

werd de stof vrij snel door de nieren uitgescheiden, zodat om de vier tot zes uur een dosis moest worden gegeven. Het middel was zowel bij intraveneuze als bij orale toediening werkzaam. Tevoren en een aantal malen na de toediening werden een groot aantal stollingsfactoren en de fibrinolysis onderzocht. Bovendien werd een proef ontwikkeld voor een benaderende bepaling van de hoeveelheid Σ -aminocapronzuur in het plasma. De stof werd of intraveneus toegediend in een 5 à 10 pct-concentratie in steriele fysiologische zoutoplossing, of als een siroop die 200 mg per ml bevatte. Men gaf op deze wijze 5 à 9 gram om de 4 tot 6 uur (ongeveer 1 g per 10 kg lichaamsgewicht).

Van deze 57 personen hadden 16 een manifeste hemorragische diathese ten gevolge van versterkte fibrinolysis. In deze groep waren lijdende aan allerlei bloedingen: post partum, bij leukemie, bij levercirrose, bij prostaatziekten en na operaties. Er waren 12 patiënten met versterkte fibrinolysis, die echter nog geen bloedingen hadden gehad. Hierbij waren patiënten met prostaatacarcinoom, levercirrose, polyglobulie en patiënten die een prostaatoperatie hadden ondergaan. In 8 gevallen werd het effect van Σ -aminocapronzuur onderzocht bij geïnduceerde verhogingen van de fibrinolysis, bv. door toediening van streptokinase of pyrogenen. Bovendien werd de stof gegeven aan 21 patiënten met zeer uiteenlopende ziekten zonder verhoogde fibrinolysis in het bloed.

De totale doses varieerden van 4 tot 736 gram. Bij patiënten met een verhoogde fibrinolytische activiteit was vrijwel steeds een duidelijke hemostatische werking aantoonbaar. Vooral bij twee vrouwen met bloedingen post partum met een sterk verhoogde fibrinolysis in het bloed, bij wie toediening van grote hoeveelheden bloed en fibrinogeen geen resultaat had gehad, was de werking verrassend: na intraveneuze toediening van 6 g Σ -aminocapronzuur stopte de bloeding prompt. Bij twee lijdende aan leukemie (vooral bij acute leukemie van het myeloblastentype berust de bloedingsneiging nog al eens mede op een verhoogde fibrinolysis in het bloed) kon door ononderbroken toediening van Σ -aminocapronzuur de bloedingsneiging worden bedwongen.

Ook bij een lijder aan levercirrose en verhoogde fibrinolysis verdween dit fenomeen met Σ -aminocapronzuur tegelijk met de neiging tot bloeden. Dit was ook het geval bij 8 patiënten met bloedingen bij prostaatacarcinoom. Bij drie van hen kwamen de bloedingen terug na het staken van de behandeling; zij hielden weer op na hervatting van de therapie. De meesten van deze patiënten moesten over langere perioden vrij grote doses Σ -aminocapronzuur hebben. De stof bleek bovendien van waarde bij drie patiënten met diffuse bloedingen na thoraxoperaties en bij verhoogde fibrinolysis tijdens extracorporale circulatie.

Bij 11 van de 12 patiënten met een verhoogde fibrinolysis in het bloed zonder bloedingen veroorzaakte Σ -aminocapronzuur een duidelijke vermindering of een verdwijning van de abnormale toestand. Vijf patiënten die een prostaatoperatie hadden ondergaan, kregen profylactisch Σ -aminocapronzuur; de bloeding was daarna opmerkelijk gering.

Het was niet mogelijk de fibrinolysis te remmen die ontstond na een injectie van Pyrexal. Wel kon Σ -aminocapronzuur worden gebruikt als antidotum van streptokinase.

Verder werden opmerkelijke resultaten bereikt bij 5 vrouwen met zeer profuse menses. (Bij dergelijke toestanden wordt als een van de oorzaken wel een lokale verhoging van de fibrinolysis aangenomen).

Wat de bijwerkingen betreft: van de 57 patiënten kregen 11 last van duizeligheid, 2 werden misselijk en 2 kregen diarree. De verschijnselen verdwenen onmiddellijk na het staken van de toediening.

Literatuur: NILSSON, I. M., A. SJOERDSMA en J. WALDENSTRÖM (1960) *Lancet* I, 1322. — NILSSON, I. M., S. E. BJÖRKMAN en L. ANDERSON (1961) *Acta med. scand.* 170, 487.
J. VREEKEN

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; ter bespoediging van plaatsing behoudt de Redactie zich het recht voor, de stukken te bekorten).

DE TOEPASSING VAN ORALE ANTICOAGULANTIA BIJ AFWIJINGEN VAN DE KRANSSLAGADEREN

Dr. GUSSENHOVEN (1961) stelt dat de literatuur geen betrouwbare gegevens bevat over de „positieve waarde” van orale anticoagulantia voor de behandeling en de preventie van het myocardinfarct. Dit is ten enenmale onjuist, er zijn wel degelijk publikaties waarin voldaan wordt aan de eisen die Dr. GUSSENHOVEN stelt, en die betrouwbare en gunstige resultaten vermelden.

