSEN GENOOTSCHAP

## AANWINSTEN

### *De huisarts en de patiënt, die behandeld wordt met anticoagulantia*

DOOR PROF. DR F. L. J. JORDAN, TE UTRECHT

Zoals uit de titel blijkt, willen wij ons bezig houden met vraagstukken, waarmede een huisarts te maken heeft indien hij patiënten onder behandeling krijgt, die anticoagulantia gebruiken en onder laboratoriumcontrole staan van een trombosedienst. Vooropgesteld zij, dat een huisarts zelf onder bepaalde omstandigheden ook in staat is zijn patiënten te controleren. Wie zich hiervoor interesseert verwijs ik naar het proefschrift en de andere publicaties van Dr H. Dijkhuis. In dit proefschrift komt onder meer naar voren, dat de frequentie van toepassing van anticoagulantia afhankelijk is van het gemak, waarmede de controle bij de patiënt kan worden verricht. Dr Dijkhuis vergelijkt hiertoe de frequentie van toepassing in een stad met een trombosedienst met die ten plattelande, waarbij zowel artsen in de buurt van centra, dat wil zeggen niet-apotheekhoudende artsen, worden bekeken alsook apotheekhoudenden. Terwijl in de stad ongeveer 4,5 pro mille der bevolking met anticoagulantia wordt behandeld, ligt dit cijfer ten plattelande bij ongeveer 1,5 pro mille, bij de niet-apotheekhoudende artsen iets hoger.

Ongetwijfeld zal het bij aanwezigheid van een trombosedienst voorkomen, dat patiënten te gemakkelijk met anticoagulantia worden behandeld, zodat dan aan de juiste indicatie zou kunnen worden getwijfeld. Het cijfer van omstreeks 4,5 pro mille komt evenwel overeen met de cijfers van andere steden met trombosediensten en ook met statistieken betreffende de frequentie van trombo-embolische processen uit andere landen, zodat men mag aannemen, dat de behoefte aan behandeling met anticoagulantia ongeveer op dit niveau ligt. Zonder trombosedienst worden dus anticoagulantia onthouden aan

een aantal patiënten, die daarmee volgens onze huidige inzichten zouden moeten worden behandeld. Deze overwegingen waren destijds aanleiding tot het oprichten van trombosediensten.

*Doel van de trombosediensten.* Wil het doel van de trombosediensten worden bereikt, dan moeten zoveel mogelijk patiënten van deze therapie (zo nodig) gebruik kunnen maken. In de tweede plaats moet het aantal ongelukken tot een minimum beperkt blijven. Wat dit laatste betreft heeft de trombosedienst uitsluitend de verantwoording voor de techniek van de controlebepalingen en rust juist op de huisarts een zeer belangrijke taak.

De bedoeling van dit artikel is om hierop nog eens de aandacht te vestigen. Bij alle dienstverlening voor de huisarts dreigt immers het gevaar, dat de behandelend geneesheer zich min of meer bevrijd voelt van de verantwoordelijkheid van zijn patiënt. Om de verantwoordelijkheid ook voor de patiënt, die door de trombosedienst wordt gecontroleerd, mede te kunnen dragen, dient de huisarts op de hoogte te zijn van de verschillende aspecten van deze behandeling, met uitzondering van de techniek, welke de trombosedienst toepast om de patiënt te controleren. De keuze en de uitvoering hiervan kan hij met een gerust hart aan de goede trombosediensten overlaten, wat evenwel niet wil zeggen, dat hij de uitkomsten niet zelf moet kunnen beoordelen.

*Bepaling van de protrombinetijd.* De thans meest toegepaste controlemethode is de bepaling van de protrombinetijd volgens Quick in enigszins gewijzigde vorm. Het is mogelijk dat deze methode in de

toekomst door een andere zal worden vervangen. Op de uitkomst hebben niet alleen protrombine, doch nog een aantal andere stollingsfactoren invloed. De huisarts moet zich op de hoogte stellen van de therapeutische waarde waarnaar door de dienst, waarmede hij samenwerkt, wordt gestreefd. Het verdient aanbeveling, dat de trombosediensten de uitkomsten der protrombinebepaling, dus de „Quick-tijd” of „protrombinetijd” (PT) opgeven in seconden stollingstijd, waarbij tevens de stollings-tijd, verkregen met normaal controleplasma, wordt vermeld. Geeft het controleplasma een tijd van 11 à 12 seconden, dan streven wij naar ongeveer 20 à 25 seconden bij de patiënt. De therapeutische waarde is dus ongeveer 1½ tot 2½ maal de controlewaarde.

De nagestreefde waarde is mede afhankelijk van het bij de protrombinetijdsbepaling gebruikte tromboplastine. Bij tromboplastine-calcium van Geigy bijvoorbeeld liggen de beoogde protrombinetijden wat lager dan bij tromboplastine A.C.F. Het is wenselijk, dat de protrombinetijd van het controleplasma niet hoger ligt dan 15 seconden. Deze methode van uitdrukken der resultaten heeft het voordeel, dat ook de huisarts controle kan uitoefenen op de reagentia, dus op de techniek van uitvoering van de protrombinebepaling. Dit wordt anders als de trombosedienst de gewoonte heeft het protrombinegehalte in percenten door te geven. Dit is verwerpelijk, omdat de percentenberekening moet plaats hebben op grond van een voor elke dag opnieuw gemaakte verdunningscurve van normaal plasma. Enige controle op de deugdelijkheid van de techniek heeft de huisarts dan niet.

