

Trombolysie bij patiënten met een acuut hartinfarct

M. L. SIMOONS EN P. G. HUGENHOLTZ

In *The Lancet* zijn in 1985 de klinische resultaten gerapporteerd van een gerandomiseerd onderzoek verricht onder auspiciën van het Nederlands Interuniversitair Cardiologisch Instituut, waarbij behandeling met intracoronair toegediende streptokinase is vergeleken met conventionele behandeling van patiënten met een hartinfarct.¹ Een Nederlandse bewerking van dit artikel is in dit tijdschriftnummer opgenomen.² In maart van dit jaar verscheen, eveneens in *The Lancet*, een groot gerandomiseerd Italiaans onderzoek waarin behandeling met intraveneuze toediening van streptokinase werd vergeleken met de gebruikelijke behandeling van een hartinfarct.³ Beide onderzoeken tonen aan dat behandeling met streptokinase de prognose van bepaalde patiënten met een hartinfarct belangrijk kan verbeteren. In dit artikel worden de consequenties van deze en andere recente onderzoeken betreffende trombolytische behandeling van patiënten met een acuut infarct toegelicht.

Recente angiografische onderzoeken hebben aangetoond dat bij circa 80% van de patiënten met een acuut hartinfarct dit wordt veroorzaakt door trombolytische afsluiting van een coronairarterie.⁴ Een dergelijke afsluiting kan in principe met een thrombolyticum zoals streptokinase worden opgeheven. Ofschoon intraveneuze behandeling met streptokinase reeds bij duizenden patiënten was toegepast zonder dat overtuigend was aangetoond dat hierdoor de prognose verbeterde,⁵ waren de eerste rapporten betreffende geslaagde trombolysie na intracoronaire toediening, in 1979,⁶ voor verschillende collegae aanleiding om deze behandeling 'routinematig' toe te passen bij patiënten die binnen enkele uren na het begin van het hartinfarct werden opgenomen. Toentertijd hebben wij ons terughoudend opgesteld, aangezien al snel duidelijk werd dat intracoronaire trombolysie ook tot belangrijke, soms levenbedreigende, complicaties kon leiden.⁷⁻⁹ Ten einde na te gaan of de gunstige effecten van trombolysie werkelijk groter zijn dan de eventueel schadelijke bijwerkingen, werd een gerandomiseerd onderzoek georganiseerd dat in 1985 werd beëindigd. Dit Nederlands onderzoek bij 533 patiënten toont opnieuw aan dat een dergelijke afsluiting bij de meeste patiënten (85%) kan worden opgeheven met intracoronair toegediende streptokinase. Vroege trombolytische behandeling leidt tot een belangrijke vermindering van de complicaties van het infarct zoals pompfunctiestoornissen en

Zie ook het artikel op bl. 1276.

ventrikelfibrilleren, terwijl de sterfte in het eerste jaar na het infarct in de controlegroep 16% was ten opzichte van slechts 10% in de behandelde groep.¹ Andere gegevens uit hetzelfde onderzoek tonen aan dat de verbeterde prognose inderdaad samenhangt met rekanalisatie van de bij het infarct afgesloten coronairarterie, hetgeen resulteert in beperking van de infarctgrootte en in verbetering van de regionale en globale linker-kamerfunctie.^{10 11}

Moeten wij nu op grond van de gunstige resultaten van dit onderzoek en van het grote Italiaanse onderzoek onze terughoudendheid geheel laten varen, en de intracoronaire of intraveneuze trombolytische behandeling aanbevelen voor alle patiënten met een hartinfarct?