Hij vergeet nl. dat bij het door hem genoemde onderzoek van de B.M.R.C. de invloed werd nagegaan van de behandeling van het myocardinfarct met anticoagulantia na de acute fase. Het onderzoek begint een maand na het ontstaan van de infarcting. Uit dit onderzoek trekt Dr. GUSSENHOVEN ook conclusies over de eerste dagen, en dat is ontoelaatbaar.

Hieronder noem ik enkele onderzoeken waaruit het gedeelte van de beweringen van de schrijver moge blijken.

BJERKELUND (1957) vermeldt 277 patiënten met acute myocardinfarcting die verdeeld waren in een behandelde groep en een controle-groep. Het aantal re-infarctingen werd gereduceerd tot 45 pct van de controle-groep en de sterfte werd gereduceerd tot 37 pct van de controle-groep.

MANCHESTER (1957) vermeldt een onderzoek van 561 patiënten die werden gevolgd over een periode van 1 tot 10 jaar. Ongeveer de helft fungeerde als controle: zij kregen een placebo en moesten even vaak als de behandelde patiënten op de controle-afdeling komen. Het aantal re-infarctingen in de controle-groep was drie maal zo groot als dat in de behandelde groep. De sterfte was acht maal zo groot.

KEYES (1956) vergeleek 234 patiënten met myocardinfarctingen onder „long term treatment” met anticoagulantia, met 121 controles in een 6-jaarsonderzoek. De sterfte in de behandelde groep was 9,9 pct, in de controle-groep daarentegen 45 pct.

SUZMAN, RUSKIN en GOLDBERG (1955) vermelden 170 patiënten; 88 dienden als controle. De re-infarcting werd van 27,3 pct (controle) teruggebracht tot 8,5 pct in de behandelde groep, terwijl de sterfte gereduceerd werd van 33 tot 7,3 pct.

WRIGHT, MARPLE en BECK (1954) hebben in het voortreffelijke en uitvoerig gedocumenteerde rapport van de commissie voor anticoagulantia van de American Heart Association een studie gepubliceerd over 1031 gevallen van myocardinfarctingen. De trombo-embolische complicaties werden door anticoagulantia gereduceerd van 26 pct in de controle-groep tot 10,9 pct in de behandelde groep. De sterfte werd gereduceerd van 23,4 tot 16 pct. Dit standaardwerk had niet onvermeld mogen blijven.

LIEBERMAN en WRIGHT (1960) kwamen na een zeer gedegen literatuurstudie tot de conclusie, dat de sterfte aan myocardinfarct in de eerste twee jaar werd gereduceerd tot $\frac{1}{3}$ à $\frac{1}{2}$. De reductie van de trombo-embolische complicaties bedroeg 80 pct!

Ook INGRAM (1961) die bovengenoemde en nog vele andere onderzoeken aan een zeer kritisch overzicht onderwierp, schaarde zich na dit onderzoek volledig achter de voorstanders van anticoagulantia.

BRUMMER (1961) die een onderzoek instelde naar de invloed van vroege mobilisatie na een myocardinfarctering en de prognose in de eerste maand na het ontslag uit het ziekenhuis, vond dat bij 321 patiënten die met anticoagulantia werden behandeld in de eerste maand 2,5 pct re-infarcten ontstonden en, vergeleken met de serie die zonder anticoagulantia behandeld werd (9,3 pct) bleek dit significant.

Enkele series van patiënten — alhoewel zonder controle-groep — leveren toch belangrijke aanwijzingen voor de waarde van deze therapie, en ik wil ze daarom niet onvermeld laten.

KOLLER (1959) schreef, dat hij niet in staat was, een behandelde en een onbehandelde groep te vergelijken, omdat hij zo overtuigd was van het nut van anticoagulantia, dat hij het menselijkerwijs niet verantwoord achtte, patiënten deze therapie te onthouden. Hij publiceerde in 1959 een serie van 86 patiënten met een observatietijd van 1 à 48 maanden. De sterfte bedroeg 4 gevallen en er ontstonden 2 re-infarcten.

LOPES CARDOZO (1959) beschreef 84 patiënten die een „long term treatment” kregen, van wie 6 in het eerste jaar stierven.

PUNT (1959) vergeleek een groep van 162 patiënten die met anticoagulantia behandeld waren, met een groep van KEYES (1956) van 186 gevallen die niet met anticoagulantia behandeld werden. Hij kwam tot een sterfte van 7-20 pct voor de behandelde (5-10 jaar) tegenover 35-53 pct in de onbehandelde groep.

