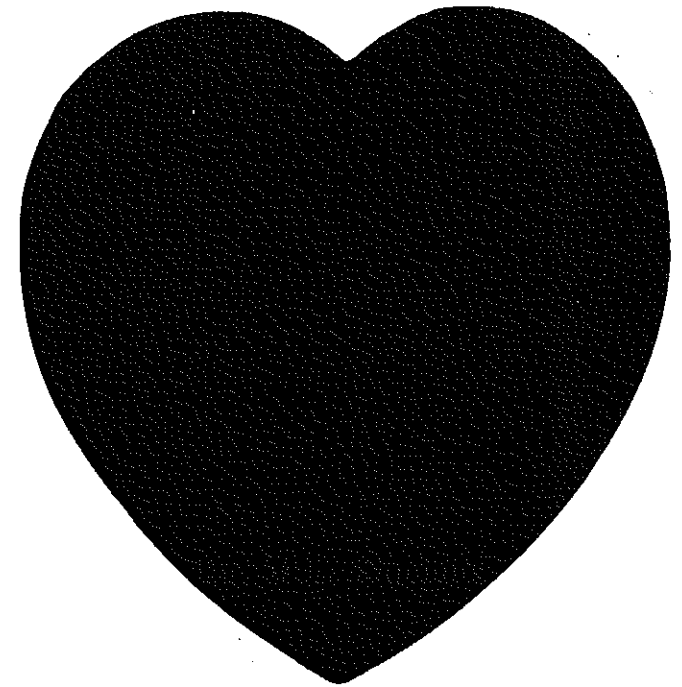


GENEZEN IS BETER DAN VOORKOMEN



Red. Eur 1996: 006

GENEZEN IS BETER DAN VOORKOMEN

Dr. M.L. Simoons

P

GENEZEN IS BETER DAN VOORKOMEN

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
bijzonder hoogleraar in de Klinische Cardiologie,
in het bijzonder de intensieve cardiologische zorg
aan de Faculteit der Geneeskunde en
Gezondheidswetenschappen vanwege het Academisch
Ziekenhuis Rotterdam
op 12 april 1990

door

Dr. M.L. Simoons

Mijnheer de Rector Magnificus,
zeer gewaardeerde toehoorders

De titel "Genezen is beter dan voorkomen" behoeft enige correctie, maar is, zoals ik U zal aantonen in de cardiologie beter van toepassing dan het bekende gezegde dat voorkomen beter zou zijn.

GENEESKUNDE OF BEHANDELKUNDE

Voor ons cardiologen is geneeskunde eigenlijk een te pretentieuze omschrijving. Helaas kunnen wij de meeste hart- en vaatziekten niet genezen. Infectieziekten kunnen genezen, evenals gebroken armen en benen. Aangeboren hartafwijkingen kunnen door onze collegae chirurgen worden gecorrigeerd en klepafwijkingen kunnen worden gerepareerd, maar helaas niet genezen. De ziekte waar wij in ons vak het meeste mee te maken hebben, het coronair lijden, verkalking van de kransslagaderen, is progressief. Bij iemand die coronair lijden heeft, lopen wij in feite steeds achter de feiten aan. Wij kunnen angina pectoris, pijn op de borst, behandelen met beta-blokkers, nitraten, en calcium antagonisten. Wij kunnen een vernauwde kransslagader oprekken en de doorbloeding verbeteren met ballon dilatatie of andere interventies. Wij kunnen de chirurg vragen een omleiding, een coronaire bypass aan te leggen. Soms kunnen wij door tijdige behandeling complicaties zoals een hartinfarct voorkomen, maar genezen, nee. Ondanks dergelijke ingrepen nemen de coronair afwijkingen toe, zodat de meeste patienten na enkele jaren, of misschien pas na 10 of 20

jaar een tweede en soms een derde of vierde ingreep moeten ondergaan.

Een groot deel van de cardiologie is dus geen geneeskunde, maar behandelkunde. Het is onze taak om bij patienten, uit een groot aantal mogelijkheden, steeds de optimale behandeling te kiezen. Hierbij moeten wij ons realiseren, dat de nu gekozen behandeling vaak slechts een stap zal zijn op een lange weg waarop meerdere interventies mogelijk zijn.

