

belangrijke oorzaak is een vaak onjuiste wijze van bewaren van het vaccin. Onvoldoende koeling en te langdurige expositie aan licht inactiveert het virus. BROUWER (1974) noemt in het bijzonder het bewaren van het vaccin in de deur van de koelkast als oorzaak, omdat daar de temperatuur vaak niet laag genoeg blijft. Tenslotte dient toediening van het vaccin niet te worden gecombineerd met die van immunoglobuline: het vaccin moet niet worden gegeven binnen zes weken na toediening van bloed, plasma of immunoglobuline omdat ook daardoor seroconversie veelal wordt belemmerd.

Uit alle tot dusverre ter beschikking staande gegevens mag worden geconcludeerd dat de in Nederland verkrijgbare, levende, verder verzwakte mazelen-vaccins veilig zijn, een hoge mate van seroconversie geven en dat de door deze entstoffen geïnduceerde immuniteit van lange duur is.

De eerstvolgende, tweejaarlijkse epidemische verheffing van mazelen zal haar hoogtepunt in het einde van 1975 en in de eerste maanden van 1976 bereiken. Het winterseizoen 1974-1975 zal door weinig mazelen worden gekenmerkt, gevolgd door een toenemend aantal in 1975. Het is waarschijnlijk te achten dat deze toename — door individueel verrichte vaccinaties — van beperktere omvang zal zijn dan in overeenkomstige voorafgaande jaren. Het is thans derhalve de hoogste tijd de organisatie, maar vooral ook de financiering van de vaccinatie tegen mazelen — wellicht via de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten — binnen het Rijksinrentingsprogramma krachtig ter hand te ne-

men om deze aanstaande epidemische verheffing zoveel mogelijk te beperken.

#### LITERATUUR

*Advies inzake de algemene vaccinatie tegen mazelen.* Verslagen en Rapporten Volksgezondheid 1973, Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Staatsdrukkerij, 's-Gravenhage.

BROUWER, R. (1974) Mazelen. In: F. DEKKING, *Immunisatie tegen infectieziekten*. Stafleu, Leiden.

Editorial (1968) Measles and panencephalitis. *Brit. med. J. I*, 189.

*Epid. Bulletin GG en GD Rotterdam* (1974) 10, 1.

HOEVENAARS, H. A. M. (1967) *Measles and measles vaccination*. Proefschrift Amsterdam.

JOHNSON, R. T. en K. P. JOHNSON (1968) Myxoviruses and infections of the nervous system. *Neurology (Minneap.)* 18, 101.

KRUGMAN, S. (1971) Present status of measles and rubella immunization in the United States: a medical progress report. *J. Pediat.* 78, 1; (1973) Newer vaccines (measles, mumps, rubella): potential and problems. *Int. Symp. on vaccinations against Communicable Diseases, Monaco*, bl. 55. (Symp. series immunobiol. Stand. 22.) Karger, Bazel.

LANDRIGAN, P. J., M. A. STOFFELS, E. ANDERSON en J. J. WITTE (1973) geciteerd door S. KRUGMAN (1973).

POLAK, M. F. (1968) Mazelenvaccinatie. *Ned. T. Geneesk.* 112, 1905.

September 1974

## BRIEVEN AAN DE REDACTIE

### *Coumarine bij atherosclerose?*

Sinds meer dan 25 jaar wordt in ons land bij atherosclerose de langdurige antistollingstherapie toegepast. Door de — voor Nederland uniek — trombosediensten werd het mogelijk deze therapie op grote schaal toe te passen. Behalve een doorgemaakt myocardinfarct vormden later ook andere manifestaties van het atherosclerotische vaatlijden een indicatie voor deze therapie. Naar schatting worden thans in ons land ongeveer 150.000 lijdens aan atherosclerose met coumarinen behandeld.

In enkele casuïstische mededelingen en commentaren in dit tijdschrift valt twijfel aan de zin van deze therapie te beluisteren. Er wordt o.a. gesteld dat de coumarine-therapie boven de 65 jaar te gevaarlijk is (DEN OTTOLANDER 1972; ROOS 1972) en beneden deze leeftijd slechts 2 jaar na een doorgemaakt myocardinfarct van problematisch nut is en bovendien dat deze

„The proof of the pudding is in the eating”

antistollingstherapie geen reële basis heeft (VREEKEN 1974). Dit laatste mede op grond van enkele buitenlandse publikaties, waarin het oorzakelijk verband wordt bestreden tussen een verse afsluiting in een kransslagader en het optreden van een acuut myocardinfarct (KOSTER 1972; VREEKEN 1974).

