

infarction. *Amer. J. Med.* 52, 425. — VREEKEN, J. (1974) Coumarine na het hartinfarct: hoe lang? *Ned. T. Geneesk.* 118, 1966.

Utrecht, januari 1975

O. J. A. TH. MEUWISSEN

Naar aanleiding van het Commentaar van collega VREEKEN (1974) zou ik gaarne het volgende willen opmerken:

Mijn standpunt in het dilemma van de behandeling met anticoagulantia bij coronaire hartziekten is sinds 1970, het jaar waarin ik in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* een *caput selectum* over dit vraagstuk heb geschreven, niet veranderd. De geïnteresseerde lezer moge ik hiernaar verwijzen. Dit geeft mij gelegenheid om een destijds ingesloten fout te corrigeren: de in ons dubbelblind onderzoek opgenomen patiënten waren bij het begin van de „trial” niet 2 maar 1 jaar of langer onder behandeling met orale anticoagulantia (LOELIGER e.a. 1967). Dit neemt niet weg dat de kwintessens van ons onderzoek is geweest, dat bij patiënten met een gemiddelde behandelingsduur van meer dan 2 jaar bij het begin van de „trial” voortgezette antistollingsbehandeling nog steeds effectief bleek te zijn t.a.v. de recidiefinfarcten en wel onafhankelijk van de duur van behandeling voor begin van onderzoek. T.a.v. de mortaliteit was er een trend tot verschil, dat zeer duidelijk wordt als men de getallen verkregen bij het hartinfarct te zamen beschouwt met de resultaten verkregen bij een parallel onderzoek dat door collega HAMMING c.s. (1965) destijds onder dezelfde omstandigheden is uitgevoerd bij trombosedienstpatiënten die aan perifere atherotrombose leden: 10 sterfgevallen in de gezamenlijke groepen die met coumarine behandeld zijn tegenover 19 in de met placebo behandelde groepen.

Literatuur: HAMMING, J. J., A. HENSEN en E. A. LOELIGER (1965) The value of long-term coumarin treatment in peripheral sclerosis (clinical trial). *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* 21, 405. — LOELIGER, E. A. (1970) Het dilemma van de behandeling met anticoagulantia bij coronaire hartziekten. *Ned. T. Geneesk.* 114, 810. — LOELIGER, E. A., A. HENSEN, F. KROES, L. M. 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. — VREEKEN, J. (1974) Coumarine na het hartinfarct: hoe lang? *Ned. T. Geneesk.* 118, 1966.

Leiden, januari 1975

E. A. LOELIGER

Naar aanleiding van het Commentaar van collega VREEKEN (1974) zou ik gaarne het volgende willen opmerken:

Dit Commentaar is op 3 punten aanvechtbaar:

1. Een belangrijke groep patholoog-anatomen blijft van mening dat het hartinfarct een gevolg is van trombose in het voedende vat. Ook de vernauwing van coronairvaten (zo goed zichtbaar op vaatfoto's) is het gevolg van trombotische processen (DUGUID 1946; MORGAN 1956).

2. Volgens deskundigen op het gebied van de stolling ontstaat in een vroeg stadium van trombocytenaggregatie bijna altijd trombine. Dit proces wordt door anticoagulantia beïnvloed. Door Prof. VREEKEN is onvoldoende weerlegd dat het trombotische proces veelal op een laesie van de intima begint en niet alleen of in de eerste plaats als een aggregatie van trombocyten.

3. Tot dusver zijn er geen publikaties verschenen die even betrouwbaar zijn als de mededelingen van MEUWISSEN en die van LOELIGER over het gunstige effect van anticoagulantia in de kliniek.

Literatuur: Coronary thrombosis in myocardial infarction (1974) *Amer. J. Cardiol.* 34, 823. — DUGUID, J. B. (1946) Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary arteriosclerosis. *J. Path. Bact.* 58, 207. — Editorial (1974) *Amer. Heart J.* 87, 267. — MORGAN, A. D. (1956) *The pathogenesis of coronary occlusion.* Blackwell, Oxford. — VREEKEN, J. (1974) Coumarine na het hartinfarct: hoe lang? *Ned. T. Geneesk.* 118, 1966.

Zeist, januari 1975

W. DEN BOER

Toen ik op verzoek van de redactie van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* mijn commentaar over de langdurige behandeling met coumarine na het hartinfarct schreef waren mij uiteraard de standpunten van Prof. LOELIGER, Dr. MEUWISSEN en Dr. ROOS in woord en geschrift bekend. Boeiend is steeds weer dat men, uitgaande van dezelfde gegevens toch tot zo uiteénlopende adviezen kan komen. Ik zou hun en de collegae VISSER en DEN BOER het volgende willen antwoorden.

