

# Trombolytische therapie van het acute hartinfarct

A. E. R. ARNOLD, M. L. SIMOONS EN J. LUBSEN

Trombolytische behandeling van het hartinfarct is één van de belangrijkste aanwinsten van de laatste jaren voor het therapeutisch arsenaal van de medicus practicus. Elders in dit tijdschrift worden de belangrijkste onderzoeksresultaten samengevat.<sup>1</sup> De eerste onderzoeken naar de baten van trombolysie bij het hartinfarct dateren van meer dan 20 jaar geleden. Doordat geen metingen van infarctgrootte of functie van de linker hartkamer werden verricht en de onderzoeken steeds te klein waren om sterftereductie door trombolysie aan te kunnen tonen, konden er geen conclusies uit worden getrokken. Dit is wél mogelijk bij de onderzoeken die gedurende de laatste jaren zijn uitgevoerd.

## DE KEUZE VAN HET THROMBOLYTICUM

Voor zowel intraveneus als intracoronair toegediend streptokinase, voor anisoylated plasminogen streptokinase activator complex (APSAC) en voor recombinant weefsel-plasminogeenactivator (rt-PA) is aangetoond dat trombolysie een vermindering van sterfte teweegbrengt. Het is verleidelijk de vorm van therapie te kiezen, die gebruikt werd in het onderzoek met de grootste sterftereductie. Het artikel in dit tijdschrift toont echter aan hoe weinig onderling vergelijkbaar deze onderzoeken zijn. Onderzoeken die de verschillende methoden van trombolysie bij eenzelfde groep patiënten vergelijken, zijn nog niet afgerond. Vooralsnog gelden de volgende gegevens:

- Intraveneus toegediend rt-PA is anderhalf à twee keer zo effectief als intraveneus toegediend streptokinase bij het vroeg (binnen 90 min) openen van afgesloten kransvaten; de vroege kransvatdoorgankelijkheid na rt-PA intraveneus toegediend benadert zo die na intracoronair toegediend streptokinase.<sup>2,3</sup>
- Indien de eerste bevindingen met APSAC in verder onderzoek worden bevestigd, benadert intraveneus toegediend APSAC de effectiviteit van intracoronair toegediend streptokinase.<sup>4,5</sup> APSAC is daardoor wellicht qua kransvatrekanalisatie even effectief als rt-PA. Therapie met rt-PA of APSAC lijkt dan ook de eerste keus te zijn voor klinieken zonder mogelijkheden voor onmiddellijke hartcatheterisatie. In klinieken met deze mogelijkheid is intracoronair toegediend streptokinase (voorafgegaan door intraveneuze toediening) een goed alternatief. Bij patiënten met een contra-indicatie voor trombolysie kan onmiddellijke ballondilatatie zonder trombolysie worden overwogen.

Zie ook de artikelen op bl. 338, 341, 349, 354, 358 en 366.

## INDICATIES VOOR TROMBOLYSE

In tabel 1 wordt een behandelingsvoorstel gegeven dat is gebaseerd op de richtlijnen voor trombolysie zoals die in gebruik zijn in het Thoraxcentrum.

Per patiënt moet een afweging gemaakt worden van de verwachte voor- en nadelen van trombolytische therapie. Factoren die de resultaten van trombolysie bepalen zijn: de duur van begin van de symptomen tot het begin van de therapie; de hoeveelheid van het bedreigde hartspierweefsel, te meten aan de som van ST-elevatie en de hemodynamische toestand van de patiënt (meer winst van trombolysie bij hartinsufficiëntie).<sup>6</sup>