Boven werd gezegd, dat de keuze van controle-methode(n) tot de verantwoordelijkheid van de trombosedienst behoort. Het is evenwel bijzonder moeilijk voor deze diensten hierover een oordeel te hebben. Enerzijds worden er steeds nieuwe en „betere” controlemethoden gepropageerd, anderzijds mag niet uit het oog worden verloren dat een grote ervaring met één methode, die wellicht niet in alle opzichten ideaal is, van groot belang moet worden geacht. Vaak worden de verdiensten van een methode beoordeeld op grond van het al dan niet aantonen van meer of minder stollingsfactoren, die door orale anticoagulantia worden beïnvloed. Dit neemt niet weg, dat de beste methode dié is, waarbij de minste ongelukken en de beste therapeutische resultaten worden bereikt, dat wil zeggen het laagste percentage aan bloedingen en recidieven wordt gevonden. Door verschil in beoordeling in ernst van bloedingen en recidieven van trombo-embolische processen, is het niet altijd gemakkelijk de resultaten in dit opzicht onderling te vergelijken!

*De keuze van de toe te passen anticoagulantia.* Wat betreft de keuze van de toe te passen anticoagulantia zal de trombosedienst als regel de voorstellen van de behandelend geneesheer dienen te volgen. Deze moet dan een oordeel hebben over de waarde der verschillende middelen. Er zijn zeer

kort werkende, kort, middelmatig lang en zeer lang werkende middelen. Zeer kort werkende middelen, zoals aethylis biscumacetatas (Tromexan), zijn geschikt om snel resultaat te bereiken, moeten eigenlijk meermalen per dag worden ingenomen, met de kans, dat dit wel eens wordt vergeten. Daarom is het wellicht beter dit middel toch slechts eenmaal per dag te laten innemen, hetgeen blijkens protrombinetijdsbepalingen wel verantwoord is. Langer werkende middelen, zoals acenocumarolum (Sintrom), cumethoxacethanum (Dicumoxane), dicumarolum (Dicumol), worden eenmaal per dag gegeven, liefst 's avonds. Preparaten met een zeer lange werkingsduur, zoals phenprocumarolum (Marcoumar) hebben het voordeel van een vrij constante bloedspiegel. Wordt het innemen van een dergelijk lang werkend preparaat een keer vergeten, dan heeft dit veel minder invloed op de lengte van de protrombinetijd dan bij kort werkende anticoagulantia.

Wat de keuze der middelen betreft is het ook van belang, dat met een of twee middelen ervaring wordt verkregen. Als zo snel mogelijk resultaat moet worden bereikt, verdient het aanbeveling met een kort werkend middel te beginnen, om daarna op een langer werkend preparaat over te schakelen. (Over heparine, dat direct reeds werkzaam is, wordt hier niet gesproken). Voor alle preparaten geldt, dat naarmate de aanvangsdosis hoger is, het therapeutisch niveau sneller wordt bereikt, evenwel met groter gevaar over het doel heen te schieten, vooral bij de langer werkende middelen. Met zeer kort werkende preparaten kan reeds na ongeveer 24 uur het therapeutisch niveau worden bereikt, met andere kan dit twee of meer dagen duren. Indien enigszins mogelijk moet, voordat met de toediening wordt begonnen, een stollingsonderzoek met als minimum een protrombinetijdsbepaling worden verricht, teneinde te vermijden dat patiënten, die reeds een verhoogde bloedingsneiging hebben, met anticoagulantia worden behandeld.

*Dosering.* De dosering na de aanvangsdosis geschiedt op geleide van de laboratoriumbepaling en daaromtrent wordt vaak een advies gegeven door de trombosedienst, althans indien de behandelend geneesheer dit wenst. Zijn er omstandigheden, die maken, dat van die adviezen moet worden afgeweken, dan moet hiervan terstond aan de medisch leider van de trombosedienst mededeling worden gedaan.

De frequentie, waarmede de controle zal plaats hebben, wordt als regel door de trombosedienst vastgesteld. Aanvankelijk verdient een frequente controle aanbeveling. Naarmate de curve van de achtereenvolgende protrombinetijden gelijkmatiger verloopt, kunnen de intervallen tussen de controles worden verlengd. In het algemeen kan de controle bij gebruik van langwerkende preparaten minder frequent zijn. Zelden komt het voor dat een patiënt voor een bepaald anticoagulans minder gevoelig of ongevoelig is of dat er zich nevenverschijnselen

voordoen, zoals misselijkheid of diarree. Dan moet van preparaat worden veranderd.