De publikatie van de Medical Research Council werd door de schrijver als uitgangspunt gebruikt voor zijn betoog. Hij heeft ernstige bezwaren tegen het niet homogene karakter van de groepen en brengt o.a. naar voren, dat onder de groep der symbolisch behandelde, een gering aantal jeugdige en meer van de alleroudsten waren. Wanneer wij echter de samenstelling van de twee groepen in extenso vermelden, dan ziet men dat het met de heterogeniteit nogal meevalt:

Leeftijd	Lage dosis		Hoge dosis	
	man	vrouw	man	vrouw
40-44	11	7 pct	1	15 9 pct
45-54	58	36 „	4	58 35 „
55-64	68	43 „	18	74 45 „
64-69	23	14 „	5	18 11 „
Totaal	160	28	165	30

De Medical Research Council accepteerde beide groepen dan ook als vergelijkbaar, omdat er in het percentage geen significant verschil ligt. Bovendien is het percentage doden in deze groep symbolisch behandelde mannen van 40-44 jaar het allerhoogste, nl. 27 pct.

Gelukkig dus dat de groep niet groter was! Immers, het aantal doden zou in deze controle-groep stijgen, hetgeen voordelig zou zijn voor de groep die intensief met anticoagulantia werd behandeld (aantal doden 7 pct). Natuurlijk is op ieder onderzoek wel iets aan te merken, maar het feit dat de schrijver zegt dat er geen melding wordt gemaakt van de erfelijkheid, vetzucht, hypertensie, beroep, enz. en de uitlating „aangezien er geen verdere klinische of electrocardiografische gegevens worden vermeld, is de uitspraak re-infarctering en dood door infarct van een beslist dubieus karakter” is voor de argeloze lezer, die niet precies op de hoogte is van het desbetreffende onderzoek, misleidend.

Op bl. 805 van de *British medical Journal* (1959, I) staat nl. in de derde alinea het volgende: „The results of clinical,

electrocardiographic and X-ray examination at the time of inclusion in the trial were entered on special record sheets, etc. etc.”. In de alinea die daarop volgt staat: „Clinical examinations which included electrocardiographic and X-ray observations were made on discharge from hospital and at three monthly intervals thereafter”.

De onmogelijkheid van publikatie van al deze gegevens is duidelijk. Dat men desondanks algemeen deze publikatie van Englands belangrijkste research college als betrouwbaar heeft erkend, is te begrijpen.

Midden in zijn betoog over dit onderzoek vermeldt GUSSENHOVEN het onderzoek van MARSHALL c.s. en hij spreekt dan van een „tegenstelling”. Het genoemde onderzoek van MARSHALL gaat echter over de resultaten van anticoagulantia bij 26 patiënten met een hersenarterie-occlusie, vergeleken met 25 controles die niet met anticoagulantia werden behandeld. De embolieën en zuivere bloedingen werden uitgesloten van het onderzoek! Men ging ervan uit, dat wanneer deze oorzaken uitgesloten waren, er een occlusie bestond door trombose van een hersenarterie. Op dit kleine aantal patiënten werd toch een significant resultaat gevonden, hetgeen wees op een onwerkzaam zijn van anticoagulantia bij hersenarterie-occlusie, die niet door embolie veroorzaakt werden. Men mag m.i. een dergelijk onderzoek niet aanhalen ten nadele van de behandeling van het myocardinfarct met anticoagulantia om de volgende redenen:

1. de indicatie is niet dezelfde (zie verder);
2. het ziektebeeld verschilt te veel;
3. de doodsoorzaken zijn ook verschillend.

Dezelfde bezwaren gelden voor een vergelijkend onderzoek van het myocardinfarct ten opzichte van claudicatio intermittens. De opmerking dat anticoagulantia slechts nut zouden hebben bij trombotische afsluiting van de kransvaten, zou een misvatting kunnen doen ontstaan omtrent de indicaties van deze therapie bij het hartinfarct. Deze indicatie is eigenlijk vijf-ledig (RICHARDS 1960):

1. vermindering van vorming van intracardiale thrombi;
2. voorkoming van embolieën in de grote circulatie;
3. voorkoming van veneuze trombose en longembolie;
4. voorkoming van vorming van thrombi in sclerotisch veranderde kransvaten.
5. voorkoming van uitbreiding van de bestaande thrombus.

Deze therapie is dus niet gericht tegen de afsluitende thrombus zelf, met andere woorden: ze lost deze thrombus niet op.

Hierna trekt GUSSENHOVEN de conclusie dat de therapie met anticoagulantia niet causaal gericht is en zelfs irrationeel moet worden genoemd. Om kracht bij te zetten noemt hij de publikatie van BORCHGREVINK (1960) die gaat over een myocardinfarct bij een 68-jarige man met een matige hemofilie. Maar allereerst trok BORCHGREVINK de conclusie dat een matige hemofilie niet beschermde tegen een infarctering van het myocard; hij wees er uitdrukkelijk op dat deze patiënt reeds 10 jaar progressieve angina pectoris had, en concludeerde hieruit dat hij een progressieve coronaria-sclerose had. Ten tweede wees hij erop dat blijkbaar een verlaging van anti-hemofilie-A-factor onvoldoende anticoagulerend werkte en anticoagulantia (depressie van protrombine, proconvertine, anti-hemofilie-B-factor en stuart-prowerfactor) dit meer deden. De patiënt had nota bene een normale bloedingstijd, „whole-blood clotting”, quick-test, protrombine, proconvertine, proaccelerine, anti-hemofilie-B-factor, en fibrinogengehalte. Ook het trombocytenaantal was normaal.