SAMENVATTING VAN ALLE GERANDOMISEERDE ONDERZOEKEN MET INTRACORONAIR TOEGEDIENDE STREPTOKINASE

In tabel 1 en 2 zijn de belangrijkste gegevens samengevat van 7 gerandomiseerde onderzoeken waarbij intracoronaire trombolysie werd vergeleken met conventionele behandeling van patiënten met een acuut hartinfarct. De aantallen patiënten variëren van 40 tot 533. In twee onderzoeken werd alleen hartcatheterisatie verricht bij patiënten die trombolytische behandeling kregen, en niet bij de controlegroep.^{1 12} In drie onderzoeken werd eerst een hartcatheterisatie verricht en vervolgens aan de helft van de patiënten intracoronair streptokinase toegediend.¹³⁻¹⁵ De laatste twee auteurs vergeleken verscheidene groepen patiënten, van wie een deel geen hartcatheterisatie onderging, een deel in aansluiting op de hartcatheterisatie intracoronaire streptokinase kreeg, terwijl bij de resterende patiënten na coronairangiografie intracoronair nitroglycerine werd toegediend.^{16 17}

Een tweede belangrijk onderscheid tussen de verschillende onderzoeken is het tijdsinterval tussen het begin van de klachten en de trombolytische behandeling. In het Nederlandse onderzoek waren alle patiënten binnen 4 uur na het begin van de klachten opgenomen met een mediane waarde van 90 minuten. De intracoronaire behandeling begon na gemiddeld 195 minuten, terwijl reeds na gemiddeld 200 minuten angiografisch kon worden aangetoond dat de bij het infarct betrokken arterie doorgankelijk was. Bij alle andere onderzoeken was het interval tussen het begin van de klachten en de trombolytische behandeling belangrijk groter, in het onderzoek van Rentrop et al. zelfs bijna 6 uur.¹⁷ Onzes inziens zijn deze verschillen in het tijdstip van de behan-

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Thoraxcentrum, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.

Dr. M.L.Simons en prof. P.G.Hugenholtz, cardiologen.

Correspondentie-adres: dr.M.L.Simons.

TABEL 1. Samenvatting van gerandomiseerde onderzoeken die intracoronaire behandeling met streptokinase hebben vergeleken met andere vormen van therapie

auteur	aantal patiënten	behandeling				gemiddelde of mediane tijd (minuten) van begin klachten tot			% afsluiting	% rekanalisatie
		CCU	ICSK	ICNTG	angio	opname	behandeling	coronair vat open		
Simoons et al. ¹	533	264	269*			90	< 195§	200	82	79
Anderson et al. ¹²	50	25	25			< 159		272	100	79
Leiboff et al. ¹³	40		20		20	90	242	286	100	68
Kennedy et al. ¹⁴	250		134		116	134	276		86	68
Khaja et al. ¹⁵	40		20		20**		300		100	60
Raizner et al. ¹⁶	64	16	29	19		225	337		55	50
Rentrop et al. ¹⁷	124	31	63***	30		< 246†	354		67	70

Afkortingen: CCU = conventionele behandeling, zonder acute angiografie; IC SK = intracoronaire toediening van streptokinase; IC NTG = intracoronaire toediening van nitroglycerine; angio = wel hartcatheterisatie bij controlegroep, zonder verdere interventie.

* Met inbegrip van 35 patiënten in de trombolysegroep, die deze behandeling niet hebben ondergaan (zie tekst). 136 patiënten kregen alleen intracoronair streptokinase toegediend en 98 patiënten kregen intraveneus streptokinase gevolgd door intracoronair streptokinase.

** Placebo-infusie intracoronair.

*** 31 patiënten alleen streptokinase intracoronair, 32 patiënten streptokinase intracoronair en nitroglycerine intracoronair.

† Interval tussen begin klachten randomisatie.

§ Interval tussen begin klachten en intracoronaire behandeling. Bij 98 patiënten was dit voorafgegaan door intraveneuze behandeling met streptokinase.

|| Gegevens van patiënten die niet zijn voorbehandeld met streptokinase intraveneus.

deling de belangrijkste verklaring voor de uiteenlopende resultaten. De verschillen in het percentage patiënten bij wie vóór de behandeling een totaal afgesloten coronairarterie werd gevonden, berusten op patiëntselectie. Het Nederlandse onderzoek met het kortste interval tussen het begin van de klachten en de behandeling toonde het

grootste percentage patiënten met geslaagde rekanalisatie van een afgesloten coronairarterie en was het enige waarbij zowel een vermindering bleek van de enzymatisch gemeten infarctgrootte als een verbetering van linker-kamerfunctie en verbetering van de overlevingsduur (zie tabel 2). Alleen Anderson et al. namen ook een significante verbetering in de globale linker-kamerfunctie waar, terwijl de andere onderzoeken geen gunstig effect op de linker-kamerfunctie konden aantonen.