Zeer kortdurende overdosering is over het algemeen niet erg gevaarlijk. Langer overdoseren geeft meer kans op bloedingen, terwijl het aantal recidieven hierdoor niet gunstig wordt beïnvloed. Bij langwerkende anticoagulantia, zoals Marcoumar, zal bij overdosering, ondanks staken van het antistollingsmiddel, de protrombintijd nog geruime tijd te hoog blijven, waardoor vaker toediening van vitamine K noodzakelijk zal zijn. Vooral bij afwijkingen met bloedingsgevaar (onder andere bij vaatziekten) moet voorzichtig worden gedoseerd. Hetzelfde geldt bij toediening van medicamenten, die, wat betreft het stollingsproces, in dezelfde richting zouden kunnen werken als anticoagulantia. Bij zeer actieve trombo-embolische processen is bij te lage dosering kans, dat zich recidieven (bijvoorbeeld longembolie) voordoen. Bij deze groep van ziekten blijkt, dat de hoeveelheid anticoagulantia in de actieve fase vaak hoog moet zijn. De laatste tijd is er bovendien op gewezen dat de therapeutische resultaten, met anticoagulantia verkregen bij aandoeningen van coronairvaten, beduidend slechter zijn bij te lage dosering.

*Indicatie.* Wij vragen ons nu af in welke opzichten de huisarts er toe kan bijdragen de behandeling met anticoagulantia zo goed mogelijk te doen geschieden. Als eerste punt zou ik willen noemen: de indicatie. In de praktijk blijkt, dat ongeveer 20 procent van de indicaties tot behandeling met anticoagulantia door huisartsen wordt gesteld. Het is van belang te weten dat toediening van anticoagulantia steeds enig risico met zich brengt, zodat deze middelen niet onnodig of te lang mogen worden gegeven. Voorts moet er voor worden gewaarschuwd patiënten niet thuis onder controle van een trombosedienst met anticoagulantia te behandelen, terwijl zij feitelijk wegens de ernst of de aard van hun ziekte in een ziekenhuis behoren te liggen.

Het is niet de bedoeling om in deze uiteenzetting de verschillende indicaties voor de behandeling met anticoagulantia op te sommen, nog minder de indicaties aan een beschouwing te onderwerpen. Wel wordt hier opgemerkt, dat er slechts een klein aantal indicaties is, waar geen discussie over nodig is, namelijk veneuze trombose: spontaan, post partum, na een operatie of traumatisch. Verder klepgebreken met embolie, zoals reumatische mitralisstenose en atriumfibrilleren. Ook de postoperatieve profylaxe met anticoagulantia bij tot trombose gepredisponerde patiënten heeft haar nut bewezen. Bij een aantal indicaties is er verschil van mening mogelijk over het nut en de duur der behandeling. Van deze noem ik angina pectoris-klachten, myocardinfarct, perifere vaatsclerose, cerebrale ischemie en ernstige decompensatio cordis met (dreigende) trombo-embolische complicaties. Als twijfelachtige indicaties zou ik de vaatziekte van Bürger en trombose van de v. centralis retinae willen noemen.

Ook omtrent de contraïndicaties wil ik hier niet

uitvoerig spreken. Bekend zijn ernstige lever- en nierafwijkingen, de meeste hemorrhagische diathesen, vooral die welke door vitamine K-tekort worden veroorzaakt, open wonden of afwijkingen, die tot plaatselijke bloeding neigen, zeer hoge leeftijd, maligne hypertensie en sepsis lenta. Wat deze laatste betreft zijn er wel gevallen, waarin met anticoagulantia resultaten zijn bereikt ter voorkoming van hersenembolie. Bij maligne hypertensie is het bloedingsgevaar ongeveer tweemaal zo groot als normaal.

Aan het probleem van anticoagulantia gedurende de graviditeit en lactatie ga ik hier eveneens voorbij. Wel moet er op worden gewezen, dat in de graviditeit anticoagulantia, indien noodzakelijk, met grote omzichtigheid moeten worden gegeven, zodat bijtijds kan worden gestopt als de bevalling nadert. Wat de lactatie betreft kan worden gezegd, dat er bij de pasgeborene een fysiologische daling van enige stollingsfactoren bestaat en dat de moedermelk anticoagulantia bevat, indien de moeder met deze middelen wordt behandeld. Hier kan een kleine dosering vitamine K I aan de pasgeborene uitkomst geven.

*Duur der behandeling.* Helaas wordt vaak een eenmaal begonnen behandeling met anticoagulantia te lang voortgezet zonder dat hiervoor strikte noodzaak bestaat. Het is niet zo, dat bij langdurende behandeling de gevoeligheid voor anticoagulantia toeneemt, doch elke dag langer behandelen betekent een dag langer risico van complicaties. Bijzondere aandacht in deze verdienen patiënten, van wie het te verwachten is, dat zij de anticoagulantia niet precies volgens voorschrift zullen innemen tengevolge van psychische instelling, slordigheid, onregelmatige leefwijze, enzovoort. Een langdurende behandeling is daarom bezwaarlijk bij mensen, die zich niet regelmatig kunnen laten controleren doordat zij veel op reis zijn, zoals zeelieden. Ook bij een andere groep vormt een langdurende behandeling een verhoogd risico, te weten bij diegenen, die door hun beroep meer aan ongevallen zijn blootgesteld dan anderen. Tenslotte noem ik nog degenen, die blijkens de anamnese afwijkingen hebben, die in het verleden tot bloedingen aanleiding hebben gegeven of die dit in de toekomst kunnen doen (hematemesis, melena, hemoptoe, hematurie). Ook patiënten met diabetische retinopathie horen in deze groep.