Anticoagulantia zijn zeker niet causaal gericht. Trombose ontstaat nu eenmaal niet in een normaal kransvat. Dat zegt GUSSENHOVEN zelf ook. Een causale therapie zou gericht moe-

ten zijn op de coronaria-sclerose. Het is in de eerste plaats een profylactische therapie.

Voor het nut van anticoagulantia bij angina pectoris, moge ik verwijzen naar studies van OWREN (1953, 1954, 1955, 1958), LOPES CARDOZO (1959), WAALER (1957) en BJERKELUND (1957), alsmede naar het overzicht van INGRAM (1961) en naar BORCHGREVINK (1960) die een onderzoek instelde volgens hetzelfde principe als de Medical Research Council. Hij kwam bv. voor lijders aan angina pectoris zonder voorafgaand infarct, op 7 sterfgevallen bij 73 patiënten van de controlegroep, terwijl er in totaal 10 hartinfarcten ontstonden. Van de met anticoagulantia behandelde patiënten (74) stierf slechts één aan een infarct, en in deze groep deden zich twee infarcten voor.

GUSSENHOVEN komt op een totaal van 40 pct trombotische occlusie als oorzaak van het myocardinfarct. Vandaar zijn opmerking, dat slechts 40 pct der infarcten met anticoagulantia zou moeten worden behandeld. De getallen in de literatuur hierover zijn echter enorm variërend van 9 tot 95 pct (zie BJERKELUND). CRAWFORD (1961) zag bij 48 recente occlusies 39 maal een thrombus-massa in een der kransvaten.

Op grond van de publikaties van EVANS, BLUMGART en SPAIN die resp. een getal van 48 pct, 25 pct en 43 pct voor trombotische afsluiting gaven, komt GUSSENHOVEN tot een gemiddelde van 40 pct. Slechts bij dit aantal zou antistollings-therapie nut hebben. De even later door hem uitgevoerde berekening, dat van elke 100 infarct-patiënten er ongeveer 20 (40 pct van 53) door trombotische occlusie komen te overlijden, is niet verantwoord, ook omdat bij re-infarcteringen meer trombose wordt gevonden. Men moet ook de andere trombo-embolische processen verwerken (BJERKELUND) bij de beoordeling van het nut van anticoagulantia.

Daarna vermeldt GUSSENHOVEN dat — gezien de neiging tot bloedingen bij anticoagulantia — intima-bloedingen juist coronaria-occlusie kunnen doen ontstaan. Deze onjuiste gevolgtrekking is geheel voor rekening van de schrijver. In de eerste plaats heeft men nog nooit aangetoond dat intima-bloedingen in frequentie toenamen tijdens behandeling met anticoagulantia. In de tweede plaats heeft men wel verondersteld dat intimabloedingen op zichzelf occlusie zouden kunnen teweegbrengen, maar deze veronderstelling heeft zeer veel tegenstanders. CRAWFORD o.a. zag het uiterst zelden; in de overgrote meerderheid der gevallen zorgde een secundaire thrombus-massa voor afsluiting, zo er al een occlusie ontstond.

ZOWEL PATERSON als HORN en FINKELSTEIN zijn van mening dat sub-intimale bloeding oorzaak is van coronaria-trombose, en deze coronariatrombose zou een afsluiting kunnen teweegbrengen. GUSSENHOVEN zegt, dat in 60 pct der gevallen de subintimale bloeding volgens HORN en FINKELSTEIN oorzaak is van een occlusie; dit is een niet juiste aanhaling. HORN schrijft dan ook op bl. 663 (*Amer. Heart J.* 1940), laatste alinea: „We have been able to corroborate the findings of these authors, and feel, as PATERSON, WARTMAN and WINTERITZ and his coworkers have maintained, that in many instances hemorrhage may act as the precipitating cause of coronary thrombosis”, en op bl. 664: „Intramural hemorrhage is not the result of thrombosis, but is rather its cause”.

WRIGHT e.a. (1954) vermeldden in hun studie (bl. 432) juist een vermindering van het aantal dezer intima-bloedingen, nl. 6 pct tegen 9 pct bij de controlegevallen.

De proeven van WESSLER vindt de schrijver in overeenstemming met de klinische waarneming dat trombose kan ontstaan bij een protrombine-activiteit onder de 15 pct.

