

dreigend hartinfarct (of verwierp hij deze diagnose dan?), bij arteriosclerosis obliterans of in het algemeen bij arterieel vaatlijden. Ik kan me evenmin voorstellen dat hij ernstig twijfelt aan de gunstige rapporten van LOELIGER c.s. en MEUWISSEN c.s., die hijzelf aanhaalt. Gemeenschappelijk is in deze rapporten in ieder geval het kenmerk, dat antistolbehandeling de kans op een al of niet dodelijk recidief-hartinfarct aanzienlijk vermindert.

Als deze feiten dan niet schijnen te kloppen met de theorie over emboliserende trombocytengregaten mag hij, onder de indruk van deze theorie, m.i. de klinische feiten niet afdoen met het bagatelliseren van de successen van de antistolbehandeling, noch de aanhangers van de theorie dat antistolling het atheromateuze proces *als zodanig* gunstig beïnvloedt, voorstellen als leden van een sekte die vage hoop heeft dat misschien zelfs de atherosclerose in de coronairvaten onder invloed van antistoltherapie wordt geremd. Het kan nauwelijks zuiniger worden uitgedrukt. Vooral dat „zelfs” impliceert een zodanig (voor)oordeel, dat er voor een tegenspreker weinig eer lijkt te behalen. En toch zijn er niet zoveel kronkels nodig om alles met elkaar in overeenstemming te brengen. Er is genoeg literatuur bekend, die wijst op het innige verband tussen de lipiden in het bloed, de bloedstolling en het atheromateuze vaatproces. Het is zeer wel denkbaar dat de atheromateuze laesie inderdaad begint met een fibrineuze verdikking van de intima (DUGUID 1949) en het is zeker, dat bepaalde lipiden invloed hebben op stolling. In 1961 droeg ik voor deze theorie wat materiaal aan.

De theorie over de trombocytengregaten begint met aan te nemen dat de vaatlaesie deze aggregatie kan inleiden. Maar het *ontstaan* van die laesie zou door krachtige antistolling kunnen worden geremd of worden voorkomen! En dan wordt alles toch sluitend.

Dat in Nederland op grote schaal blijkbaar niet hetzelfde resultaat wordt bereikt als in de groepen van LOELIGER c.s. en MEUWISSEN c.s. zou kunnen worden herleid tot het feit dat de gemiddelde kwaliteit van het antistollen in geen enkele verhouding staat tot de kwantiteit. Maar dat is een kwestie van tot het inzicht komen dat antistollen een vak apart is en geen tussendoor-activiteit. In het computerprogramma dat nu al meer dan 3 jaar in het ziekenhuis De Weezenlanden de dosering én het betrouwbare controleinterval bepaalt (rapport 1974), komen niet minder dan 53 factoren aan bod. Voor doseren-met-de-hand zijn deze factoren niet meer integraal te overzien. Daarom bereikt men met-de-hand ook niet meer dan dat gemiddeld slechts 38% van de patiënten op het gewenste niveau ligt. De computer daarentegen overschreed zojuist al de 86%.

Overigens is het niet bereiken van de gunstige resultaten van LOELIGER c.s. en MEUWISSEN c.s. nog geenszins bewezen. Er wordt in het algemeen uit de kliniek zeer veel *niet* gepubliceerd maar wel als gunstige ervaring verwerkt, omdat een publikatie kritische eisen stelt en klinici te weinig tijd hebben om hieraan te voldoen. In de praktijk wordt een patiënt nu eenmaal niet als een proefpersoon behandeld en dus worden er vaak onvoldoende aantekeningen gemaakt. Daardoor is dat patiëntenmateriaal waardeloos voor publikatie. Anderzijds is ook de zorg waarschijnlijk minder dan voor proefpersonen. Een en ander betekent dat een clinicus in een debat altijd het onderspit zal delven tegen wetenschappelijke kritiek. Prof. VREEKEN is bovendien nog tegen klinisch verweer gepantserd door een reeks motto's. Toch behoeven klinische indrukken niet onjuist te zijn. Toen enige jaren geleden in 2 maanden 3 patiënten van onze thrombose-dienst aan een acuut recidief-hartinfarct overleden (dat werd