Hoewel over de duur der behandeling bij iedere patiënt individueel moet worden geoordeeld, geven wij in het kort enige richtlijnen. Bij patiënten met trombose aan een been gaan wij als regel niet langer dan drie weken na het verdwijnen van de tromboseverschijnselen en na volledige mobilisatie met de anti-stollings therapie door, uiterlijk twee maanden. Dit laatste vooral waar neiging tot recidiveren bestaat. Bij longembolie, bijvoorbeeld postoperatief en zonder recidief, is de behandelingsduur ongeveer drie maanden. Het is immers bekend, dat bij long-

embolie verhoogde stollingsneiging nog lang aanwezig blijft.

Betreffende indicaties voor langdurende behandeling komen in principe in aanmerking: myocardinfarct, angina pectoris-klachten, reumatische hartafwijkingen met emboliegevaar, atriumfibrilleren met longembolie en mogelijk, hoewel wij aan de resultaten twijfelen, perifere vaataandoeningen in de zin van atherosclerose. Bij flebitis met sterke neiging tot recidiveren, gaan we tenminste een half jaar door met behandelen.

Niet alleen het geven van anticoagulantia brengt gevaren met zich, doch ook het staken van de toediening. Er is zelfs wel eens gezegd dat stoppen de belangrijkste doodsoorzaak bij de behandeling met anticoagulantia zou zijn. Er zijn als regel moeilijkheden te verwachten bij stoppen voor kortdurende ingrepen, wel daarentegen als dit wegens bloedingen geschiedt. Hier komt immers een aantal factoren naar voren, die recidieven van tromboembolische processen in de hand werken: bloedtransfusie, bloedverlies, bedrust en hoge dosering van vitamine K 1. In geval van ernstige bloeding moet uiteraard direct radicaal worden gestopt. In andere gevallen verdient het aanbeveling zo mogelijk de dosering langzaam te doen verminderen.

Wil er een goede samenwerking bestaan tussen huisarts en trombosedienst, dan is het van het grootste belang dat de huisarts zoveel mogelijk gegevens over de patiënt aan deze dienst verstrekt. Dit is niet alleen nodig voor de patiënt, doch ook voor een nadere uitwerking van ervaringen, door de trombosediensten verkregen.

*Supervisie van de patiënt thuis.* De belangrijkste taak van de huisarts bij de behandeling van mensen, die onder controle van de trombosedienst zijn, bestaat uit de supervisie van de patiënt thuis. De huisarts kan beter dan wie ook de betrouwbaarheid van de patiënt beoordelen wat betreft het nauwkeurig opvolgen van de voorschriften, zowel voor de dosering als voor de controlebezoeken. Indien, om welke reden ook, de dosering van anticoagulantia moet worden veranderd, verdient het aanbeveling de laboratoriumcontrole met kleinere intervallen te doen verrichten. Gewoonlijk zal de trombosedienst dit regelen.

Reeds vóór het begin der behandeling moet de huisarts er zich van op de hoogte stellen of er ulcusklachten of anderszins afwijkingen met bloedingsneiging zijn bij de patiënt. De anamnestiche en andere gegevens moeten uiteraard de trombosedienst bekend worden gemaakt.

*Complicaties.* Bij alle klachten tijdens behandeling met anticoagulantia moet aan de mogelijkheid van een complicatie worden gedacht. Ook het tijdig herkennen hiervan, dus van bloedingen en recidieven, behoort tot het gebied van de huisarts. De urine moet geregeld op erythrocyten worden onderzocht. Vaak gaat vage rugpijn aan een nierbloeding vooraf en kan dus als waarschuwingsteken worden

gebruikt. Rugpijn kan bovendien een teken zijn van retroperitoneale bloeding, waarbij tevens anemie en ileusverschijnselen kunnen voorkomen. Ernstige darmbloedingen kunnen zich door buikpijn openbaren. Wij zagen zelfs een darminvaginatie ontstaan door overdosering met anticoagulantia. Kuitpijn kan een teken zijn van recidief van thrombophlebitis, waarvoor de patiënt werd behandeld, maar kan ook een uiting zijn van een bloeding ter plaatse.

Het is onjuist te veronderstellen, dat bij patiënten, die met anticoagulantia worden behandeld, zich geen recidief van longembolie zou kunnen voordoen. Hardnekkig recidiveren van tromboembolische verschijnselen tijdens goed geleide behandeling met anticoagulantia komt weliswaar voor bij zeer actieve tromboembolische processen, doch kan ook aanleiding zijn om aan een maligne proces te denken. Tromboseneiging is immers bij verschillende tumoren bekend zoals bij maag- en longcarcinoom, doch vooral bij pancreascarcinoom.