Het zaaien van twijfel leidt tot onzekerheid. Het is verleidelijk om zich hiervan te laten verlossen door de schijnzekerheid van een pragmatisch advies (VREEKEN 1974). Aangezien het hier om het lot van zeer veel patiënten gaat, dienen enkele aspecten van het probleem nog eens te worden belicht om te zien of de voorstanders van „levenslange” antistollingstherapie bij manifeste atherosclerose wel zō zwak in hun schoenen staan.

#### *Verse afsluiting en myocardinfarct*

Als wij de correlatie tussen deze twee willen nagaan,

moeten wij erom denken dat acute hartdood niet zonder meer vertaald mag worden in acuut myocardinfarct. Bij het coronairlijden wordt in de meerderheid van de gevallen de acute dood niet veroorzaakt door het verlies van myocardweefsel ten gevolge van infarctering, maar door ritmestoornissen, die tot circulatiestilstand leiden. LIBERTHSON en medewerkers (1974) konden bij 80 patiënten, die na een circulatiestilstand buiten het ziekenhuis werden geresusciteerd — „would-be sudden cardiac deaths” — slechts bij 31 patiënten tijdens het verdere verloop een myocardinfarct elektrocardiografisch aantonen.

Bij hun bespreking van het onderzoek van ROBERTS en BUJA (1972) hadden KOSTER (1972) en VREEKEN (1974) niet zonder meer mogen spreken van hartinfarct bij de 24 gevallen van plotselinge dood, waarbij slechts in 2 gevallen een thrombus in een coronaire arterie kon worden aangetoond. Bij de gevallen waarbij wel een transmuraal infarct aanwezig was, is de positieve correlatie met een verse afsluiting in de coronaire arteriën veel groter. Zo vonden, om enkele voorbeelden te noemen, ROBERTS en BUJA (1972) een thrombus in 54% van 74 harten met myocardinfarct; HARLAND en HOLBURN (1966) in 90,6% bij 64 harten. Zij wijzen erop, dat het aantal positieve bevindingen verband houdt met de zorgvuldigheid van het onderzoek. Tot deze conclusie komen ook BOUCH en MONTGOMERY (1970), die een verse afsluiting vonden bij 88 van de 100 harten met myocardinfarct. Bij 415 harten met acuut transmuraal infarct vond CHAPMAN (1974) bij 399 harten een trombose in de coronaire arteriën. Op 2 uitzonderingen na bevond zich de afsluiting in de arteriën die het geïnfarcteerde gebied verzorgden. Hij geeft ook argumenten die de theorie onwaarschijnlijk maken dat de trombose een gevolg zou zijn van de langer durende insufficiënte circulatie ten gevolge van het hartinfarct. Ook de waarneming van LIBERTHSON en medewerkers (1974) pleit hier sterk tegen. Zij vonden bij 220 gevallen van acute hartdood die niet werd voorafgegaan door ziekteverschijnselen van enige betekenis, een verse afsluiting bij 58% van de harten. Over de aanleiding tot de acute afsluiting zijn de meningen verdeeld. Sommigen kennen een grote rol toe aan de ruptuur van een atherosclerotische plaque (HARLAND en HOLBURN 1966; BOUCH en MONTGOMERY 1970). ROBERTS (1972) trekt dit in twijfel. Behalve door een thrombus kan de arterie in een niet onbelangrijk deel van de gevallen ook afgesloten zijn door de in het lumen vrijgekomen inhoud van een gebarsten atherosclerotische plaque. Ook de combinatie van deze twee wordt beschreven (BOUCH en MONTGOMERY 1970; LIBERTHSON e.a. 1974). Het is zeer wel mogelijk dat het verschil in de uitkomsten van het onderzoek naar de correlatie tussen verse afsluiting en myocardinfarct veroorzaakt wordt door het feit dat de ene onderzoeker hierbij alleen een thrombus, en de andere ook necrotisch materiaal uit een atherosclerotische plaque meetelde!

Het is niet onredelijk om te veronderstellen dat deze

afsluitingen, die in de meerderheid van de harten met een vers myocardinfarct worden aangetroffen, de oorzaak zouden kunnen zijn van deze acute complicatie van het coronairlijden.