Bij mijn advies hebben de volgende overwegingen een rol gespeeld:

(1) de kliniek van het dreigend hartinfarct; (2) de kliniek van de veneuze trombose; (3) de verdere ontwikkeling van de kennis van bloedplaatjesfunctie; (4) verdere kennis over de werking van coumarine; (5) verdere kennis van de factoren die de prognose van de hartinfarctpatiënt bepalen; (6) het feit dat in onze kliniek meer dan eens patiënten met bloedingen door coumarine worden opgenomen en de mogelijkheid dat deze patiënten een speciale groep vormen.

Ad 1. Nu wij patiënten met angineuze pijnen steeds vroeger in de kliniek zien (door gewijzigde therapeutische inzichten) en nu er steeds frequenter cardiogrammen gemaakt worden gedurende pijnepisodes, blijkt pas goed hoe vaak men het zg. dreigende hartinfarct, dan wel ernstige ischemie, kan zien: uitgesproken afwijkingen op het cardiogram gedurende de pijn, die vaak weer geheel en al (zonder coumarine overigens) terug kunnen gaan en zich een aantal keren kunnen herhalen, en die al dan niet gevolgd kunnen worden door een definitief infarct. De afwijkingen zijn vaak zo passagère dat een coronairtrombose niet mogelijk lijkt.

Ad 2. Bij de veneuze trombose ziet men een dergelijk „op en neer gaan” nooit, integendeel, een trombosebeen is een trombosebeen, een goed gemaakt flebogram toont bij een „trombosebeen” altijd een afsluiting aan. Hetzelfde geldt zeker niet voor een coronairangiogram bij een hartinfarct.

Ad 3. De enorme vermeerdering in de laatste jaren van de kennis van de bloedplaatjesfunctie, waarbij begrippen als reversibele en irreversibele aggregatie zijn ingevoerd, maken het bijzonder waarschijnlijk dat dergelijke processen een rol spelen bij de kliniek van de arteriële afsluiting (vooral dus bij dreigend hartinfarct, amaurosis fugax en „transient ischaemic attack”).

Ad 4. Coumarine werkt inderdaad op de snelheid van trombinevorming maar het schakelt de trombinevorming in het geheel niet uit en het heeft geen duidelijke werking op bloedplaatjes. Het beste ziet men dat uit het feit dat men onder coumarine kan opereren, en dat er dan voldoende bloedplaatjesfunctie en fibrinevorming zijn voor een nor-

male hemostase van capillairen en kleinere vaten en voor een normale wondgenezing. Het feit dat men fibrine of bloedplaatjes vindt bij atheromateuze laesies wil dan ook geenszins zeggen dat dit fenomeen wordt geremd door coumarine. Fibrinevorming en bloedplaatjes spelen ook een grote rol bij ontstekingen en coumarine wordt toch ook niet aanbevolen als een anti-phlogisticum? Het feit dat men ergens in het weefsel fibrine ziet liggen of geklonterde bloedplaatjes (nierpathologie) wil in het geheel niet zeggen dat coumarine dit kan voorkomen.

Overigens tellen ROKITANSKY en VIRCHOW (en dus ook DUGUID) nog steeds mee in de verklaringen voor atherosclerose, maar dat is wat anders.

Ad 5. De prognose van hartinfarctpatiënten wordt uiteraard door vele factoren bepaald. GORDON en medewerkers (1974) toonden in de „Framingham study” aan dat patiënten die na hun hartinfarct doorgingen met sigaretten roken twee keer zoveel nieuwe hartinfarcten doormaakten in een gegeven periode als patiënten die stopten na het infarct. Dat sigaretten roken belangrijk was wisten we, maar dat het zó belangrijk was, is — althans voor mij — nieuw. Werden er in de beide dubbelblinde groepen die dienden voor coumarine-onderzoek, inderdaad evenveel sigaretten groekt, zodat er maar in één opzicht verschil bestond, nl. het gebruik van coumarine? En zelfs al zou dat zo zijn geweest, waren de groepen dan geheel gelijk voor de mate van vermagering, de hoeveelheid lichamelijke activiteit, de gebruikte hoeveelheid meervoudig onverzadigde vetzuren en zout, de hoeveelheid „stress” die vanuit maatschappij en gezin tot hen kwam, de geneesmiddelen die ze gebruikten? Wie zal werkelijk zeggen dat groepen volledig vergelijkbaar zijn behalve op één punt: het coumarinegebruik? Is een dergelijke studie wel mogelijk? Ligt het niet erg voor de hand dat, als coumarine op dit gebied niet (of marginaal) werkt, de verschillende dubbelblinde „trials” over het nut van doorgaan met coumarine een verschillende uitslag gaven? En dat de aard van de winst in de verschillende positief uitvallende studies weer verschilde?