Bij bloedingen ligt het voor de hand de oorzaak eerst te zoeken in overdosering met anticoagulantia. Toch verdient het aanbeveling te zoeken naar een „bijkomende” oorzaak in de vorm van een reeds bestaande doch nog niet bekende afwijking met lokale bloedingsneiging (onder andere blaassteen, poliep, prostaatafwijkingen, niersteen, niertumor, maag- en darmzweren of tumoren, longtumoren). Op deze wijze gelukt het vaak een dergelijke aan-doening in een vroeg stadium te ontdekken.

*De invloed van ziekten en geneesmiddelen op de patiënt, behandeld met anticoagulantia.* Thans wil ik aandacht vragen voor een gebied, dat bij uitstek tot dat van de huisarts kan worden gerekend, met name de invloed, welke ziekten en geneesmiddelen kunnen hebben op de patiënt, die met anticoagulantia wordt behandeld. Bij de bespreking van dit onderwerp stel ik mij voor de weg te volgen, die ook het anticoagulans volgt.

De anticoagulantia, waarover wij hier spreken, zijn de orale. Bij slikstoornissen als gevolg van achalasia van de oesophagus, wordt de resorptie van anticoagulantia onbetrouwbaar. Voedselresten kunnen zich in de verwijde slokdarm ophopen tezamen met de toegediende anticoagulantia, om dan op onvoorspelbare wijze óf in de maag óf naar buiten te verdwijnen. Ditzelfde geldt voor sommige maag-aandoeningen, zoals acute gastritis met braken en pylorusstenose. Bij achloorhydrie is de resorptie van anticoagulantia verminderd. Dit kan door zoutzuur en pepsine worden gecorrigeerd, met het gevolg, dat dan soms de dosering van anticoagulantia moet worden veranderd. Ook moet worden opgepast met medicamenten, die de eetlust doen verminderen of braakneiging veroorzaken, zoals sulfonamiden en antibiotica. Tenslotte zijn er medicamenten, waarvan bekend is, dat ze aanleiding tot erosies in de maag kunnen geven (salicylaten) dan wel een oud ulcus pepticum kunnen activeren of het ontstaan van vers ulcus kunnen bevorderen. Ulcus pepticum als complicatie van medicamenteuze therapie

kunnen wij immers onder ander bij corticosteroiden, phenylbuta zonum (Butazolidine, Tomanol), en reserpine (Serpasil).

Uit de maag komt het anticoagulans in de darm. De darm is voor onze beschouwingen een belangrijk orgaan, omdat hier de resorptie plaats heeft van anticoagulantia, doch ook van vitamine K uit het voedsel. Bovendien ontstaat in de darm door rottingsprocessen vitamine K<sub>2</sub>, dat ook wordt opgenomen. Bij een resorptiestoornis zal het er dus van afhangen welke resorptie meer gestoord is: die van het anticoagulans of die van de antagonist. Bij acute enteritis met snelle darmassage en slechte resorptie moet dus voorzichtig worden gehandeld. Hetzelfde geldt voor cardiale darmstuwung, waarbij bovendien de lever is betrokken (zie later).

Er zijn talrijke medicamenten, die de darmflora, dus de vorming van vitamine K<sub>2</sub> beïnvloeden. Het betreft hier chemotherapeutica en antibiotica, met name die welke de coliflora beïnvloeden. Moet een patiënt met een dezer middelen worden behandeld, terwijl hij anticoagulantia krijgt, dan is grote voorzichtigheid geboden. Door toediening van deze middelen wordt immers de vorming van de antagonist van de anticoagulantia geschaad, waardoor de gevoeligheid voor deze laatste middelen duidelijk toeneemt, met kans op overdosering. Laxantia zijn in dit opzicht weinig gevaarlijk, tenzij in grote hoeveelheden toegediend. Toch wordt wel van paraffinum liquidum gemeld, dat er verminderde resorptie van het in de darm gemaakte vitamine K plaats heeft.

De lever neemt bij de stofwisseling der anticoagulantia een centrale plaats in. De stollingsfactoren, welke produktie door toediening van anticoagulantia wordt geremd, worden alle in de lever gemaakt. Men stelt zich voor dat anticoagulantia een competitieve werking hebben ten opzichte van vitamine K, welke stof nodig is voor de vorming van de stollingsfactoren zonder zelf een bestanddeel dezer factoren te zijn. Wat de bloedstolling betreft, zullen wij dus soortgelijke veranderingen vinden bij ernstige leverparenchymstoornissen, als bij tekort aan vitamine K dan wel toediening van anticoagulantia. Er zijn slechts weinig stollingsfactoren, die bij leveraandoeningen verminderd zijn, doch niet onder invloed van vitamine K staan, dus ook niet worden beïnvloed door toediening van anticoagulantia. Dat bij leveraandoeningen de stollingsfactoren, die in de lever worden gemaakt, in verminderde hoeveelheid aanwezig zijn, komt onder meer daarin tot uiting, dat bij aperte leverparenchymafwijkingen tromboembolische afwijkingen minder vaak voorkomen. Leverafwijkingen, waarmede in de praktijk rekening moet worden gehouden, zijn hepatitis, cardiale leverstuwung, afsluitingsicterus en infectieziekten, indien deze tot hepatitis of anderszins tot leverbeschadiging aanleiding geven. Ook bij levercirrose doen zich op het gebied der bloedstolling talrijke verschijnselen voor. Daarbij hebben wij immers niet alleen met verminderde vorming van enige stollings-