althans aangenomen; alweer zoets!) nadat zij een jarenlange behandeling met antistolmiddelen plotseling moesten onderbreken wegens resp. een hematurie t.g.v. een niersteen en 2 wegens voorbereiding op een prostatectomie, kon ik nooit bewijzen dat het stoppen van het antistolmiddel verantwoordelijk was. Het kon volkomen toeval zijn geweest. Er sterven op dezelfde wijze immers patiënten die wél goed geantistold zijn. En toch versterkt zoets soortgelijke indrukken. Als Lord KELVIN van het motto als *clanicus* zo'n aforisme zou hebben doen ontstaan, zou hij mateloos arrogant zijn geweest.

Naar mijn mening zou het veiliger zijn, indien eerst eens werd afgewacht of beter antistollen het landelijke resultaat op het niveau kan brengen van de groepen van LOELIGER c.s. en MEUWISSEN c.s. Zolang bovendien nog geenszins is bewezen dat de onderlinge beïnvloeding van lipiden, stolling en vaatlaesie op fantasie berust, kan de theorie nog altijd de gemelde gunstige klinische resultaten verklaren én ook de nieuwe inzichten over het ontstaan van het hartinfarct. Natuurlijk: wáár dat *mogelijk* is, moeten objectieve getallen spreken, maar dat kan lang niet altijd (soms om ethische redenen) en vaak ook niet als het om ziekten gaat waarbij de patiënten gedurende vele jaren moeten worden gevolgd.

Het lijkt me nuttig dat Prof. VREEKEN zich, zoals op een voordracht in mei 1972, blijft afvragen of wij met zijn allen een Doornroosje zijn. Misschien wordt hij eens de Prins en zijn we hem veel dank verschuldigd. Maar nu valt er m.i. nog niets te kussen.

*Literatuur:* DUGUID, J. B. (1949) Pathogenesis of atherosclerosis. *Lancet* 257, 925. — VISSER, J. (1961) Een beschouwing over de pathogenese van atherosclerose in verband met de clearing factor en de bloedstolling. *Fol. med. neerl.* 4, 33; (1974) 2½ Jaar geautomatiseerde thrombose-dienst. *Med. Contact* 29, 750. — VREEKEN, J. (1966) Coumarine na het hartinfarct: hoe lang? *Ned. T. Geneesk.* 118, 1966.

Zwolle, januari 1975

J. VISSER

Hoewel het weinig aanlokkelijk is om de discussie over de langdurige behandeling met anticoagulantia na het hartinfarct te heropenen, vind ik een reactie op het artikel van Prof. VREEKEN (1974) noodzakelijk, o.a. omdat een niet reageren uitgelegd zou kunnen worden als een instemmen met zijn in dit artikel naar voren gebrachte inzichten en zijn „pragmatisch standpunt”.

Prof. VREEKEN stelt: „De laatste jaren zijn de gedachten over wat zich precies afspeelt in het zieke coronairvat op het moment van of direct voorafgaand aan het acute hartinfarct gedifferentieerder geworden.” Hij doelt hierbij op de mogelijke betekenis van de trombocyten bij het ontstaan van hartinfarcten en acute hartdood. Nu zijn deze inzichten helemaal niet zo recent. De in het artikel van VREEKEN en ook in het artikel van KOSTER (1972) beschreven eigenschappen van de trombocyten waren in het begin van de jaren 60 reeds goed bekend (o.a. MEUWISSEN 1965). Deze inzichten waren voor mij een rechtstreekse aanleiding het Utrechtse onderzoek te starten (MEUWISSEN 1969). Ik verwachtte aan te zullen kunnen tonen, dat een behandeling met coumarinepreparaten langer dan 3 maanden na het hartinfarct geen verbetering van de prognose zou geven. Ook LOELIGER had ten opzichte van zijn Leids onderzoek deze zelfde verwachtingen. En hoewel ik het met Prof. VREEKEN eens ben, dat wij niet weten op welke wijze deze therapie werkt en wij de pathogenese der

ziekte niet goed kennen, was het resultaat in onze met coumarine behandelde groep statistisch zeer overtuigend gunstiger dan in de placebogroep ( $p$  kleiner dan 0,01).