Zouden de coumarinen dit kunnen verhinderen? Het openbarsten van een atherosclerotische plaque zeker niet. Het is verder de vraag of zij invloed kunnen uitoefenen op de thrombusvorming. Als hierbij inderdaad de tweede fase van de bloedstolling geen rol speelt, zou men meer kunnen verwachten van middelen, die de aggregatie van trombocyten tegengaan. Hoe het ook zij, één ding hebben al deze afsluitingen gemeen, en wel dat zij vrijwel uitsluitend gevonden worden in coronaire arteriën die door atherosclerose ernstig zijn vernauwd. Zij doen alleen de deur maar dicht die nog slechts op een klein kiertje stond. Om de patiënt met atherosclerose te helpen, moeten wij ons richten op die complicatie van deze aandoening waardoor het een lijden wordt, *het atherosclerotische afsluitingsproces*.

#### *De rol van trombose in het atherosclerotische afsluitingsproces*

Reeds in 1852 schreef ROKITANSKY aan trombose een belangrijke rol toe bij de vorming en groei van atherosclerotische plaques. Meer dan 10 jaar geleden verwonderde MOSES (1963) zich erover, dat het door DUGUID in 1946 aangetoonde verband tussen trombose en atherosclerose, op welk verband nadien nog door vele anderen werd gewezen, nog steeds zo weinig aandacht had gekregen. Enkele jaren geleden wees ROBERTS (1972) nog eens op de belangrijke rol van trombose en organisatie van thrombi bij de afsluiting van atherosclerotische slagaders. Dit op grond van onderzoek bij 107 harten met coronairsclerose (ROBERTS en BUJA 1972). Eind 1973 gaf ROBERTS in een Editorial nog eens een fraaie samenvatting van de argumenten voor deze opvatting. Hij stelt hierbij niet dat trombose de oorzaak is van atherosclerose, maar wel dat de organisatie van thrombi de hoofdrol speelt bij het atherosclerotische proces van vernauwing van arteriën. Hij merkt op, dat deze mening geheel of grotendeels wordt gedeeld door vrijwel alle hedendaagse onderzoekers op dit gebied.

Bij dit afsluitingsproces speelt de eerste fase van de bloedstolling zeker een rol (KOSTER 1972). De hoofdrol wordt echter gespeeld door de tweede fase van de bloedstolling. Het is hierbij dat de coumarinen kunnen ingrijpen. Daarom deel ik niet de mening van VREEKEN (1974) dat de antistollingstherapie bij atherosclerose geen basis zou hebben.

#### *Resultaten van langdurige antistollingstherapie na het myocardinfarct*

Gelukkig hebben vele klinici zich destijds, toen de aandacht voornamelijk was gericht op het voorkomen van de kleine thrombus die de deur dichtdeed, grote moeite gegeven om hun antistollingstherapie aan de praktijk te toetsen door middel van „clinical trials”. Bij deze „clinical trials” werd vrijwel steeds een criterium

voor het succes van de therapie gehanteerd, waarover nooit verschil van mening kan bestaan en dat ook door de leek is vast te stellen, namelijk de dood. Hierbij moeten wij echter bedenken, dat de tweejaars-overleving na een myocardinfarct ligt tussen de 80 en 90%. Een vergelijkend onderzoek tussen behandelde en onbehandelde patiënten moet betrekking hebben op grote aantallen om tot significante verschillen te kunnen komen. Door een werkgroep werden de uitkomsten van 9 „clinical trials” bijeen genomen. Al deze 9 onderzoeken voldeden aan de eis, dat de te vergelijken groepen toevallig verdeeld waren en dat de patiënten op uniforme wijze waren gevolgd (Collaborative analysis of long-term anticoagulant administration after acute myocardial infarction 1970). Het betreft 2205 mannen. Het aantal vrouwen was te gering om er conclusies uit te trekken. De mate van antistolling in de behandelde groep wordt niet vermeld, wel dat in ongeveer 70% van de laboratoriumbepalingen de antistolling door de deelnemers van de verschillende „trials” als voldoende werd beschouwd.