factoren te maken, doch ook herhaaldelijk met daling van het aantal trombocyten, omdat bij levercirrose vaak hypersplenie bestaat. Voorts is het fibrinogeengehalte bij ernstige levercirrose verlaagd, terwijl er zich gevallen voordoen, waarbij het vermogen van het bloed om fibrine te splitsen, dus de fibrinolyse, te sterk is. Juist bij combinatie van verschillende factoren, die bloeding in de hand werken, moet zeer voorzichtig met anticoagulantia worden omgesprongen. Bij afsluitingsicterus, vooral waar men met volledige afsluiting te maken heeft, ontstaat bovendien nog een hypovitaminose K, daar door het ontbreken van gal het in vet oplosbare vitamine K niet kan worden geresorbeerd. Hier vermindert de concurrent der door ons toegediende anticoagulantia nog in kracht. Overdosering dreigt dus.

Men kan zich afvragen of het geoorloofd is bij leveraandoeningen anticoagulantia te geven, omdat deze immers de leverfunctie benadelen. Met andere woorden: is er alleen specifieke werking wat betreft de vorming van stollingsfactoren of bovendien een algemeen toxisch effect? Wat betreft de normale lever valt dit laatste wel mee. Bij leverziekten is, althans op grond van experimenteel onderzoek, een gering toxisch effect niet uitgesloten.

Bij de behandeling met anticoagulantia moet niet alleen met vermindering van leverfuncties rekening worden gehouden, doch ook met verbetering. Terwijl als regel bij decompensatio cordis met leverstuwung de dosering van anticoagulantia moet worden verlaagd, dreigt bij behandeling hiervan de dosis anticoagulantia te laag te worden, met alle risico's hieraan verbonden. De dosis zal dus na aanvankelijke vermindering (bij decompensatie) bij recompensatie moeten worden verhoogd.

Er zijn medicamenten, die aanleiding kunnen geven tot leverbeschadiging, zelfs tot bepaalde vormen van hepatitis. In dit geval verbaast het ons dan ook niet, dat deze medicamenten in combinatie met anticoagulantia de invloed hiervan kunnen versterken. Als voorbeeld van dergelijke medicamenten noemen wij promazineverbindingen (onder andere Largactil), methyltestosteron, phenylbutazon. Het is bekend, dat de combinatie van alcohol met anticoagulantia eveneens ongewenst is. Voorts kennen wij stoffen, die, evenals anticoagulantia, invloed hebben op de vorming van stollingsfactoren, doordat in de darm door omzettingen andere stoffen ontstaan, welke werking gelijkt op die der anticoagulantia van de cumarinegroep. Als voorbeeld noemen we acetyl-salicylzuur en paraaminosalicylzuur. Het niet geacetyleerde salicylzuur geeft minder gemakkelijk aanleiding tot vorming van dicumarine-achtige producten in de darm.

Als derde groep van medicamenten, die via de lever invloed hebben op de werking van anticoagulantia, noemen wij die stoffen, die de leverfunctie kunnen verbeteren. Ook hiermede moet uiteraard rekening worden gehouden, teneinde te vermijden,

dat bij verbetering van de leverfunctie de dosis anticoagulantia onvoldoende wordt aangepast (verhoogd), waardoor gevaar voor recidief van het trombo-embolische proces dreigt. Voorbeelden voor dergelijke medicamenten zijn diuretica en preparaten, die de hartfunctie kunnen doen verbeteren, dus onder andere digitalispreparaten.

Hoewel de pancreas niet direct is betrokken bij de stofwisseling der anticoagulantia, wil ik dit orgaan op deze plaats toch even noemen. Immers, bij pancreasafwijkingen kan icterus ontstaan, waardoor vermindering van de vitamine K resorptie. Bovendien zijn patiënten met ernstige pancreasaandoeningen vaak in een slechte voedingstoestand en daardoor gevoeliger voor anticoagulantia. Bij pancreascarcinoom presenteert zich de indicatie voor het geven van anticoagulantia nogal eens, omdat hierbij, zoals gezegd, trombotische processen op verschillende plaatsen kunnen optreden (polythrombosis pancreatica). Evenwel is naar onze ervaring het resultaat van toediening van anticoagulantia bij deze vorm van trombose niet groot.

Bij acute pancreatitis doen zich wel eens diagnostische moeilijkheden voor in verband met huidverkleuringen (door plaatselijke inwerking van pancreas-enzymen?) welke niet mogen worden verward met bloedingen tengevolge van anticoagulantia.

Na de lever te zijn gepasseerd komen de anticoagulantia in de bloedbaan terecht. Bij snel werkende anticoagulantia zijn deze of hun afbraakproducten spoedig uit het circulerende bloed verdwenen, terwijl de protrombinetijd nog enige tijd verlengd blijft. Het spreekt vanzelf, dat bloedziekten, vooral als deze tevens het stollingsproces betreffen, nimmer uit het oog mogen worden verloren indien behandeling met anticoagulantia wordt overwogen. In het algemeen kan worden gesteld, dat hemorragische diathesen een contraïndicatie vormen. Dit geldt niet slechts die hemorragische diathesen, waarbij een tekort bestaat aan dezelfde stollingsfactor(en), welke door de anticoagulantia worden beïnvloed. Ook patiënten met trombocytopenie of trombopathie moeten worden uitgesloten. Trombose eniging tengevolge van (hemolytisch) anemie is daarentegen soms een indicatie voor het toedienen van anticoagulantia.