GUSSENHOVEN moet zich echter goed realiseren dat een kunstmatig verwekte hypercoagulabiliteit geenszins iets bewijst over een thrombus-vorming in het menselijk lichaam. Hij had echter deze verwijzing ook in extenso moeten noemen, te meer daar er wel enige problematiek in schuil gaat. WESSLER kon nl. door voorafgaande heparinisering de trombosevorming wél voorkomen. Wanneer men overigens met de afklemming te lang wachtte na de serum-inspuiting, ontstond er merkwaardigerwijs geen thrombusmassa. O'BRIEN veronderstelde dan ook dat hier een serum-factor aanwezig was, die door heparine werd geneutraliseerd. Dat het antistollingseffect dat met anticoagulantia verkregen wordt blijkbaar niet antitrombotisch behoeft te zijn, kan volkomen worden onderstreept. Ook de memorering, dat wij nog steeds naar een ideale controlemethode zoeken, is nuttig.

GUSSENHOVEN noemt in dit verband ook als nadeel op, dat de P. en P.-test veranderingen in factor V niet aangeeft. Dit is volkomen juist, maar dat is geen nadeel voor de controle van anticoagulantia. Indirect werkende anticoagulantia hebben een anti-vitamine-K-werking. Dit betekent dus dat ze invloed hebben op de factoren II, VII, IX en X. De P. en P.-test is voor deze factoren, IX uitgezonderd, gevoelig; ze is daarvoor ontworpen, en niet voor bepaling van factor V!

Even later schrijft GUSSENHOVEN echter, dat er een duidelijk verschil is tussen *fibrinolytische* eigenschappen van het veneuze en het arteriële bloed. Een verband met de rationaliteit van de therapie met anticoagulantia zie ik hier ook niet in.

In aansluiting hierop refereert hij naar de verschillen in protrombine-activiteit. Deze opmerking zou de indruk kunnen wekken als zou men bij de mens met de protrombine-activiteit kunnen aantonen dat er een verschil bestaat in fibronolyse van arterieel bloed en veneus bloed. De vermelding van de gevaren der anticoagulantia is altijd nuttig, doch ook hier is de schrijver niet geheel objectief en geeft hij een gechargeerd beeld. De volgende aanhalingen zouden nuttig kunnen zijn en de balans meer in evenwicht brengen:

BJERKELUND (1957) zag 4 dodelijke bloedingen tijdens toediening van anticoagulantia, maar 5 noodlottige bloedingen in de controleserie (1 dodelijk, 4 totaal invalide). Eén ernstige bloeding kwam voor op 13 behandelingsjaren per patiënt.

WAALER (1957): Eén ernstige bloeding op 20 behandelingsjaren per patiënt.

NICHOL (1954): Eén ernstige bloeding op 7,1 jaar per patiënt, 8 dodelijke bloedingen tijdens 3000 behandelingsjaren.

WRIGHT (1954): 0,7 pct ernstige bloeding. Alle bloedingen, zowel microscopisch als macroscopisch, kwamen nog geen tweemaal zoveel voor bij de behandelde patiënten in vergelijking tot de controleserie.

KOLLER (1959) zag geen dodelijke bloedingen. Voor alle bloedingen geeft hij een getal van 20 pct.

MANCHESTER (1957): Geen dodelijke bloedingen. Totaal aantal 3 pct.

Haemopericardium komt zeker vaker voor tijdens behandeling met anticoagulantia, doch in het overgrote deel der gevallen is er dan overdosering; dit is dus vaker een kunstfout dan een direct nadelig gevolg. Dit is dan ook door een literatuurstudie van ons overduidelijk komen vast te staan (men zie o.a. GOLDSTEIN 1951).

De aanhaling: PICK zag tijdens antistollings-therapie het electrocardiografisch patroon van acute infarctering minder snel verbeteren, zelfs eer recidiveren, enz. moet op een vergissing berusten. PICK (*Circulation* 1960, 21, 1202) zei nl. het volgende:

„As an electrocardiographer I am impressed by the fact that in recent years, roughly coincident with the introduction of anticoagulants, as a routine procedure in acute myocardial infarction, the typical textbook evolution of the electrocardiogram has become rarer, and a protracted course, with long persistence and recurrence of injury effects has become quite common, I am also impressed by the failure of anticoagulants in many cases to prevent the progression of localized ischemic T inversions to signs of extensive transmural infarction. The pathologic substrate of these electrocardiographic phenomena is unknown”. Zoals de aanhaling geschiedt, vormt ze een vertrokken beeld. Vermeldenswaardig is in dit verband wel, dat BJERKELUND (1957) een blijvende normalisatie zag van het elektrocardiogram bij 28 patiënten in de behandelde groep tegen 17 in de onbehandelde groep. Bovendien zag hij minder aritmieën in de behandelde groep.

De verwijzing naar WIEBENGA is ook niet geheel juist. WIEBENGA vermeldt twee hersen-ventrikelbloedingen tijdens behandeling met anticoagulantia, maar vermeldde erbij, dat deze patiënten een ernstige hypertensie hadden en hij voegde er dan ook de waarschuwing bij, patiënten met een arteriële druk hoger dan 200-120 mm Hg geen anticoagulantia te geven.