Tegen onze zin in werden wij gedwongen ons onderzoek vervroegd en met een betrekkelijk klein aantal patiënten te staken. Na ampele discussies o.a. met de statisticus achtte onze werkgroep het op medisch-ethische gronden niet verantwoord het onderzoek voort te zetten.

Wat betreft de door Prof. VREEKEN geciteerde onderzoeken van ROBERTS en BUJA (1972) en ERHARDT e.a. (1973) moge ik verwijzen naar een kritische bespreking van deze en een aantal andere onderzoeken door IRVING CHAPMAN in een editorial in de *American Heart Journal* (1974). CHAPMAN laat weinig of niets over van de conclusies van de onderzoeken, die zouden aantonen dat de thrombus in het coronairvat eerder een gevolg is van het hartinfarct dan de oorzaak. Dit o.a. op grond van de erosie van de intima onder de thrombus en de lokalisatie van de thrombus ten opzichte van het infarct.

De opmerking van Prof. VREEKEN naar aanleiding van het onderzoek van ERHARDT e.a. (1973): „Bij veneuze trombose lukt het nooit radioactief fibrinogeen ná het ontstaan van de klinische trombose in de thrombus te laten opnemen”, is een misvatting. Uit verschillende publikaties (o.a. BROWSE e.a. 1971) alsook uit eigen ervaring bij tientallen patiënten blijkt, dat ook in een klinische trombose minstens gedurende de eerste zeven dagen na het ontstaan radioactief gemerkt fibrogeen wordt geïncorporeerd.

Prof. VREEKEN signaleert tegenstrijdige resultaten in een enorme hoeveelheid literatuur. Hij noemt ook wel verklaringen die hiervoor worden aangevoerd. O.a. uit de kritische bespreking van GANN (1972), die ook door hem wordt geciteerd, blijkt, dat uit het enorme aantal gepubliceerde onderzoeken slechts een zeer beperkt aantal voldoet aan redelijk te stellen eisen wat betreft een dubbelblinde opzet, vergelijkbare controle-groep en voldoende mate van ontstolling. Slechts één onderzoek, de Utrechtse trial (MEUWISSEN e.a. 1969), kan de toets van de kritiek van GANN in deze opzichten doorstaan. Het Leids onderzoek (LOELIGER e.a. 1969) en de Veterans Administration Study (EBERT e.a. 1969) benaderen het ideaal zeer dicht. In elk van deze drie onderzoeken werd een gunstige invloed van de behandeling met anticoagulantia aangetoond. De tegenstrijdige resultaten van de overige onderzoeken vloeien voort uit hun opzet en (of) onvoldoende behandeling en zijn voor het probleem daardoor weinig relevant.

Met de opmerking van Prof. VREEKEN over de vergelijkbaarheid van therapie en controle-groepen: „Misschien zijn er andere, veel relevantere maatstaven voor vergelijkbaarheid der groepen”, ben ik het gedeeltelijk eens. In het licht van onze huidige kennis zou bijvoorbeeld vergelijkbaarheid wat betreft de afwijkingen op het coronairangiogram verlangd kunnen worden. Anderzijds is het niet zo aannemelijk dat, indien de patiënten in beide groepen in tal van relevante opzichten vergelijkbaar zijn, selectie van patiënten zou hebben plaatsgevonden ten gunste van de therapie-groep, ten opzichte van een eigenschap die men niet kent.

Inherent aan een behandeling met anticoagulantia is een verhoogd risico voor bloedingen. Veel hangt hierbij af van de zorgvuldigheid en kennis waarmee gecontroleerd en gedoseerd wordt. Prof. VREEKEN citeert uit het onderzoek van DEN OTTOLANDER (1972) wel de twintig ernstige bloedingen in 4 jaar tijd, maar niet het gegeven van één bloeding per 25 behandelingsjaren bij centraal geleide trombosediensten. DEN OTTOLANDER wijst in deze publikatie bovendien uit-

drukkelijk op de minder gewenste toestand in Rotterdam, waar toen nog door huisartsen werd gedoseerd. Zoals bekend is o.a. door het werk van de Federatie van trombose-diensten thans voor vrijwel de gehele Nederlandse bevolking een adequate behandeling- en controlemogelijkheid verzekerd.