Wij kennen verschillende medicamenten, die aanleiding tot trombocytopenie kunnen geven en dan gevaarlijk worden in combinatie met anticoagulantia. In dit opzicht zij men dus op zijn hoede voor toediening van onder andere amidopyrine (pyramidon), goudpreparaten, chinidine, chinine, antipyrine, arsenicumpreparaten, fenobarbital. Ook functionele veranderingen der trombocyten (thrombopathie) zijn beschreven (onder meer bij salicyl- en pyrazolonderivaten).

Het lichaam beschikt over een mechanisme, dat het oplossen van eenmaal gevormde fibrine in de hand werkt. Dit mechanisme, fibrinolyse genaamd, kan door verschillende medicamenten worden bevorderd. Daarom moet ook hierop worden gelet. In

dit verband vindt men in de literatuur mededelingen over onder andere ACTH, corticosteroiden, nicotinezuur, pyrogenen en fenothiazinederivaten.

Naast medicamenten, die in zekere zin synergistisch werken met anticoagulantia, kennen wij er ook, die antagonistisch zouden kunnen worden genoemd. Het is niet steeds met zekerheid te zeggen langs welke weg dit antagonisme tot stand komt. Tot deze stoffen zou men die kunnen rekenen, welke toename van het aantal trombocyten kunnen veroorzaken of hun neiging tot agglutinatie kunnen bevorderen. Stijging van het aantal trombocyten kan het gevolg zijn van toediening van ACTH of corticosteroiden, waarvan wij bijvoorbeeld bij trombocytopenie therapeutisch gebruik maken. Op een andere, tot nu toe niet bekende, wijze werken barbituraten antagonistisch tegen anticoagulantia. Hiermede moet rekening worden gehouden bij het toedienen van slaapmiddelen, die deze stof bevatten en vooral bij het plotseling weglaten ervan. Dan dreigt immers overdosering met anticoagulantia.

Thans willen wij even stilstaan bij de bloedvaatwand. Verse trombosen vereisen vaak meer anticoagulantia dan oudere processen. Of dit moet worden verklaard door stijging van sommige stollingsfactoren dan wel toename van tromboplastische stoffen uit vaatwanden of omgevend weefsel, is niet te zeggen.

Medicamenten met invloed op de doorlaatbaarheid van vaten moeten eveneens onze aandacht hebben. Wij weten dat sulfapreparaten, chinine en vele andere middelen een allergische vaataandoening kunnen doen ontstaan met verhoogde neiging tot bloeden. Sommige stoffen, die lokaal worden toegediend in zalven (bijvoorbeeld hirudoid), kunnen door verwijdering van bloedvaten aanleiding geven tot plaatselijke bloeding, indien de patiënt tevens met anticoagulantia wordt behandeld.

Via het bloed bereiken de anticoagulantia de nier, die de anticoagulantia of hun afbraakproducten tracht uit te scheiden. Is deze uitscheiding verminderd, dan dreigt overdosering. Talrijke nierafwijkingen zouden hier kunnen worden genoemd. Ik wil volstaan met de shocknier, verschillende vormen van nephritis, jichtnier, cardiale stuwingsnier en de nier bij lupus erythematodes disseminatus. Ook wat de nier betreft geldt de vroeger gemaakte opmerking, dat vermindering van de ziekelijke verandering het nodig kan maken de dosering der anticoagulantia te wijzigen.

Er zijn medicamenten die de uitscheiding van anticoagulantia met de urine doen verminderen. Combinatie met deze soort medicamenten eist dus lagere dosering van anticoagulantia, wil men ongelukken vermijden. Als voorbeeld noemen wij salicylpreparaten, (ook paraaminosalicylzuur), pyrazolonderivaten, probenecid. Daarentegen wordt de uitscheiding van anticoagulantia of hun afbraakproducten bevorderd door die middelen, die de nierfunctie doen verbeteren. Wederom komen hier in



aanmerking digitalis en diuretica bij de cardiale stuwingsnier.

Uit een en ander is het duidelijk, dat er talrijke afwijkingen en geneesmiddelen zijn, waarmee rekening moet worden gehouden indien een patiënt, die anticoagulantia krijgt, moet worden gecontroleerd. De lezer zal zich afvragen of er nog medicamenten zijn, die bij dergelijke patiënten wél kunnen worden gegeven. De literatuur hieromtrent nazieende, resteren er inderdaad weinig waarover niet hier of daar melding in synergistische of antagonistische zin is gedaan. Soms zijn de gegevens tegenstrijdig en verwarrend en het leek mij verstandig hierop niet te ver in te gaan. Toch is het nuttig voor de praktijk een aantal medicamenten op te noemen, waarmede praktisch geen rekening behoeft te worden gehouden bij de dosering van anticoagulantia. Hieronder zullen zich ook medicamenten bevinden, welke in het voorgaande zijn genoemd als synergisten of antagonististen, doch waarmede bij lage dosering in de praktijk geen moeilijkheden zijn te verwachten. Ik refereer een lijstje van dergelijke geneesmiddelen, die door collega Dijkhuis in zijn proefschrift worden genoemd.