Uit het rapport komt naar voren dat de overleving bij de behandelde groep beter was, zowel op oudere als op jongere leeftijd en vooral bij die patiënten die voorheen angina pectoris of vroeger een infarct hadden gehad. Onder de 55 jaar werd het verschil in mortaliteit het grootst na 2 jaar. In de anticoagulantiegroep was toen 9% overleden en in de onbehandelde groep 15%. Bij de mannen boven 55 jaar werd het verschil significant na 3 jaar. In de behandelde groep was toen 25% overleden en in de onbehandelde groep 31%. Bij de mannen onder de 55 jaar blijven na 2 jaar de curves, die men uit de overlevingstabellen kan construeren, ongeveer evenwijdig lopen tot 5 jaar. Bij de mannen boven 55 jaar blijven de curves iets divergeren. Er wordt in het rapport echter op gewezen, dat het aantal patiënten dat langer dan 3 jaar werd gevolgd veel kleiner is. Met conclusies na het 3e jaar moet men dus voorzichtig zijn. Dit geldt ook als wij het verslag van de grootste deelnemer aan deze „Collaborative analysis” afzonderlijk gaan bekijken. Dit betreft het onderzoek van de Veterans Administrations Hospitals (EBERT 1969). Hierbij werd een controlegroep van 350 mannen vergeleken met een behandelde groep van 385 mannen. Bij de behandelde patiënten werd een zeer goede mate van antistolling bereikt. Gedurende de eerste jaren is er een duidelijk verschil in sterfte tussen beide groepen. Na 3 jaar is de sterfte in de behandelde groep 16% en in de onbehandelde groep 24%. Daarna wordt in de loop van de volgende jaren het verschil kleiner. De verschillen zijn groter bij de patiënten boven de 55 jaar. Alle patiënten werden minstens 2 jaar gevolgd en ruim de helft gedurende de 5 jaar.

Bij het Utrechtse onderzoek (MEUWISSEN e.a. 1969) werden na de acute fase van een hartinfarct 68 patiënten doorbehandeld met een coumarine-preparaat en 70 patiënten kregen een placebo. Het vergelijkend onderzoek werd na ruim 20 maanden gestaakt omdat de verschillen in sterfte tussen de beide groepen te

groot werden. In de behandelde groep was er toen 1 dode geteld, en in de onbehandelde groep 8! Men vond verdere voortzetting van het onderzoek niet langer verantwoord en aan de controlegroep werd de antistollingstherapie niet langer onthouden. Toch bleef de sterfte in deze groep groter. Drie jaar later werden er in de anticoagulantiegroep in totaal 4 overledenen geteld tegen 12 in de groep die de eerste 20 maanden geen antistollingsbehandeling kreeg.

#### *De „dood” als criterium voor succes van antistollings-therapie*

Als wij dit „zware” criterium willen hanteren bij het bepalen van het succes van de antistollingstherapie, moeten wij ons afvragen of in het individuele geval de dood iets met het coronairlijden te maken heeft en zo ja, of coumarine hierop invloed had kunnen uitoefenen. De afwijkingen in de coronaire arteriën, die reeds aanwezig waren en het verlies aan myocardweefsel, dat bij het infarct ontstond, geven op zichzelf al reden om te overlijden aan acute ritmestoornissen of decompensatio cordis. Hieraan zal antistollings-therapie niet veel kunnen verbeteren. Wij moeten er dus rekening mee houden, dat het nuttig effect van deze therapie versluierd wordt door bepaalde risico-factoren zoals hypertensie, ritme- en geleidingsstoornissen, neiging tot decompensatio cordis, voorafgaande angina pectoris, eerder doorgemaakt infarct etc.

Zo werd in een groep patiënten met ritmestoornissen een veel minder gunstige invloed van de antistollings-therapie gevonden dan in de groep zonder ritmestoornissen. Na weglaten van de patiënten met ritmestoornissen uit de twee met elkaar te vergelijken groepen kwam het succes van de antistollingstherapie er veel beter uit (DENBOROUGH e.a. 1968). In het onderzoek van de Veterans Administration Hospitals (EBERT 1969) was de invloed van de antistollingstherapie op de mortaliteit aanzienlijk groter bij de patiënten die reeds eerder een hartinfarct hadden doorgemaakt. Ook na 5 jaar is dit verschil nog duidelijk aanwezig. Deze twee voorbeelden illustreren het feit dat de „post infarct population” niet homogeen is en dat de ene groep patiënten, wat de overlevingskansen betreft, meer baat zal hebben bij anticoagulantia-therapie dan de andere (LOVELL 1969). Ook moeten wij bedenken dat bij het verstrijken van de jaren meer en meer andere ziekten gaan optreden die een steeds grotere invloed gaan uitoefenen op het mortaliteitspatroon.