Er is onduidelijkheid ontstaan over de vraag of trombolysie meer dan 6 uur na het begin van de klachten nog zinvol is. Dierexperimenteel onderzoek leerde dat na 6 uur de necrose in het infarctgebied voltooid is. In het GISSI-onderzoek was geen reductie in 1-jaarssterfte meer aantoonbaar wanneer streptokinase na 6 uur werd gegeven; bij behandeling na 9 uur was de sterfte zelfs hoger in de trombolysiegroep.<sup>7</sup> In het ISIS-2-onderzoek werd nog wel enige winst gevonden bij patiënten die tussen 5 en 24 uur na het ontstaan van het infarct met streptokinase behandeld werden, hoewel minder dan bij vroeg behandelde patiënten.<sup>8</sup> Vooralsnog is echter niet duidelijk welke patiënten nog zo laat tot het onderzoek werden toegelaten. Waren dit patiënten met veelvuldig recidiverende pijn aanvallen die te kortdurend waren om volledige necrose van het hartspierweefsel te veroorzaken (onstabiele angina pectoris)? Zolang niet duidelijk is hoe de patiënten die baat hebben van na 6 uur toegediend streptokinase zijn te herkennen in de praktijk, is deze 'late' trombolysie niet wenselijk.

Een leeftijd van 70 à 75 jaar en hoger was in de meeste onderzoeken een contra-indicatie voor trombolysie wegens een hoger risico van intracerebrale bloedingen. In het ISIS-2-onderzoek, waarin geen leeftijdsgrens werd gehanteerd, had ook de groep patiënten met een leeftijd boven 70 jaar baat bij trombolysie.<sup>8</sup> In het onderzoek van Wilcox et al. had de leeftijdsgroep van 70 tot 75 jaar zelfs de meeste baat bij trombolytische behandeling. Leeftijd kan waarschijnlijk niet als absolute contra-indicatie voor trombolysie worden gezien. Men moet echter oppassen bij het trekken van conclusies uit analyses van subgroepen. Ongelijke verdeling over de verschillende leeftijdscategorieën van andere determinanten van sterfte dan trombolytische behandeling werden namelijk niet bestreden, noch vooraf door gestratificeerde randomisatie, noch achteraf door gestratificeerde analyse. Hierdoor kan het verschil in sterfte tussen de behandelingsgroepen

Erasmus Universiteit, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.  
Thoraxcentrum: A. E. R. Arnold (tevens Centrum voor Klinische Besliskunde) en dr. M. L. Simoons, cardiologen.  
Centrum voor Klinische Besliskunde: prof. dr. J. Lubsen, epidemioloog.  
Correspondentie-adres: A. E. R. Arnold.

TABEL 1. Behandelingsvoorstel voor trombolytische therapie van het acute hartinfarct, gebaseerd op de richtlijnen die in het Thoraxcentrum te Rotterdam in gebruik zijn

altijd: onmiddellijk 160 tot 250 mg acetylsalicylzuur geven (per os – dóór te kauwen – of intraveneus)

patiënten komen in aanmerking voor trombolyse als aan punt 1 t.m. 4 is voldaan

- (1) minimaal 30 min klachten die hartinfarct doen vermoeden, niet reagerend op nitroglycerine
- (2) tijdsduur van begin van klachten tot trombolyse gegeven kan worden maximaal 6 uur
- (3) ECG-afwijkingen passend bij een acuut hartinfarct (ST-elevatie/depressie in J-punt):

	tijdsduur tot trombolyse	
	0,5-3 uur:	3-6 uur:
ST-elevatie in ten minste 2 afleidingen van V <sub>1</sub> -V <sub>4</sub> of:	0,2 mV	0,3 mV
ST-elevatie in ten minste 2 andere afleidingen of:	0,1 mV	0,2 mV
ST-elevatie in ten minste 2 afleidingen van II, III, aVF, V <sub>5</sub> , V <sub>6</sub> met: ST-depressie in ten minste 2 afleidingen van V <sub>1</sub> -V <sub>4</sub> (achterwandinfarct) of:		0,1 mV
klinische aanwijzingen voor groot infarct, indien ECG niet beoordeeld kan worden (bijvoorbeeld compleet linker bundeltakblock)		0,3 mV