Over de vraag of men wel voldoende rekening houdt met de anamnese betreffende nier-, leverziekte, hemorragische diathese, carcinoom, kan Dr. GUSSENHOVEN gerust zijn. Deze vragen worden in Nederland meestal ter beantwoording aan de huisarts voorgelegd.

De „onverklaarde bloedingen” kunnen door vele factoren worden veroorzaakt, o.a. factor IX en X; men zie hiervoor dit *Tijdschrift* (KETTENBORG, LOELIGER, DE VRIES, enz.).

Concluderend kan ik het dus op zijn zachtst gezegd niet eens zijn met het „nog nimmer ondubbelzinning waar gemaakte” nut van anticoagulantia. Wanneer men de zuivere indicatie vooropstelt en hiermede de hierboven genoemde literatuur bestudeert, kan men onmogelijk de conclusie van GUSSENHOVEN handhaven.

Het is ten enenmale onjuist, een nuttige therapie die voor het grootste deel profylactisch gezien moet worden, in discredit te brengen door vermelding van onvoldoende gegevens. Wil men heden ten dage overzichtelijk de voor- en tegenstanders tegen elkaar afwegen, dan moet men bijzonder veel literatuur doorwerken en refereren, ook van Nederlandse onderzoekers (n.b.: INGRAM (1961) vermeldde 252 referaten), anders wordt de verwarring omtrent het nut der anticoagulantia slechts vergroot.

Volledig eens ben ik het met de uitspraak van GUSSENHOVEN dat wij nog veel meer vergelijkend en statistisch materiaal moeten vergaren, ook in Nederland!

Literatuur: BJERKELUND, CH. J. (1957) *Acta med. scand.*, **158**, Suppl. 330. — BORCHGREVINK, C. F. (1960) *Acta med. scand.*, **168**, Suppl. 359. — BRUMMER, P. (1961) *Amer. Heart J.* **62**, 478. — CRAWFORD, T. (1961) *Lancet* I, 181. — GOLDSTEIN, R. (1951) *J. Amer. med. Ass.* **146**, 616. — GUSSENHOVEN, G. A. (1960) *Ned. T. Geneesk.* **105**, 2260. — INGRAM, G. I. C. (1961) *Pharmacolog. Rev.* **13**, 279. — KETTENBORG, H. K. (1956) *Bloedstolling en trombose dreiging*. Proefschrift Amsterdam. — KEYES, J. W. (1956) *Circulation* **14**, 254. — KOLLER, F. (1959) *Z. Präv. Med.* **12**, 4, 446. — LIEBERMAN, J. S. en I. S. WRIGHT (1960) *Cardiovasc. Dis.* **3**, 43. — LOPES CARDOZO, E. (1959) *Folia med. neerl.* **2**, 15. — MANCHESTER, B. (1957) *Ann. intern. Med.* **47**, 1202; (1957) *A. M. A. Arch. intern. Med.* **100**, 959. — OWREN, P. A. (1953) *Acta med. scand.* Suppl. 287, 46; (1954) *Schweiz. med. Wschr.* **84**, 822; (1955) *Nord. Med.* **54**, 1733; (1958) *Proceedings of the 7th Internat.*

Congress of the Internat. Soc. of Hematology, Rome, Sept. 7-13 A III, bl. 760. — PUNT, K. (1959) *Folia med. neerl.* **2**, 215. — RICHARDS, R. L. (1960) *Thrombosis and anticoagulant therapy*, bl. 55. D. C. Thomson & Co. — SUZMAN, M. M. e.a. (1955) *Circulation* **12**, 338. — WAALER, B. A. (1957) *Acta med. scand.* **157**, 289. — WRIGHT, I. S., CH. D. MARPLE en D. F. BECK (1954) *Myocardial infarction*. Grune & Stratton.

Amsterdam, 18 december 1961

J. E. JAPIKSE

Uit niets blijkt, dat in mijn bespreking van het onderzoek van de B.M.R.C. de vroege sterfte in het resultaat is betrokken.

Ik spreek daarentegen over stollingwering ter voorkoming van reïnfarcering, over de ernst van het doorstane infarct, de observatieduur (gemiddeld 1½ jaar) wordt genoemd, en in de letterlijk aangehaalde conclusie is sprake van „the continuation of anticoagulant therapy for six months”. In de literatuuropgave wordt het artikel volledig genoemd, waar ook uit te lezen valt, dat wij met langdurende behandeling te maken hebben en niet met de initiële fase van het infarct.

De aangehaalde literatuur van vóór 1959 moet worden gezien in het licht van de hierover gegeven uitspraak van de B.M.R.C. Mogelijk geldt dit ook ten aanzien van de nadien verschenen gegevens, aangehaald om het nut van antistolling waar te maken, evenals voor de publikaties die de waarde hiervan betwijfelen, zelfs ontkennen; zie MALACH e.a. (1958), BLOMQUIST c.s. (1960), MACMILLAN e.a. (1960), BROWN e.a. (1961) en CONRAD e.a. (1961).