#### *De invloed van de antistollingstherapie op de morbiditeit*

Over de gunstige invloed van antistollingstherapie op de morbiditeit tijdens het verblijf in het ziekenhuis na het myocardinfarct bestaat geen verschil van mening. Het is echter merkwaardig dat er bij de discussies over het nut van voortgezette antistollingstherapie zo weinig aandacht besteed wordt aan het welzijn van de patiënt. Toch zijn hierover wel gegevens gepubliceerd. Bij de patiënten van het onderzoek van de

Veterans Administration Hospitals (EBERT 1969) werden er uit de niet met anticoagulantia behandelde groep veel meer patiënten in het ziekenhuis opgenomen wegens recidief-infarct, decompensatio cordis en vooral wegens trombo-embolische complicaties. Bij het Leidse onderzoek (LOELIGER e.a. 1967) werd bijzondere aandacht besteed aan de morbiditeit. Er bleken belangrijke verschillen te bestaan ten gunste van de met anticoagulantia behandelde groep. Het is voor de clinicus niet alleen belangrijk dat de patiënt leeft, hij kan er toch niet onverschillig voor zijn, hoe hij leeft!

### *Antistollingstherapie vóór het hartinfarct*

Als wij op grond van het voorgaande veronderstellen dat anticoagulantia een gunstige invloed kunnen hebben op de voortschrijding van het atherosclerotische afsluitingsproces, is het zinvol direct na de diagnose van deze ziekte in kransslagaderen of perifere arteriën met deze therapie te beginnen. Hiervoor is steun te vinden in de literatuur. Het lot van 100 patiënten met recente of verergerende angina pectoris, bij wie antistollingstherapie werd ingesteld en voortgezet, werd door WOOD (1961) vergeleken met dat van 50 patiënten die deze therapie niet hadden gekregen. Binnen 2 maanden kregen 3% van de behandelde groep en 22% van de onbehandelde groep een hartinfarct. Na 10 jaar was er van de behandelde groep 6% overleden en van de onbehandelde groep 30%. Bij 147 patiënten met een stabiele angina pectoris stelde BORCHREVINK (1960) een prospectief vergelijkend onderzoek in. Van de 74 patiënten die met anticoagulantia in therapeutische doses werden behandeld, kregen er 2 een myocardinfarct in de 16 maanden dat het onderzoek duurde. Hiervan overleed 1 patiënt. Bij de controlegroep van 73 patiënten kregen 10 patiënten een myocardinfarct, van wie er 7 overleden. Een helaas nooit gepubliceerd onderzoek naar de waarde van langdurige antistollingstherapie bij het perifere arteriële vaatlijden moest worden gestaakt toen de mortaliteit in de onbehandelde groep te groot werd. Deze bedroeg 9,5% tegen 2,3% in de behandelde groep (LOELIGER e.a. 1967).

### *Het gevaar van het afbreken van de antistollings-therapie*

Dat antistollingstherapie gedurende de eerste drie jaar na een myocardinfarct een gunstige uitwerking heeft, werd proefondervindelijk aangetoond. Dit wordt dan ook niet betwijfeld. Hierboven werd op grond van de recente opvattingen over de pathogenese van het atherosclerotische afsluitingsproces gewezen op het waarschijnlijke aangrijpingspunt van deze gunstige invloed van de coumarinen. Het is zeer onaannemelijk dat deze gunstige werking na 2 jaar zou ophouden. Voorzover mij bekend, heeft nooit iemand een reden aangegeven waarom dit wel het geval zou zijn. Het proefondervindelijk onderzoek wijst erop, dat de gemaakte winst weer verloren gaat als de therapie wordt gestaakt. Bij de afsluiting van het onderzoek

van de American Veterans Hospitals werd de anti-antistollingstherapie gestaakt bij de 201 patiënten die deze therapie gedurende 3-5 jaar hadden gekregen. Na het staken van de therapie overleden 8 patiënten en kregen 7 patiënten een recidief-infarct zonder dodelijke afloop. In de groep van 179 patiënten die nooit anticoagulantia gekregen hadden, overleden maar 2 patiënten en kregen maar 2 patiënten een recidief-infarct. Dit gedurende een observatieperiode van 8 maanden (EBERT 1969).