- (4) afwezigheid van:
  - traumatische reanimatie
  - beademing
  - minder dan 14 dagen geleden eerder doorgemaakt transmuraal infarct (Q-golven)
  - recent trauma (hoofd, buik)
  - recente punctie in niet van buitenaf comprimeerbaar vat (bijv. V. subclavia)
  - intramusculaire injectie
  - zwangerschap of menstruatie
  - grote chirurgische ingreep korter dan 3 maanden geleden
  - cerebrovasculair accident korter dan 3 maanden geleden
  - gastro-intestinale bloeding korter dan 3 maanden geleden
  - genitale of urologische bloeding korter dan 3 maanden geleden
  - afwijkende hemostase
  - ernstige leverziekte (alcoholisme)
  - diabetische retinopathie
  - ernstige, langdurig onbehandelde hypertensie
  - andere loci minoris resistentiae die bij bloeding een niet aanvaardbaar risico kunnen vormen

n.b. Indien alleen aan punt 1 t.m. 3 is voldaan: overweeg mechanische rekanalisatie met voerdraad en ballondilatatie

keuze van trombolytische behandeling

rt-PA	of APSAC:	of streptokinase:
heparine 5000 IE in bolus, erna 1000 IE/uur		
rt-PA: 10 mg bolus	30 mg in 5 min	500.000 IE intraveneus in 20 min
50 mg in 1e uur	intraveneus	250.000 IE intracoronair in 60 min
20 mg in 2e uur		eventueel mechanische rekanalisatie met voerdraad en ballondilatatie bij blijvende afsluiting
20 mg in 3e uur intraveneus	na 6 uur: heparine 1000 IE/uur	na 6 uur: heparine 1000 IE/uur

in de hoogste leeftijdscategorie bijvoorbeeld zijn veroorzaakt door de combinatie van een overmaat aan patiënten met kleine infarcten in de met trombolyse behandelde groep en een overmaat aan patiënten met grote infarcten in de controlegroep.

Op basis van genoemde factoren moet een afweging worden gemaakt van voor- en nadelen van trombolytische therapie. Bij een patiënt die een klein onderwandinfarct heeft met bijvoorbeeld een ST-elevatie van 0,1 mV in afleidingen II en aVF bij opname 5 uur na begin van de klachten, zullen de baten van trombolyse niet opwegen tegen het risico van een intracerebrale bloeding (0,5 tot 1%).

KEUZE VAN TROMBOLYTISCHE BEHANDELING

Volgens onze richtlijnen voor trombolyse dienen alle patiënten zo snel mogelijk 160 of 250 mg acetylsalicylzuur per os of intraveneus toegediend te krijgen, waarna een onderhoudsbehandeling moet volgen. De optimale dosis acetylsalicylzuur en de duur van de onderhoudsbehandeling zijn onbekend; gebruikte doseringen variëren van 100 mg om de dag gedurende 2-4 weken,<sup>10</sup> tot 160 mg per dag gedurende 5 weken.<sup>8</sup>

In klinieken zonder mogelijkheid voor angiografie is het intraveneus toedienen van 100 mg rt-PA (10 mg bolus, 50 mg in eerste uur, 40 mg in 2 uur erna), gecombineerd met heparinisatie gedurende de ziekenhuisopname en een onderhoudsbehandeling met acetylsalicylzuur waarschijnlijk de beste behandeling. Een goed alternatief is een intraveneuze bolus van 30 mg APSAC in 5 min gevolgd door heparinisatie vanaf 6 uur na het begin van trombolyse.

Niet-invasieve methoden om de kransvatdoorgankelijkheid in het eerste uur vast te stellen (verdwijnen van pijn en ST-elevatie, ontstaan van ritmestoornissen) zijn teleurstellend.<sup>11</sup> Een strategie waarbij iedere patiënt in de acute fase gecatheteriseerd wordt, om alleen patiënten zonder rekanalisatie (25% van de patiënten) te selecteren voor mechanische rekanalisatie en (of) ballondilatatie, is nog onvoldoende onderzocht. Er is daarom vooralsnog geen indicatie voor routinematige hartcatheterisaties in de acute fase of erna. Een hartcatheterisatie is wél geïndiceerd, indien bij een patiënt opnieuw ischemie optreedt of indien bij fietsergometrisch onderzoek voor ontslag uit het ziekenhuis een patiënt een beperkte inspanningstolerantie heeft of anderszins een verhoogd risico wordt gevonden (bloeddruk daling gedurende inspanning).