Het is begrijpelijk dat de onderzoeken met kleine patiëntenaantallen geen effect op de sterfte konden aantonen. De vermindering van de sterfte in het eerste jaar na trombolytische behandeling in de 'Western Washington Trial' is vrijwel gelijk aan de vermindering van de sterfte in het Nederlandse onderzoek.^{1 14 18} De reden van deze bevinding in de Western Washington-studie is echter niet geheel duidelijk, aangezien geen effect van trombolysie op de grootte van het hartinfarct, gemeten met thallium-scintigrafie, noch op de globale linker-kamerfunctie, gemeten met radionuclide-angiografie, kon worden aangetoond.¹⁹ Combinatie met sterftcijfers van alle zeven onderzoeken wekt de indruk dat de ziekenhuis- en 1-jaars-sterfte met gemiddeld 25% afneemt na intracoronaire trombolytische behandeling. Men dient zich echter te realiseren dat deze gecombineerde cijfers in hoofdzaak worden bepaald door de twee grootste onderzoeken, die overeenkomstige sterftcijfers tonen.^{1 18}

TABEL 2. Samenvatting van 7 gerandomiseerde onderzoeken die intracoronaire behandeling met streptokinase hebben vergeleken met andere vormen van behandeling, zoals weergegeven in tabel 1.

auteur	aantal patiënten	duur van de klachten (uur)*	infarct-grootte**	LVEF***	ziekenhuissterfte	
					controle-groep	therapie-groep
Simoons et al. ¹	533	3,2	-30%	+6%	26	14
Anderson et al. ¹²	50	4	-40%	+8%	4	1
Leiboff et al. ¹³	40	4	-	-	1	2
Kennedy et al. ¹⁴	250	4,5	-	-	13	5
Khaja et al. ¹⁵	40	5	-	-	2	1
Raizner et al. ¹⁶	64	5,5	-	-	2	4
Rentrop et al. ¹⁷	124	6	-	-	4	10
totaal	1101				52 (9,5%)	37 (6,7%)

* Duur van de klachten (uur): gemiddelde of mediane interval tussen het begin van de klachten en de intracoronaire behandeling.

** Infarctgrootte gemeten aan de hand van enzym-uitstorting (Simoons, Anderson), danwel met thallium-tomografie (Kennedy).

*** LVEF = verschil in linker-kamerejectiefractie tussen de met streptokinase behandelde patiënten en de controlegroep, gemeten na circa 2 weken. Significante verschillen in sterfte werden uitsluitend gevonden door de studie van Simoons et al. en de studie van Kennedy et al. en in de gecombineerde analyse.

VERSCHILLENDE METHODEN VOOR TROMBOLYTISCHE BEHANDELING

In de hiervoor besproken onderzoeken bestond de trombolytische behandeling uit intracoronaire toediening van streptokinase, voorafgegaan door coronariografie. Aangezien deze methode niet toegepast kan worden in ziekenhuizen die niet beschikken over een hartcatheteri-

satiekamer, leek het aantrekkelijk een hoge dosis streptokinase gedurende korte tijd intraveneus toe te dienen, bijvoorbeeld 1,5 miljoen eenheden in 1 uur. Deze werkwijze is veel gemakkelijker, en de behandeling wordt niet vertraagd door de hartcatheterisatie en coronariografie. Uit enkele onderzoeken waarbij het effect van de hoge dosis streptokinase intraveneus werd gecontroleerd door middel van coronariografie, blijkt dat op deze wijze bij circa 50% van de patiënten een rekanalisatie kan worden bereikt.²⁰ Zeer onlangs zijn drie artikelen gepubliceerd, waaruit blijkt dat intraveneuze toediening van weefselplasminogeenactivator werkzamer is dan intraveneuze toediening van streptokinase, aangezien met weefselplasminogeenactivator bij circa 70% van de patiënten reperfusie kan worden bereikt.²¹⁻²³