De titel van deze rede zou dus moeten zijn : **Behandelen is beter dan voorkomen.**

HARTZIEKTEN VOORKOMEN, EEN POLITIEKE ZAAK

Voorkomen is beter als wij spreken over het verkeer of andere plaatsen waar ongelukken kunnen optreden. Het is beter een ongeluk te voorkomen dan de gevolgen van het ongeluk te moeten behandelen. Ook bestuurlijk is het beter problemen voor te zijn dan ze achteraf te moeten oplossen. Een lange termijn visie is beter dan ad hoc oplossingen voor gerezen problemen.

Voorkomen is beter als het gaat over algemene maatregelen die de volksgezondheid kunnen verbeteren. Infectieziekten kunnen voor een groot deel worden voorkomen door schoon water, goede hygiëne en dergelijke. Binnen het vakgebied van de cardiologie kan een deel van de klepafwijkingen worden voorkomen door preventie en adequate behandeling van infecties met Streptococci en door endocarditis profylaxe. Wij weten ook dat een groot deel van de ziekten van de kransslagaderen kan worden voorkomen door niet te roken en verstandig te eten.

Algemene maatregelen om het roken te verminderen, en het cholesterol-gehalte bij de bevolking te verlagen zouden zeer effectief kunnen zijn. De medische wetenschap heeft in belangrijke mate bijgedragen tot de kennis dat roken, een verhoogd cholesterol-gehalte en een hoge bloeddruk de kans op ziekte vergroten. Maatregelen om het roken in Nederland te verminderen, de eetgewoonten en de kwaliteit van voedingsmiddelen aan te passen, moeten echter genomen worden door politici. De medische bewijsvoering is rond, de politiek-organisatorische uitvoering blijft hierbij achter.

Akties om het roken tegen te gaan zouden best wat agressiever mogen zijn. Wat vindt U van een advertentie met enkele artsen en verpleegkundigen die uitroepen : "Rook wat meer, dan zijn onze banen verzekerd".

Er zijn geen pillen om mensen te laten stoppen met roken. Zelfs als deze er zouden zijn, ligt het meer voor de hand om een dergelijke slechte gewoonte te bestrijden door algemene maatregelen dan door het gebruik van medicamenten, zeker, indien deze medicamenten jarenlang zouden moeten worden gebruikt.

Er zijn wel pillen om het cholesterol-gehalte te verlagen. De nieuwste medicamenten zijn zeer effectief, en er wordt ondermeer door de afdeling cardiologie van het Thoraxcentrum onderzoek gedaan om vast te stellen of verlaging van het cholesterol-gehalte met deze medicamenten inderdaad de toestand van de coronairvaten, en daarmee de prognose van onze patienten verbetert. In deze Multicenter Anti Atherosclerose Studie, afgekort het MAAS onderzoek, zijn 404 patienten opgenomen uit 11 ziekenhuizen in 6 landen. Het Thoraxcentrum heeft met 69 patienten de grootste bijdrage geleverd. De helft van de patienten wordt behandeld met

Geen hartdood of hartinfarct bij placebo behandeling	96 %
Toch hartinfarct of hartdood ondanks medicament	2,7 %
Baten	1,4 %

Tabel 1 :

Samenvatting van de gegevens van de Helsinki Heart Study (Frick et al., 1987), waarin een cholesterol verlagende behandeling met Gemfibrozil is vergeleken met placebo behandeling bij 4081 mannen met een verhoogd cholesterol gehalte.

het cholesterol verlagende middel Simvastatin - Zocor - en de andere helft met een placebo. Vooraf en na 2 jaar behandeling wordt een coronair angiogram gemaakt. Met behulp van kwantitatieve computer analyse van het angiogram willen wij vaststellen of bij patienten die behandeld worden met het cholesterol verlagende middel de afwijkingen in de kransslagaderen minder snel toenemen, of misschien zelfs afnemen in vergelijking met de controle groep. De resultaten van het MAAS onderzoek zullen begin 1992 beschikbaar komen. Maar zelfs als wij in dit onderzoek zullen aantonen dat de ontwikkeling van coronair-lijden vertraagd kan worden door nieuwe cholesterol verlagende medicamenten, is het nog de vraag of deze op grote schaal moeten worden toegepast. Dit zou zeer kostbaar zijn, en wij moeten ons realiseren, dat de meeste personen die behandeld worden om afwijkingen in de toekomst te voorkomen, geen aantoonbare baat bij deze middelen zullen hebben.