In klinieken met faciliteiten voor hartcatheterisatie kan, in plaats van rt-PA, 500.000 IE streptokinase in 20 min intraveneus toegediend worden, gevolgd door onmiddellijke (in ieder geval binnen 1 uur) hartcatheterisatie en intracoronaire toediening van 250.000 IE streptokinase in 60 min, gevolgd door heparinisatie vanaf 6 uur na de hartcatheterisatie. De waarde van ballondilatatie in geval van een, na succesvolle rekanalisatie met intracoronair toegediend streptokinase, resterende kransvatver-nauwing is niet overtuigend aangetoond.<sup>12</sup> Bij patiënten met persisterende kransvatocclusie kan mechanische perforatie en ballondilatatie worden overwogen. Dit-

TABEL 2. De gedurende het eerste jaar na een hartinfarct gemaakte kosten van conventionele therapie in vergelijking met de geschatte kosten van trombolytische behandeling, uitgedrukt in kosten per gewonnen levensjaar

	<i>conventionele therapie</i>	<i>trombolysie met streptokinase intraveneus</i>	<i>trombolysie met APSAC intraveneus</i>	<i>trombolysie met rt-PA intraveneus</i>	<i>trombolysie met streptokinase intracoronair</i>
kransvatdoorgankelijkheid na 90 min (%)	20	40-55	60-85	70-80	80-90
overlevingsverwachting (in jaren)	15,3				
totale medische kosten 1e jaar*	20.720				
meerkosten van trombolysie		1030-1240	2850-3180	4060-4090	7800
aantal gewonnen levensjaren		0,5-0,8	1,0-1,4	1,3-1,3	1,5
kosten per gewonnen levensjaar		1650-2060	2290-2850	3180-3250	6070

\* In Nederlandse gulden, inbegrepen zijn kosten van electieve catheterisatie, ballondilatatie, kransvatchirurgie, ziekenhuisverblijf en geneesmiddelen gedurende het eerste jaar na het hartinfarct.<sup>15</sup>

zelfde geldt voor patiënten met een contra-indicatie voor trombolytische therapie. Na trombolysie met rt-PA is ballondilatatie onmiddellijk na trombolysie niet zinvol.<sup>13 14</sup>

#### DE KOSTEN VAN TROMBOLYSE

Therapie met thrombolytica lijkt op het eerste gezicht duur. Een behandeling met intraveneus toegediend streptokinase kost ongeveer 600 gulden, met intracoronair toegediend streptokinase 6200 gulden.<sup>15</sup> Een behandeling met APSAC kost 2000 gulden en met rt-PA circa 3000 gulden (opgave leverancier). Wanneer men echter de kosten per gewonnen levensjaar (kosten verbonden aan een bepaalde therapie gedeeld door het aantal gewonnen levensjaren) beschouwt, is deze vorm van therapie goedkoper dan menig algemeen aanvaarde vorm van therapie (tabel 2). De gegevens in tabel 2 over de levensverwachting en gedurende het eerste jaar gemaakte kosten van conventionele therapie en die over trombolysie met intracoronair toegediend streptokinase werden ontleend aan Vermeer et al.<sup>15</sup> De kosten van intraveneus toegediend streptokinase, APSAC en rt-PA werden bepaald door interpolatie, onder de aanname van een lineaire relatie tussen kransvatdoorgankelijkheid en de levensverwachting enerzijds en de behoefte aan andere behandeling voor herstel van de circulatie (ballondilatatie en kransvatchirurgie) anderzijds. De schattingen voor de kransvatdoorgankelijkheid na behandeling met de verschillende thrombolytica werd ontleend aan ons artikel elders in dit tijdschriftnummer.<sup>1</sup> De gemiddelde levensverwachting zonder trombolysie werd berekend op 15,3 jaar.<sup>15</sup> Met trombolysie komt daar 0,5 à 1,5 jaar bij. Voor patiënten met binnen de 2 uur behandelde grote voorwandinfarcten zelfs 3,6 jaar.<sup>15</sup> De kosten per gewonnen levensjaar (inclusief alle uitgaven gedurende het eerste jaar) variëren van f 1500,- tot f 6000,-. Het model is niet voldoende nauwkeurig voor een betrouwbare kostenvergelijking tussen de verschillende thrombolytica. Hiervoor moeten wij wachten op een onderzoek dat de kosten en baten van de verschillende thrombolytica direct vergelijkt. Wel mag waarschijnlijk worden geconcludeerd dat trombolysie, ongeacht met welk middel, goedkoop is in vergelijking met algemeen aanvaarde therapieën zoals bloeddrukverlaging (f 12.500,- om één levensjaar te winnen)<sup>16</sup> en hemodialyse (f 40.000,- per