De doeltreffendste methode om reperfusie van het ischemische myocard te bewerkstelligen is waarschijnlijk intraveneuze toediening, gevolgd door intracoronaire toediening van streptokinase of weefselplasminogeenactivator, in combinatie met mechanische perforatie en aansluitende percutane transluminale coronairangioplastiek (PTCA).²⁴ Met deze methode kan bij 85 tot 90% van de patiënten met een hartinfarct de afgesloten coronairarterie worden geopend en een maximale preservatie van de linker-kamerfunctie worden bereikt.

INTRAVENEUZE TOEDIENING VAN STREPTOKINASE

De eerder genoemde analyse van de verzamelde onderzoeken met intraveneuze streptokinase hadden geen overtuigend bewijs van de doelmatigheid van deze behandeling geleverd.⁵ Het recente Italiaanse onderzoek (GISSI) bij ruim 11.000 patiënten heeft voor het eerst duidelijk aangetoond, dat ook intraveneuze toediening van streptokinase, ondanks de geringere werkzaamheid in vergelijking met intracoronaire toediening,²⁰ de sterfte van patiënten met een hartinfarct belangrijk kan verminderen.³ De belangrijkste resultaten van dit grote gerandomiseerde onderzoek, dat helaas niet dubbelblind was opgezet, zijn samengevat in tabel 3. Bij patiënten die binnen 3 uur na het begin van de klachten met streptokinase zijn behandeld, was de ziekenhuissterfte 25% lager dan bij patiënten uit de controlegroep. Patiënten die 3 tot 6 uur na het begin van de klachten waren behandeld, hadden een 18% lagere sterfte en zij die werden opgenomen tussen 6 en 9 uur een 10% lagere sterfte. Bij patiënten die 9 tot 12 uur na het begin van de klachten zijn behandeld, is de sterfte in de met streptokinase behandelde groep 18% groter dan in de controlegroep. Deze

TABEL 3. Ziekenhuissterfte in het GISSI-onderzoek³

tijd tussen begin klachten en opname	aantallen patiënten		sterftepercentage		p
	controle	strepto- kinase	controle	strepto- kinase	
0 tot 3 uur	3078	3016	12,0	9,2	0,0005
3 tot 6 uur	1800	1849	14,1	11,7	0,03
6 tot 9 uur	659	693	14,1	12,6	—
9 tot 12 uur	302	292	13,6	15,8	—
totaal	5839	5860	13,0	10,7	0,0002

gegevens bevestigen de resultaten uit het Nederlandse onderzoek met intracoronaire toediening van streptokinase, omdat ook daar de gunstigste resultaten werden waargenomen bij patiënten die kort na het begin van de klachten werden behandeld. De sterfte na 2 weken bij patiënten opgenomen binnen 2 uur was 11% en 5% in respectievelijk de controlegroep en bij patiënten die trombolytische behandeling kregen, terwijl de sterfte na 2 weken 6% was in beide groepen patiënten opgenomen tussen 2 en 4 uur. Alhoewel in het Italiaanse onderzoek geen metingen van de infarctgrootte of hartfunctie zijn verricht, zijn ook ander klinische gegevens in overeenstemming met de bevindingen in het Nederlandse onderzoek. Zo is in beide het aantal patiënten met ventrikelfibrilleren in de behandelde groep kleiner, evenals het aantal patiënten met pericarditis, terwijl het aantal patiënten met een recidiefinfarct tijdens het ziekenhuisverblijf groter is na behandeling met intraveneus of intracoronair toegediende streptokinase.