In de Helsinki Heart Study bijvoorbeeld werden 2051 mannen met een verhoogd cholesterol-gehalte gedurende 5 jaar behandeld met een ander cholesterol verlagend middel: Gemfibrozil. Deze werden vergeleken met 2030 mannen die een placebo kregen. Binnen 5 jaar kregen 84 personen in de placebo groep een hartinfarct of overleden aan een hartziekte, tegen slechts 56 behandelde patienten. Voorwaar een indrukwekkend resultaat : 28 problemen minder. Echter om dit te bereiken moesten ruim 2000 mannen gedurende 5 jaar een behandelmiddel gebruiken, terwijl de totale sterfte in de behandelde groep niet lager was dan in de placebo groep.

Je kunt ook zeggen dat na 5 jaar 96% van de mensen in het onderzoek overleeft zonder hartinfarct (tabel 1) als zij niet

behandeld werden. 2,7% zal toch een hartinfarct krijgen of dood gaan ondanks de behandeling, zodat de baten worden verkregen bij ten hoogste 1,4% of bij 14 van iedere 1000 mannen die 5 jaar werden behandeld. Is dit werkelijk kosten-effectief ?

Cholesterol verlagende middelen zijn **behandelmiddelen**, goede middelen voor de behandeling van een beperkte groep patienten met belangrijke afwijkingen in de vetstofwisseling. Misschien zijn ze ook geschikt voor patienten met reeds aangetoonde afwijkingen in de bloedvaten, en een matig verhoogd cholesterolgehalte. Het zijn geen **voorkommiddelen**, die op grote schaal verstrekt zouden kunnen worden aan 20% of 50% van de volwassen bevolking. Alhoewel het voor veel mensen gemakkelijker lijkt om pillen te slikken dan om hun gewoontes te veranderen, moeten andere maatregelen worden genomen ter voorkoming van hart- en vaatziekten. Dit is een taak voor politici. Cardiologen en andere artsen kunnen slechts aangeven in welke richting dergelijke maatregelen zouden moeten gaan. De arts, en met name de cardioloog biedt hulp aan individuele patienten met klachten als uiting van een mogelijke ziekte. Wij beoefenen de behandelkunde en niet de voorkomkunde.

HARTINFARCT EN HARTSTILSTAND

Gedurende de laatste 10 jaar hebben wij grote vorderingen gemaakt bij de behandeling van het hartinfarct. Een hartinfarct ontstaat meestal, als bij een patient met afwijkingen in de kransslagaderen, plotseling een verkalkte plek, atherosclerotische plaque, scheurt. Op die plaats ontstaat dan een bloedstolsel, dat

het gehele vat kan afsluiten. De bloedtoevoer naar een gedeelte van de hartspier wordt geblokkeerd, en het weefsel krijgt geen zuurstof meer. Als deze toestand blijft bestaan, zullen na ongeveer een half uur de hartspiercellen gaan afsterven. Dit proces, dat infarctering wordt genoemd, gaat steeds verder totdat na 4 tot 8 uur alle bedreigde hartspiercellen definitief verloren zijn gegaan. Een hartinfarct is een ernstige ziekte, met een grote kans op overlijden.

In 1965 - 67 werden door Meurs 100 patienten beschreven die met een hartinfarct in het Dijkzigt ziekenhuis waren opgenomen. 34 van deze 100 patienten overleden. Bij 14 patienten was de beschadiging van het hart zo ernstig dat het niet meer voldoende kon werken, bij 9 patienten ontstond een scheur van de hartspier, en 10 patienten overleden als gevolg van een hartstilstand. Een stoornis in het hartritme kan optreden bij een hart dat niet ernstig beschadigd is. Deze harten zijn nog te goed om dood te gaan. Om overlijden als gevolg van ritmestoornissen in het ziekenhuis te voorkomen, werden hartbewakingsafdelingen opgericht.