Praktisch indifferent zijn amidopyrine, isopropylantipyrene (Saridon), morfine en opial, codeïne, coffeine, eufylline, efedrine, nitroglycerine, chinine en chinidine, kaliumjodide. Ook digitalis en diuretica behoren tot deze geneesmiddelen, althans voor patiënten met weinig oedeem.

Het lijkt nuttig tot slot enige medicamenten te rangschikken in synergisten dan wel antagonististen opzichte van de werking der orale anticoagulantia.

*Synergisten*, bij toediening waarvan anticoagulantia dus laag moeten worden gedoseerd, zijn onder andere acetylsalicylzuur, paraaminosalicylzuur, pyrazolonderivaten (onder andere Tomanol, Butazolidine, Irgapyrine), probenecid (Benemid), orale chemotherapeutica en antibiotica, vooral die welke gericht zijn tegen colibacteriën. Verder kunnen hierbij enige hormonen met invloed op de lever worden gerekend en tenslotte die geneesmiddelen, welke eventueel via allergie op vaatwanden kunnen werken.

*Antagonisten*. Van stoffen met antagonistische werking worden hier barbituraten genoemd, voorts digitalispreparaten, diuretica, indien sprake is van sterke decompensatie met oedeem. Van verschillende medicamenten zijn zowel synergistisch als antagonistisch werkingen bekend en het is dus moeilijk te zeggen hoe de reactie van de patiënt zal zijn. Wij zullen hier dan ook niet nader op ingaan. Van deze

medicamenten noem ik chlorpromazine, corticosteroiden en ACTH.

*Samenvatting*. De trombosediensdienst heeft niet bijgedragen tot een verlichting van de taak van de huisarts, behalve dan wat betreft de technische uitvoering van de controlemethoden. De huisarts zal zich steeds bewust moeten zijn, dat een goede behandeling met anticoagulantia alleen mogelijk is indien hij zijn volle medewerking aan de trombosediensdienst geeft. Bovendien rust op hem de taak eventuele complicaties, waarvan het herkennen niet steeds gemakkelijk is, tijdig te signaleren en de aangewezen maatregelen te nemen.

De huisarts draagt een belangrijke verantwoordelijkheid door vast te stellen welke invloed ziekten, die mogelijk onafhankelijk zijn van de ziekte, waarvoor anticoagulantia zijn gegeven, kunnen hebben. Tenslotte dient hij er voor te waken, dat niet medicamenten worden toegediend, die verandering van de hoeveelheid toegediende anticoagulantia nodig kunnen maken, zonder medeweten van de trombosediensdienst. Als regel zal bij intercurrente ziekten en bij toediening van dergelijke geneesmiddelen vaker controle-onderzoek plaats moeten hebben.

Voorts ligt er nog een taak voor de huisarts in het observeren van invloeden van ziekten en geneesmiddelen op de werking van anticoagulantia. Bij bestuderen van de literatuur blijkt immers, dat de gegevens hieromtrent als regel casuïstisch, weinig dik gezaaid en vaak tegenstrijdig zijn. Het verdient dus aanbeveling de ervaringen goed te registreren. Voor dit laatste zijn de trombosediensdiensten in Nederland bijzonder geschikt, omdat zij een goede administratie hebben betreffende een groot aantal behandelingen met anticoagulantia, waardoor landelijk een grote ervaring kon worden verkregen. Deze grote ervaring is uiteraard van betekenis om het aantal ongelukken bij behandeling met anticoagulantia tot een minimum terug te brengen.

*Summary*. The thrombosis-service has not contributed towards alleviating the general practitioner's task, except for the technical execution of the methods of routine examination. The general practitioner will continually have to be aware of the fact that a good treatment with anticoagulants is only possible if he gives his full co-operation to the thrombosis-service. Moreover on him lies the task of noticing in time eventual complications, of which recognition is not always easy, and taking the necessary measures.

The general practitioner bears an important responsibility in establishing what influence diseases can have, which are possibly independent of the disease for which anticoagulants are given. Finally he must guard against the administration of medicines which may make necessary a change in the quantity of administered anticoagulants, without knowledge of the thrombosis-service. As a rule with intercurrent diseases and with administration of such medicines routine examination will have to take place more often.

Furthermore there lies a task for the general practitioner in observing influences of diseases and medicines on the action of anticoagulants. For on studying literature it proves that data on this matter are as a rule casuistic, far-spread and often contradictory. It is therefore recommended to keep a good record of experiences. For this the thrombosis-services in the Netherlands are most suitable as they have a good administration concerning a large number of treatments with anticoagulants, through which a large amount of experience could be attained over the whole of the country. This large amount of experience is of course of importance for bringing the number of accidents in treatments with anticoagulants down to a minimum.