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Op grond van de gegevens die nu ter beschikking staan, kan behandeling met streptokinase worden aanbevolen bij patiënten die binnen enkele uren na het begin van de klachten met een hartinfarct in het ziekenhuis worden opgenomen. Deze behandeling zou uitsluitend moeten worden toegepast bij patiënten die bij opname nog pijn in de borst hebben en een belangrijke ST-elevatie in het electrocardiogram. Waarschijnlijk is behandeling met streptokinase op de lange duur alleen werkzaam bij patiënten met een voorwandinfarct. De follow-up-gegevens uit het Nederlandse onderzoek wijzen er immers op dat patiënten met een onderwandinfarct na behandeling met intracoronaire streptokinase weliswaar een geringe vermindering van de sterftekans hebben, maar tevens een belangrijk verhoogde kans op een recidiefunderwandinfarct. Vooralsnog is het niet duidelijk waardoor het komt, dat patiënten met afwijkingen in de rechter coronairarterie en een onderwandinfarct een grotere kans hebben op een, doorgaans niet dodelijk, recidiefinfarct dan patiënten met afwijkingen in de ramus descendens anterior van de linker coronairarterie met een voorwandinfarct, terwijl het ook nog niet bekend is hoe deze recidiefinfarctering het beste kan worden voorkomen.

Het is waarschijnlijk dat de combinatie van intraveneuze gevolgd door intracoronaire behandeling werkzamer is dan intraveneuze behandeling alleen. Vooralsnog is het echter niet zeker hoe groot dit verschil in werkzaamheid is. Ten einde deze vraag te kunnen beantwoorden zijn er momenteel in Europa en in de Verenigde Staten twee belangrijke onderzoeken gaande, waarbij onder meer de effecten van intraveneuze toediening van weefselplasminogeenactivator alleen, en intraveneuze toediening van weefselplasminogeenactivator met aansluitend coronariografie en dilatatie van de bij het infarct betrokken coronairarterie door middel van PTCA zullen worden vergeleken. Deze onderzoeken zullen in de loop van 1987 een antwoord moeten geven op de vragen, welke methode van trombolytische behandeling het doeltreffendst is, welke groepen patiënten de meeste baat bij

deze behandeling hebben en welke nabehandeling moet worden gegeven bij patiënten, die in de acute fase van het infarct behandeling met streptokinase, weefselplasminogeenactivator dan wel een acute angioplastiek hebben ondergaan.

De belangrijkste conclusie uit de besproken onderzoeken is dat trombolytische behandeling bij patiënten met een acuut infarct alleen zinvol is, indien deze vroeg wordt gegeven. Hoe vroeger, hoe beter! Bij de G.G. & G.D. te Amsterdam en Rotterdam is derhalve met steun van de Nederlandse Hartstichting een onderzoek begonnen ten einde na te gaan of, en onder welke voorwaarden, behandeling met intraveneuze thrombolitica reeds vóór het transport naar het ziekenhuis, direct na aankomst van de ambulanceverpleegkundige kan worden ingesteld.

LITERATUUR

- 1 Simoons ML, Serruys PW, Brand M van der, et al. Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985; ii: 578-82.
- 2 Simoons ML. Verbeterde prognose voor patiënten met een acuut hartinfarct door vroege trombolyse. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1276-80.
- 3 Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; i: 397-401.
- 4 DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
- 5 Yusuf S, Collins R, Peto R, et al. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985; 6: 556-85.
- 6 Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, Kreutzer H. Initial experience with transluminal recanalization of the recently occluded infarct related coronary artery in acute myocardial infarction - comparison with conventionally treated patients. *Clin Cardiol* 1979; 2: 92-5.
- 7 Brand M van den, Hugenholtz PG. Is intracoronaire streptokinase-toediening een nieuwe behandelingswijze van coronarietrombose? *Ned Tijdschr Geneesk* 1981; 125: 1513-9.
- 8 Serruys PW, Brand M van den, Hooghoudt TEH, et al. Coronary recanalization in acute myocardial infarction: immediate results and potential risks. *Eur Heart J* 1982; 3: 404-15.
- 9 Hugenholtz PG, Rentrop P. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: quo vadis? A review of the recent literature. *Eur Heart J* 1982; 66: 395-403.
- 10 Simoons ML, Serruys PW, Brand M van den, et al. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 717-28.
- 11 Serruys PW, Simoons ML, Suryapranata H, et al. Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 729-42.
- 12 Anderson JL, Marshall HW, Bray BE, et al. A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 308: 1312-8.
- 13 Leiboff RH, Katz RJ, Wasserman AG, et al. A randomized, angiographically controlled trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 53: 404-7.
- 14 Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Fritz JK. Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 1477-82.
- 15 Khaja F, Walton JA, Breymer JF, et al. Intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Report of a prospective randomized trial. *N Engl J med* 1983; 308: 1305-11.
- 16 Raizner AE, Tortoledo FA, Verani MS, Reet RE van. Intracoronary thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a prospective, randomized controlled trial. *Am J Cardiol* 1985; 55: 130-9.