gewonnen levensjaar).<sup>17</sup> De kosten per gewonnen levensjaar van trombolysie zijn gelijk aan die van kunstklepimplantatie voor aortaklepstenose en aan die van pacemakerimplantatie voor atrioventriculair block.<sup>17</sup> Bij vroege trombolytische behandeling van patiënten met een groot voorwandinfarct zijn de kosten per gewonnen levensjaar nog veel gunstiger: rond 60% lager dan de kosten vermeld in tabel 2.<sup>15</sup>

#### CONCLUSIE

Met de komst van rt-PA en APSAC heeft de clinicus de beschikking gekregen over zeer effectieve, intraveneus toe te dienen thrombolytica. Hiermee kan de sterfte ten gevolge van het hartinfarct, afhankelijk van de duur van de klachten en van de afwezigheid van contra-indicaties voor trombolysie, met meer dan 50% worden gereduceerd met een beperkt risico op ernstige bloedingen. Zelden werd in de geneeskunde een therapie geïntroduceerd met een dergelijk gunstig effect op de volksgezondheid. De structuur van de Nederlandse gezondheidszorg moet aangepast worden, teneinde trombolysie zo vroeg mogelijk toe te kunnen passen, bijvoorbeeld reeds in de ambulance vóór opname in het ziekenhuis. Tevens is het ons aller verantwoordelijkheid om de bevolking bewust te maken van de noodzaak om bij klachten die passen bij een acuut hartinfarct, onmiddellijk medische hulp te zoeken.

#### LITERATUUR

- 1 Arnold AER, Simoons ML, Lubsen J. Trombolytische therapie van het acute hartinfarct anno 1988. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 341-9.
- 2 Verstraete M, Bernard R, Bory M, et al. Randomised trial of intravenous rt-PA versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985; i: 842-7.
- 3 Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987; 76: 142-54.
- 4 Bonnier JJRM, Visser PF, Klomps HC, et al. Comparison of intravenous APSAC with intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62: 25-30.
- 5 Anderson JL, Rothbard RL, Hackworthy RA, et al. Multicenter reperfusion trial of intravenous APSAC in acute myocardial infarction: controlled comparison with intracoronary streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1153-63.
- 6 Vermeer F, Simoons ML, Bär F, et al. Which patients benefit most from early thrombolytic therapy with intracoronary streptokinase. *Circulation* 1986; 74: 1379-89.

- <sup>7</sup> Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; ii: 871-4.
- <sup>8</sup> ISIS-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; ii: 349-60.
- <sup>9</sup> Wilcox RG, Lippe G von der, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR (for the ASSET study group). Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian study of early thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; ii: 525-30.
- <sup>10</sup> Werf F van der, Arnold AER, for the European cooperative study group for recombinant tissue type plasminogen activator. Intravenous tissue type plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function and survival in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1988; 297: 1374-9.
- <sup>11</sup> Califf RM, O'Neill W, Stack RS, et al. Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 658-62.
- <sup>12</sup> Erbel R, Pop T, Henrichs K-J, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after thrombolytic therapy: a prospective controlled randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 485-95.
- <sup>13</sup> Simoons ML, Arnold AER, Betriu A, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988; i: 197-203.
- <sup>14</sup> Topol EJ, Califf RM, George BS, et al. and the TAMI study group. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 581-8.
- <sup>15</sup> Vermeer F, Simoons ML, Zwaan C de, et al. Cost benefit analysis of early thrombolytic treatment with intracoronary streptokinase. *Br Heart J* 1988; 59: 527-34.
- <sup>16</sup> Weinstein MC, Fineberg HV. *Clinical decision analysis*. Philadelphia: Saunders, 1980: 261-3.
- <sup>17</sup> Williams A. Economics of coronary artery bypass grafting. *Br Med J* 1985; 291: 326-9.