Het Leidse onderzoek laat ons eveneens zien wat er kan gebeuren als de antistollingstherapie gestaakt wordt bij patiënten die deze therapie langere tijd hebben gekregen. Van 250 patiënten die na een bewezen myocardinfarct gedurende gemiddeld 2 jaar met antistollingstherapie werden behandeld, werd bij 122 patiënten deze therapie gestaakt. In de daaropvolgende observatieperiode van 16½ maand kregen 12 patiënten een recidief-infarct en kregen 7 patiënten een verergering van hun angina pectoris; 2 patiënten maakten een cerebro-vasculair accident door en bij 4 patiënten trad een toenemende claudicatio intermittens op. Van de 68 patiënten, bij wie de antistollingstherapie werd voortgezet, kregen maar 2 patiënten een recidief-infarct, kreeg slechts 1 patiënt een verergering van zijn angineuze klachten en trad bij 1 patiënt claudicatio intermittens op.

Ik wil er nog eens nadrukkelijk op wijzen, dat het onderzoek van LOELIGER en medewerkers (1967) geheel anders van opzet was dan het Utrechtse onderzoek (MEUWISSEN e.a. 1969). Dit laatste betrof de invloed van antistollingstherapie op de mortaliteit gedurende de eerste 20½ maand, volgend op het myocardinfarct. Bij het Leidse onderzoek werd nagegaan welke gevolgen het staken van langdurige antistollingstherapie heeft. Door VREEKEN (1974) wordt de indruk gewekt dat deze beide onderzoeken van gelijke opzet zijn en toch een verschillende uitslag geven. Door het zo voor te stellen wordt het effect van langdurige antistollingstherapie na het myocardinfarct inderdaad onbegrijpelijk.

### *Bezwaren van langdurige antistollingstherapie*

De dagelijkse medicatie en het feit dat deze de ziekte niet geneest, heeft de coumarine-therapie gemeen met vele andere medicamenteuze behandelingen van chronische ziekten. Ik noem slechts de therapie bij diabetes. Een voordeel van de coumarinen is dat zij vrijwel geen bijwerkingen hebben. Een nadeel is natuurlijk dat bloedingen, die door onvoorzien omstandigheden optreden, ernstiger kunnen verlopen bij patiënten die onder antistollingstherapie staan. Wij mogen in dit verband echter de zg. „diagnostische bloedingen” niet onvermeld laten. Over de frequentie van ongewenste bloedingen door coumarine-therapie leert casuïstiek ons niets. De klinische les van ROOS (1972) geeft slechts 2 voorbeelden van onjuiste toepassing van de behandeling met anticoagulantia. Uit de mededeling van DEN OTTOLANDER (1972) kan men alleen concluderen

dat gastro-intestinale bloedingen in Rotterdam ook kunnen optreden bij patiënten die coumarinen gebruiken. Terecht is men het meest beducht voor de intracranieële bloedingen wegens de mortaliteit en invaliditeit waartoe deze bloedingen aanleiding kunnen geven. Dat het niet juist is om intracranieële bloedingen bij patiënten die anticoagulantia gebruiken klakkeloos voor rekening van deze therapie te laten komen, blijkt uit het onderzoek van WINTZEN (1972). Van de 442 patiënten, die gedurende een tijdsverloop van 5 jaar in een ziekenhuis werden opgenomen, gebruikten 34 patiënten coumarine-derivaten. Hij vond geen aanwijzingen dat antistollingstherapie de intracranieële bloedingen veroorzaakt had. Ook was het verloop bij de patiënten die antistollingstherapie kregen, niet ongunstiger dan bij de patiënten die deze therapie niet kregen toen zij hun intracranieële bloeding doormaakten.

Voor de behandeling met anticoagulantia is echter wel goede motivatie voor, en een goed begrip van de therapie noodzakelijk, zowel bij patiënt als bij arts. Beiden moeten op de hoogte zijn van de interacties die kunnen ontstaan tussen de coumarinen, andere medicamenten en veranderingen in levenswijze of gezondheidstoestand van de patiënt. HEMKER en VELTKAMP (1971) gaven een fraai overzicht van de praktische aspecten van de antistollingstherapie. Volgens hun opgave kan men eenmaal per 3000-6000 behandelingsjaren een dodelijke bloeding verwachten bij patiënten die een niet al te intensieve behandeling met anticoagulantia krijgen. Zelfs als wij al deze dodelijke bloedingen geheel voor rekening laten van de therapie met coumarinen, is de mortaliteit van een 10-20-jarige behandeling met anticoagulantia te vergelijken met die van een liesbreuk- of phimosisoperatie.