De leeftijdsverdeling werd door mij besproken in combinatie met de ongunstige factor diabetes, hetgeen JAPIKSE niet vermeldt. Hij gaat ook voorbij aan het ontbreken van belangrijke factoren, die elk voor zich, doch zeker te zamen, bepalend kunnen zijn voor de prognose, een inzicht dat ook door JORDAN e.a. (1958) naar voren is gebracht.

Zelfs de meest kritische lezer zal verder in het verslag van de B.M.R.C. geen klinische en elektrocardiografische gegevens aantreffen, ter ondersteuning van de uitspraak: „ascribed to recurrent infarction” en „death apparently followed infarction”. Ook uit de citaten van JAPIKSE valt te lezen, dat zulk onderzoek plaats vond bij de aanvang en gedurende de behandeling (om de drie maanden).

Het opmerkelijk grote aantal dodelijke reïnfarcen (46) op een totale sterfte bij 53 patiënten berust ongetwijfeld op deze onvolledige diagnostiek, aangezien er toch minder dan een vierde der overledenen werd geobserveerd.

Het is mij niet duidelijk, hoe de profylaxe van arteriële afwijkingen in het coronaria-systeem los te zien van die in andere gebieden, in het bijzonder in de hersenen en in de beenarteriën. Naar mijn weten is er geen essentieel verschil in het pathologisch substraat i.c. de atherosclerose, in genoemde gebieden.

De teleurstellende ervaringen met antistolling bij cerebrale afwijkingen, besproken op de internationale conferentie over „Vascular disease of the Brain” in Miami (1961) en de vraag naar een onderzoek over de waarde van antistolling bij perifere arteriële aandoeningen uit de Leidse kliniek (TERPSTRA 1960) kunnen ons niet anders dan kritisch doen staan tegenover het nut (en de gevaren) van anticoagulantia.

Inderdaad zag CRAWFORD op 48 recente occlusies 39 maal een thrombusmassa, een waarneming echter gedaan bij in totaal 75 gevallen. Hij zag verder stenose zonder occlusie; bij 49 patiënten werden zelfs multipele stenosen gezien, waarbij het lumen van het kransvat tot een vierde of minder

was vernauwd. Zowel bij de vormen met occlusie, als bij die waarbij alleen stenose(n) werd(en) gezien, werden vaak bloedingen in de zieke intima gevonden.

Waarom haalt JAPIKSE aan, dat op elke 100 infarctpatiënten ongeveer 20 door trombotische occlusie komen te overlijden? In mijn verslag is toch duidelijk sprake van herstelde infarctpatiënten!

Hij noemt de door mij aangehaalde gegevens van HORN en FINKELSTEYN onjuist. Uit de geplaatste citaten is echter zonder moeite te lezen, dat de bloeding in de vaatwand de primaire gebeurtenis is. In hun samenvatting zeggen zij dan ook dat „coronary occlusion may be produced either by intramural haemorrhage (62,5 pct) or by the formation of a thrombus on a arteriosclerotic plaque (37,5 pct)”.

Ook FEIL (1958) wijst op myocardinfarct door lumenvernauwing als gevolg van subintimale bloeding. WEINBERG (1959) zegt, dat „intimal hemorrhages are very closely associated with the acute occlusions of the lumen”.

De kritiek op mijn weergave van de proef van WESSLER is niet te handhaven, temeer daar JAPIKSE het resultaat wel onderstreept: het antistollingseffect, dat met anticoagulantia verkregen wordt, behoeft niet beslist antitrombotisch te zijn. De werking van heparine hierbij doet niet ter zake, aangezien het over orale anticoagulantia gaat. De opmerking over de tijdsfactor is ook slecht gekozen; deze invloed is niet van principiële betekenis.

Ik ben erkentelijk voor de volledige weergave van het citaat van PICK, waaruit toch zonder moeite kan worden gelezen, dat de door mij gekozen woorden overeenstemmen met de feitelijke inhoud.

De vermelding, dat intimabloedingen door toepassing van anticoagulantia juist zouden verminderen, wijst op een wel zeer vreemd optimisme. Waarom zou de o.a. door kalk en botvorming ernstig veranderde structuur van de arteriële vaatwand minder kans lopen op bloeding, terwijl juist JORDAN (1961) bloedingen beschrijft door antistolling in een provocerende substraatfactor?

JAPIKSE misvormt mijn vraagstelling over de identiteit van het trombose-mechanisme in arterieel en veneus bloed, de beantwoording van het gestelde probleem blijft echter achterwege.

Hij noemt verder een aantal schrijvers, die weinig nadelige gevolgen van antistolling hebben gezien. Daarentegen zien HILDEN e.a. (1961) 10 maal zoveel bloedingen, SIEVERS e.a. (1961) 2 maal zo vaak myocardruptuur, in resp. Kopenhagen en Malmö, in landen dus, waar de kwaliteit van de controle op hoog peil wordt geacht.