Vervolgens zijn ook vele ambulancediensten, onder andere de voortreffelijke dienst in Rotterdam, met ECG bewakingsapparatuur uitgerust. Tenslotte zijn maatregelen genomen om een patient met een hartstilstand nog eerder, thuis, op straat of tijdens zijn werk te kunnen behandelen. In 1972, slechts 18 jaar geleden, beschreef Fieren 185 patienten met een hartinfarct in de huisartspraktijk op de Utrechtse heuvelrug, waarvan 45% binnen 2 weken overleden was. In feite bleek de sterfte kans het grootst in het eerste uur. Een kwart van de patienten overleed kort na het begin van de klachten, voordat medische hulp geboden kon worden. In

EERSTE HULP BIJ HARTSTILSTAND BUITEN HET ZIEKENHUIS

962	patienten met een hartstilstand gereanimeerd door omstanders,GGD verpleegkundigen of artsen.	
580	patienten direct overleden	
142	patienten later overleden in het ziekenhuis	
240 (25%)	patienten uit het ziekenhuis ontslagen	
	overlevingskans na 1 jaar	80 %
	overlevingskans na 5 jaar	61 %

Tabel 2 :

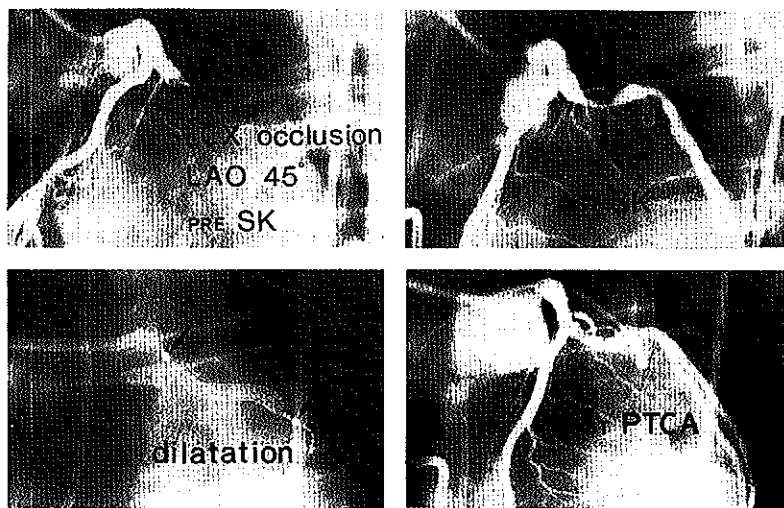
Korte- en langere termijn resultaten van eerste hulp bij hartstilstand buiten het ziekenhuis. Rotterdam 1983 - 1988. Gegevens verzameld door de Stichting Eerste Hulp bij Hartstoring en de Ambulancedienst van de GGD.

Rotterdam zijn reeds meer dan 40.000 leken opgeleid in de techniek van hartmassage en beademing. Meer dan 50 stadgenoten hebben hun leven te danken aan de directe hulp door leken geboden bij een hartstilstand. Nog eens 190 stadgenoten hebben hun leven te danken aan tijdige hulp door een huisarts of ambulance verpleegkundige (tabel 2). De prognose van deze patienten na ontslag uit het ziekenhuis is goed.

Om een optimaal effect te bereiken moet in de komende jaren meer aandacht worden gegeven aan reanimatiecursussen voor 3 doelgroepen : familieleden en huisgenoten van hart-patienten, politie en scholieren. In het Thoraxcentrum zullen wij binnenkort beginnen met een speciale reanimatie cursus bedoeld voor de familieleden van onze patienten.