Uit de mededelingen van de Stichting Medische Registratie (HOOGENDOORN 1973) blijkt dat bloedingen bij het gebruik van coumarine slechts weinig vaker reden tot hospitalisatie vormen dan bv. digitalis-intoxicatie.

#### Leeftijdsgrens voor coumarine-therapie

De kalenderleeftijd van de patiënt mag geen beslissende rol spelen bij ons therapeutisch handelen. Dat de indicaties voor bepaalde therapieën zich bij het bereiken van het lichamelijke of geestelijke senium kunnen wijzigen, behoeft geen betoog. Dit geldt ook voor de antistollingstherapie. We mogen dit probleem niet met de „botte bijl” van de AOW-leeftijd oplossen.

#### LITERATUUR

- BORCHREVINK, C. F. (1960) Long-term anticoagulant therapy in angina pectoris and myocardial infarction. *Acta med. scand. suppl.* 359, 1.  
BOUCH, D. C. en G. L. MONTGOMERY (1970) Cardiac

- lessons in fatal cases of recent myocardial ischaemia from a coronary care unit. *Brit. Heart J.* 32, 795.  
CHAPMAN, I. (1974) The cause-effect relationship between recent coronary artery occlusion and acute myocardial infarction. Editorial. *Amer. Heart J.* 87, 267.  
Collaborative analysis of long-term anticoagulant administration after acute myocardial infarction (1970) *Lancet I*, 203.  
DENBOROUGH, M. A., R. R. H. LOVELL, P. J. NESTEL en A. J. GOBLE (1968) Arrhythmias and late sudden death after myocardial infarction. *Lancet I*, 386.  
EBERT, R. V. (1968) Long-term anticoagulant therapy after myocardial infarction. *J. Amer. med. Ass.* 207, 2263.  
HARLAND, W. A. en A. M. HOLBURN (1966) Coronary thrombosis and myocardial infarction. *Lancet II*, 1158.  
HEMKER, H. C. en J. J. VELTKAMP (1971) Practische aspecten van de antistollingsbehandeling. *Hart Bulletin* 2, 60.  
HOOGENDOORN, D. (1973) Stijging van het aantal patiënten met ongewenste gevolgen van medicamenten. *Ned. T. Geneesk.* 117, 1838.  
KOSTER, M. (1972) Myocardinfarct, trombose en trombocyten. *Ned. T. Geneesk.* 116, 1457.  
LIBERTHSON, R. R., E. L. NAGEL, J. C. HIRSCHMAN, S. R. NUSSENFELD, B. D. BLACKBOURNE en J. H. DAVIS (1974) Pathophysiologic observations in prehospital ventricular fibrillation and sudden cardiac death. *Circulation* 49, 790.  
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.  
LOVELL, R. R. H. (1969) Lessons about myocardial infarction from studies of long-term anticoagulation. *Circulation* 40, suppl. 4, 119.  
MEUWISSEN, O. J. A. T., 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.  
MOSES, C. (1963) *Atherosclerosis, mechanisms as a guide to prevention*. Lea en Febiger, Philadelphia.  
OTOLANDER, G. J. H. DEN (1972) Antistollingsbehandeling en coronaria-aandoeningen. *Ned. T. Geneesk.* 116, 1750.  
ROBERTS, W. C. (1972) Coronary arteries in fatal acute myocardial infarction. *Circulation* 45, 215; (1973) Does thrombosis play a major role in the development of symptom-producing atherosclerotic plaques? Editorial. *Circulation* 48, 1161.  
ROBERTS, W. C. en L. N. BUJA (1972) The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction. *Amer. J. Med.* 52, 425.  
ROOS, J. P. (1972) Antistollingsbehandeling en coronaria-aandoeningen. *Ned. T. Geneesk.* 116, 1161.  
VREEKEN, J. (1974) Coumarine na het hartinfarct: hoe lang? *Ned. T. Geneesk.* 118, 1966.  
WINTZEN, A. R. (1972) Intracranieële bloedingen tijdens behandeling met anticoagulantia. *Ned. T. Geneesk.* 116, 1028.

Rotterdam, maart 1975

A. DE NEELING,  
cardioloog