JAPIKSE is er tegen gekant de verwarring omtrent het nut der anticoagulantia te vergroten, misschien omdat hij, naar hij aangeeft, volkomen overtuigd is van de grote voordelen. Waarom dan toch veel meer vergelijkend en statistisch materiaal te vergaren, ook in Nederland, is mij niet duidelijk.

In een redactioneel artikel (PRAKKEN 1961) werd kortelings betoogd, „hoe ondanks vele publikaties, die overeenstemmende goede resultaten bevatten, twijfel kan bestaan over de waarde van een therapie. Ondanks het ontbreken van een hechte basis aanvaardt men dikwijls een geneeswijze, omdat deze herhaaldelijk wordt aanbevolen, waardoor men is geneigd de onderlinge bevestiging zwaar te laten wegen. Het is duidelijk dat een zwak argument niet een bewijs wordt als het maar vaak wordt herhaald; en als dan nog de eigen ervaring, hoewel ook niet voldoende voor een gefundeerd oordeel, met het gelezene strookt, gaat men licht menen op stevige bodem te staan”.

Het rustige oordeel van professor JORDAN (1958) is voor

mij daarom aantrekkelijker; hij wijst op de moeilijkheden ter vaststelling van het nut van anticoagulantia bij coronaria-afwijkingen. Hij geeft daarbij een plan aan, dat als gezamenlijk uitgangspunt zou kunnen dienen.

In 1959 meldt hij „dat men zowel van de korte behandeling, de verse gevallen, maar vooral ook van de lang voortgezette behandeling ongetwijfeld gunstige resultaten te verwachten heeft”.

Dit was zonder twijfel een hoopvol geluid, echter zijn er nu, bijna drie jaar later, nog geen exacte resultaten gepubliceerd.

Voor nu men in Kopenhagen, na de publikatie van HILDEN e.a. (1961) in 13 van de 21 afdelingen voor interne geneeskunde de toepassing van anticoagulantia in de acute fase van het myocardinfarct heeft verlaten, is publikatie van de hier te lande volgens JORDAN verkregen gegevens dringend gewenst.

Literatuur: BLOMQUIST, G., J. SIEVERS en G. BJORCK (1960) Studies on myocardial infarction in Malmö, 1935-1954. V. Recurrent infarction. Incidence and immediate mortality. *Acta med. scand.* **167**, 331. — BROWN, K. W. G., R. L. MACMILLAN en E. J. G. NOBLE (1961) Current status of anticoagulant therapy after myocardial infarction. *Circulation* **24**, 895. — CONRAD, L. L., G. L. HONINCK, C. W. WIGGENS, en J. D. KYRIACOPOULUS (1961) The double-blind study of the effectiveness of longterm anticoagulant therapy in myocardial infarction. *Circulation* **24**, 908. — FEIL, H. (1958) The problems of acute coronary attacks without classic electrocardiographic signs of acute myocardial infarction. *Progr. cardiovas. Dis.* **1**, 165. — HEPERN, M. (1959) Report of the panel on pathology in *Work and the heart*, bl. 300. New York. — HILDEN, T., K. IVERSEN, F. RAASCHOU en M. SCHWARTZ (1961) Anticoagulants in acute myocardial infarction. *Lancet* II, 327, 1456. — JORDAN, F. L. J. (1961) Bloeding door stollingerende middelen als diagnostisch hulpmiddel. *Ned. T. Geneesk.* **105**, 2317. — JORDAN, F. L. J. en K. PUNT (1958) The problem of interpretation of results obtained by longterm anticoagulant treatment in myocardial infarction. *Acta med. scand.* **162**, 137. — MACMILLAN, R. L., K. BROWN en D. L. WATT (1960) Longterm anticoagulant therapy after myocardial infarction. *Canad. med. Ass. J.* **83**, 567. — MALACH, M. en B. A. ROSENBERG (1958) Acute myocardial infarction in a city-hospital. *Amer. J. Card.* **1**, 682. — PRAKKEN, J. R. (1961) Het moeilijke oordeel over de waarde van een therapie. *Ned. T. Geneesk.* **105**, 971. — TERPSTRA, J. L. (1960) *De chirurgische reconstructie-therapie bij arterieel oblitererend vaatlijden*. Proefschrift Leiden.— *Vascular diseases of the brain* (1961) *Neurology (Minneap.)* **11**, april, deel 2.

Breda, 27 januari 1962

G. A. GUSSENHOVEN

BERICHTEN BUITENLAND

Wereldberichten

Noden der volken. — De *World medical Journal*, het orgaan van de World medical Association geeft in het novembernummer een reeks van artikelen, gewijd aan zorgen die de volken der aarde drukken. Over de groei der nationale gemeenschappen vindt men rapporten uit Japan, de Duitse bondsrepubliek, Australië en Pakistan, over het verschijnsel van veroudering uit de Verenigde Staten, Canada en de Philippijnen, over ondervoeding uit India en Ghana. Een bijdrage van de secretaris-penningmeester van onze Maatschappij, G. DEKKER betreft de revalidatie in Nederland. De schrijver prijst ons land gelukkig met de