Prof. VREEKEN acht het gewenst dat patiënten na een hartinfarct gedurende 2 jaar met coumarine worden behandeld. Ik concludeer daaruit dat hij aanneemt dat de patiënten gedurende de eerste 2 jaar een gunstige invloed van deze behandeling ondervinden. Geenszins maakt hij mij duidelijk wat er ná 2 jaar verandert in het coronairvat van de patiënt en (of) in de eigenschappen van zijn trombocyten, waardoor deze behandeling dán plotseling geen gunstige invloed meer zou hebben. Ik vind het door hem aanbevolen pragmatische standpunt dan ook weinig invoelbaar en in het licht van zijn artikel inconsequent. Om misverstanden te vermijden moge ik er aan toevoegen, dat het geenszins mijn standpunt is dat alle patiënten na een hartinfarct levenslang met coumarinepreparaten behandeld dienen te worden. Bij vrijwel iedere patiënt ontstaat na kortere of langere tijd een situatie, waarin de potentiële voordelen van een behandeling met anticoagulantia niet meer opwegen tegen de geleidelijk toenemende risico's van deze behandeling o.a. door progressieve arteriosclerose, hypertensie, lever- en nierinsufficiëntie etc. Bovendien nemen de praktische bezwaren van de behandeling bij het ouder worden vaak toe.

Als vele andere behandelingen zal ook deze behandeling daarom strikt moeten worden geïndividueerd. Bij een enkele patiënt zal men de behandeling reeds na enige maanden dienen te staken, bij anderen pas na vele jaren.

*Literatuur:* BROWSE, N. L., W. F. CLAPMAN, D. A. CROFT, D. J. JONES, LEA M. THOMAS en OLWEN J. WILLIAMS (1971) Diagnosis of established deep vein thrombosis with the  $^{125}\text{J}$  fibrinogen uptake test. *Brit. med. J. II*, 325. — CHAPMAN, I. (1974) The cause — effect relationship between recent coronary artery occlusion and acute myocardial infarction. *Amer. Heart J.* 87, 267. — ERHARDT, L. R., T. LUNDMANS en H. MELLSTEDT (1973) Incorporation of  $^{125}\text{J}$  fibrinogen into coronary arterial thrombi in acute myocardial infarction. *Lancet I*, 387. — EBERT, R. VAN, C. W. BORDEN, H. R. HIPPEL, D. HOLZMAN, A. F. LYON en H. SCHNAPER (1969) Long term anticoagulant therapy after myocardial infarction. Final report of the Veterans Administration cooperative study. *J. Amer. med. Ass.* 207, 2263. — GAN TJONG BING (1972) *Over de langdurige antistolling bij hartinfarcten*. Voordracht ter gelegenheid van de opening van het nieuwe gebouw van de „Amsterdamse Trombosedienst”. — KOSTER, M. (1972) Myocardinfarct, trombose en trombocyten. *Ned. T. Geneesk.* 116, 1457. — LOELIGER, E. A., A. HENSEN, F. KROES, L. VAN DIJK, M. FEKKES, H. DE JONGE en H. C. HEMKER (1967) A double blind trial of long-term anticoagulant treatment after myocardial infarction. *Acta med. scand.* 182, 549. — MEUWISSEN, O. J. A. TH., (1965) in: C. A. VAN HEES en E. MANDEMA, *Thromboembolische processen in spoedeisende gevallen in de interne kliniek*, bl. 191. 3e druk. Agon Elsevier. — MEUWISSEN, O. J. A. TH., A. C. VERVOORN, O. COHEN, F. L. J. JORDAN en F. A. NELEMANS (1969) Double blind trial of long-term anticoagulant treatment after myocardial infarction. *Acta med. scand.* 186, 361. — OTTOLANDER, G. J. H. DEN (1972) Antistollingsbehandeling en coronaria-aandoeningen. *Ned. T. Geneesk.* 116, 1750. — ROBERTS, W. C. en L. M. BUJA (1972) The frequency and significance of coronary arterial thrombi and after observations in fatal acute myocardial