- 17 Rentrop KP, Feit H, Blanke H, et al. Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 1457-63.
- 18 Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Stadius ML, Maynard C, Fritz JK. The Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 312: 1073-8.
- 19 Ritchie JL, Davis KB, Williams DL, Caldwell J, Kennedy JW. Global and regional left ventricular function and tomographic radionuclide perfusion: The Western Washington intracoronary streptokinase in myocardial infarction trial. *Circulation* 1984; 70: 867-75.
- 20 Rentrop KP. Thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 71: 627-31.
- 21 Verstraete M, Boty M, Collen D, et al. Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985; i: 842-9.
- 22 Verstraete M, Brower RW, Collen D, et al. Double blind randomized trial of intravenous tissue type plasminogen activator versus placebo in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985; ii: 965-9.
- 23 TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1984; 932-6.
- 24 Serruys PW, Wijns W, Brand M van den, et al. Is transluminal coronary angioplasty mandatory after successful thrombolysis? *Br Heart J* 1983; 50: 257-65.

Aanvaard op 28 april 1986

Bladvulling

'Winter-Curort für Brustkranken', niet geestdriftig ontvangen
Onder het opschrift: „klimatischer Hexensabbath” wordt door Dr. SCHLESINGER in de *Wochenschrift* van 26 December een ironische kritiek van de rage onzer eeuw, om de meest verschillende Kurorten voor den borstlijder uit te denken, geleverd. Zoowel de speculatie-geest van verschillende hotelhouders als van verschillende doctoren is daarvan de oorzaak, en de groote Hotelgenius van Wildbad-Gastein, de onvermoeide STRAUBINGER, niet tevreden met in den winter van zijne zomer-vermoeienissen uit te rusten, kwam, zooals SCHLESINGER zich uitdrukt, zelfs onlangs op het denkbeeld om ook Gastein als „Winter-Curort für Brustkranken” te proclameeren. Voor den ongelukkigen borstlijder kan slechts de vraag, of hij in een koud of in een warm klimaat moet vertoeven, in aanmerking komen. Er kan even goed, zooals SCHLESINGER zegt, „eine vernünftige ärztliche Anzeige” voor Egypte, Madera, Catanie en de Riviera, als voor Davos, Görbersdorf, Gastein en Kamtschatka gevonden worden. Toch is het eene of het andere nonsens. Beide kunnen in normale geneeskundige hersenen niet om den voorrang strijden. Eeuwen lang zijn duizende geneeskundige autoriteiten slechts voor zuidelijke klimatische Kurorte in de bres gesprongen, en slechts enkele „Extrawurst-Kliniker und Justament-nicht-Therapeuten” zijn in belachelijke uitersten vervallen. Goddank zijn tot dusverre hunne pogingen nog door geene klinische celebriteiten gesteund, en in onze veertigjarige ervaring bleef het ons gelukkig nog onbekend, dat door een SKODA, een OPPOLZER, een FRERICHS of een BAMBERGER ooit een borstlijder „in die Verbannung eines winterlichen Höhenklima's” werd gezonden.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1886; 30 (I): 360.)