Ad 6. Bloedingen (soms dodelijke) worden bij bepaalde groepen oudere patiënten met multi-pele pathologie en multi-pele geneesmiddelen geregeld gezien. Misschien niet bij de inzenders die immers enthousiaste antistollers zijn. Als men een algemeen advies — doorgaan met antistolling — geeft, is het niet meer dan realistisch om bij het advies in te calcu-

leren dat het met dit soort zaken in de praktijk vaak niet zo optimaal gaat als men denkt of hoopt.

Dit alles overwegende ben ik niet onder de indruk van het effect van coumarine op de pathologie in de coronairarterie. Dat het een marginaal effect heeft, kan niet uitgesloten worden. Op den duur komen er echter heel vaak problemen. Vandaar dan ook maar mijn advies om in dit stadium van kennis deze behandelingswijze te reserveren voor een omschreven groep patiënten van wie de problemen niet zo groot zijn en met een tevoren omschreven duur om „doorsudderen” te voorkomen en om te voorkomen dat de patiënt er niet meer vanaf wil (want wie nog leeft, denkt vrijwel zonder uitzondering dat het aan de behandeling ligt). Daardoor kan voorkomen worden dat men geleidelijk in de problemen-groep terechtkomt. Een duidelijke „tijdslijn”, die met de patiënt tevoren is afgesproken, heeft dan een psychologisch voordeel. Dat dit twee jaar moet zijn, is uiteraard geen wetenschappelijk „hard” feit. Maar men kan beter een niet hard te verdedigen eindpunt hebben dan in het geheel geen eindpunt. Individualiseren is — met MEUWISSEN — natuurlijk mogelijk, maar soms kan men toch niet goed voorkomen dat een patiënt een „anti-griep”-middel neemt (de reclame kan zo verleidelijk zijn) of wat alcohol gebruikt en daarna met een maagbloeding moet worden opgenomen. Bij dit „individualiseren” vindt MEUWISSEN overigens dat progressieve arteriosclerose een contra-indicatie is terwijl VISSER schrijft „het ontstaan van die laesie zou door krachtige antistolling kunnen worden geremd of voorkomen?”.

MEUWISSEN wil niet alle patiënten blijvend antistollen, omdat er vrijwel bij iedere patiënt na kortere of langere tijd een situatie ontstaat waarbij de potentiële voordelen van een behandeling met anticoagulantia niet meer opwegen tegen de geleidelijk toenemende risico's, terwijl ROOS zegt dat „de hartinfarctpatiënt onzes inziens het meest gebaat is met een blijvende goed gesuperviseerde en intensieve antistolling”. Who shall decide when doctors disagree? (POPE).

Een beter oordeel zal waarschijnlijk pas komen als principiële nieuwe maatstaven ingevoerd kunnen gaan worden (zoals bv ¹²⁵J-fibrinogeenscanning, bij veneuze trombose).

Literatuur: GORDON, T., W. B. KANNAL, D. MCGEE en T R. DAWBER (1974) *Lancet II*, 1345.

Amsterdam, februari 1975

J. VREEKEN

BERICHTEN

Buitenland

DUITSLAND (B.R.)

Orale antidiabetica: cosmetica of medicamenten? In het *Deutsches Ärzteblatt* (16 jan. bl. 125) brengt Prof. Dr. HELLMUT MEHNERT een Amerikaanse studie uit de jaren 1970 en 1971 in herinnering, ondernomen door de UGDP (University Group Diabetes Program), waarbij men tot de conclusie was gekomen dat bloedsuikerverlagende geneesmiddelen (sulfonamide, biguanide) een ongunstige invloed hadden op vaatziekten bij lijders aan diabetes. De Amerikaanse bevindingen konden bij onderzoekingen elders niet worden bevestigd en de Deutsche Diabetes-Gesellschaft vond geen aanleiding om veranderingen aan te brengen in het indicatieschema voor orale antidiabetica. De reeds in

zwang zijnde volgorde van therapeutische maatregelen werd ongewijzigd aangehouden: eerst behandeling met uitsluitend dieet, daarna met dieet plus tabletten, en tenslotte dieet plus insuline. In zijn artikel wijst HELLMUT MEHNERT erop dat het geen zin heeft, medicamenten voor te schrijven aan patiënten die met uitsluitend dieet kunnen worden behandeld. Dit geldt a fortiori voor de nieuwere, sterker werkende antidiabetica van het type glibenclamide en voor retard-preparaten van het type biguanide. Ze moeten „gericht” worden toegediend, en na verbetering of verslechtering van de stofwisseling moet men de toediening wijzigen. Het bestuur van de Deutsche Diabetes-Gesellschaft heeft een geruststellende verklaring aan de algemene pers doen toekomen tēn einde een mogelijk gerezen ongerustheid bij het lekenpubliek uit te weg te ruimen. Ook in deze bekendmaking wordt erop gewezen dat het in Duitsland reeds lange