Aanvaard op 31 oktober 1988

## ISIS-2, een internationaal onderzoek naar overleving na een hartinfarct: de macht van het grote getal?

R. W. KOSTER

Sinds de hernieuwde belangstelling vanaf 1979 voor trombolysen,<sup>1</sup> is door een aantal kleine en grote gerandomiseerde onderzoeken waarbij van een placebo gebruik werd gemaakt, de plaats van deze behandeling bij het acute hartinfarct duidelijk geworden. Sommige onderzoekers hebben daarbij meer dan duizend patiënten in hun onderzoek betrokken. In het onderzoek van de ISAM study group werden 1741 patiënten at random verdeeld tussen behandeling met streptokinase of placebo.<sup>2</sup> In het onderzoek van de AIMS study group werden 1004 patiënten willekeurig verdeeld tussen 'anisoylated plasminogen streptokinase activator complex' (APSAC) en placebo,<sup>3</sup> maar de absolute topper in onderzoeksomvang was de GISSI-studie, waarin 11.806 patiënten werden gerandomiseerd tussen streptokinase en placebo.<sup>4</sup> Hoewel de ISAM-studie geen belangrijk verschil tot de 21e dag na ontstaan van het hartinfarct kon aantonen, wezen de andere onderzoeken overtuigend in de richting van een klinisch belangrijk verschil in zowel vroege als late sterfte. Het grote aantal patiënten in de GISSI-studie liet daarbij ook een nauwkeurige schatting toe van het belang van het tijdsverloop tot behandeling: mede op grond van dit onderzoek is nu het nut van trombolysen algemeen aanvaard, mits toegepast binnen ten hoogste 4 à 6 uur na ontstaan van de verschijnselen.

Het record in onderzoeksomvang is nu gebroken door de recente rapportage in *The Lancet* van ISIS-2 (second

Zie ook de artikelen op bl. 335, 341, 349, 354, 358 en 366.

international study of infarct survival), waaraan meer dan 400 ziekenhuizen in 16, voornamelijk Europese, landen hebben bijgedragen.<sup>5</sup> In dit vanuit Oxford, Engeland geleide onderzoek werd aan 17.189 patiënten aselect een behandeling toegewezen. Al vóór het artikel verscheen, werden voorlopige resultaten, niet zonder gevoel voor publiciteit, openbaar gemaakt tijdens de vergadering van de American College of Cardiology in maart 1988 in Atlanta. Een en ander was zelfs onderwerp van een 'cover story' van *Newsweek*. Onderzoeksopzet en uitvoering wijken af van de tot nu toe toegepaste; ook de resultaten zijn in een aantal opzichten onverwacht. Het is daarom zinvol dieper in te gaan op opzet, resultaten en conclusies van dit onderzoek.

### ONDERZOEKSOPZET

Het betreft een gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek met een behandeling met 1,5 miljoen IE streptokinase intraveneus toegediend in 60 minuten, of 160 mg acetylsalicylzuur (per os) gedurende één maand, of beide te zamen of geen van beide. Er is dus een dubbele randomisatie: voor streptokinase en voor acetylsalicylzuur. In de figuur is deze situatie afgebeeld. Afhankelijk van het feit of men in horizontale richting de rijen, of in verticale richting de kolommen bekijkt, krijgt men met de buiten het kader geplaatste totalen een indruk van respectievelijk het effect van acetylsalicylzuur of streptokinase. Daarbij moet men echter bedenken dat steeds de

Academisch Medisch Centrum, afd. Cardiologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Dr. R. W. Koster, cardioloog.