HARTINFARCT EN TROMBOLYSE

Tot het einde van de jaren 70 bestond de behandeling van patienten met een hartinfarct op een hartbewakingsafdeling uit pijn bestrijden en afwachten. Wij wachtten tot er problemen ontstonden en trachtten deze dan te behandelen. Hierin waren wij vaak succesvol. De sterfte van patienten opgenomen in het ziekenhuis met een hartinfarct, daalde van 30% tot 15%. Bij de patienten die alsnog in het ziekenhuis overleden was het niet meer een ritmestoornis, maar de beschadiging van het hart zelf, die tot de dood leidde. Maatregelen bedoeld om de schade bij het hartinfarct te beperken bleken niet erg effectief. Met behulp van beta-blokkers en nitraten, die het zuurstofgebruik door de hartspier verminderen, kan wel de ontwikkeling van het infarct worden



Coronair angiogrammen van een patient met een hartinfarct. De ramus circumflexus (LCX) van de linker kransslagader is geheel afgesloten. Na Streptokinase (post SK) is het vat weer doorgankelijk, maar resteert een ernstige vernauwing. Deze is vrijwel verdwenen na ballon dilatatie (post PTCA).

vertraagd, maar de uiteindelijke grootte van het infarct blijft in essentie onveranderd.

Een doorbraak werd bereikt door de ontwikkeling van methoden om de bloedtoevoer naar de bedreigde hartspier te herstellen. Tijdig herstel van de doorbloeding kan een deel van de hartspiercellen redden, en zo de grootte van het hartinfarct beperken. Hoe sneller de doorbloeding wordt hersteld, hoe minder de schade. De geneesmiddelen waarmee het stolsel dat het kransvat bij een hartinfarct afsluit kan worden opgelost, worden trombolytica genoemd. Reeds in de jaren 70 werd onderzoek gedaan met het tromboliticum Streptokinase, maar de behandeling vond geen ingang in de praktijk. Achteraf gezien werden de mechanismen van de ontwikkeling van het infarct en de behandeling in die periode onvoldoende begrepen, en werden de meeste patienten te laat behandeld.

De doorbraak kwam toen Rentrop met behulp van coronair angiografie aantoonde dat bij een patient met een hartinfarct door toediening van Streptokinase de afgesloten coronair arterie kan worden geopend. De figuur toont de linker kransslagader bij een patient met een hartinfarct. Op de foto links boven is een tak van deze slagader geheel afgesloten. Op het tweede plaatje, rechts boven is het vat weer open, maar er is nog een ernstige vernauwing.

Deze eerste ervaringen leken zo indrukwekkend dat korte tijd later deze behandeling incidenteel werd toegepast in een tiental Nederlandse ziekenhuizen. Echter, er was nog geen enkel bewijs dat de behandeling inderdaad effectief was. Streptokinase werd intracoronair, dat wil zeggen in de kransslagader toegediend. Dit vereiste coronair angiografie en de procedure was niet geheel

	14 dagen		1 jaar		5 jaar	
	C	T	C	T	C	T
Overleden (%)	10	5	16	10	29	19
Recidief hartinfarct (%)	3	7	5	13	22	24
Coronair bypass operatie (%)	6	11	12	16	-	-
Ballon dilatatie (%)	3	5	5	9	-	-

Tabel 3 :

Samenvatting van enkele resultaten van een onderzoek bij 533 patiënten die werden behandeld met intracoronaire streptokinase (T) of op conventionele wijze (C). Het onderzoek werd uitgevoerd in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, het Sint Annadal Ziekenhuis te Maastricht, het Ziekenhuis van de Vrije Universiteit te Amsterdam, het Zuiderziekenhuis te Rotterdam en het Academisch Ziekenhuis Leiden onder auspiciën van het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland. In de tabel zijn de 46 ballon dilataties (PTCA) die direct tijdens trombolysen zijn verricht niet opgenomen. Gegevens over het aantal bypass operaties en ballon dilataties na 5 jaar zijn nog niet beschikbaar.

zonder risico, zoals wij bemerkten toen een patient kort na de behandeling overleed doordat tijdens de behandeling een tweede kransslagader afgesloten raakte. Wij hebben daarom in 1980 het initiatief genomen om deze nieuwe behandeling systematisch te bestuderen. Patiënten die met een hartinfarct in het ziekenhuis worden opgenomen werden in twee groepen verdeeld. De helft van de patiënten werd op de toen gebruikelijke wijze behandeld. Bij de andere helft werd Streptokinase intracoronair toegediend. Het lot bepaalde of een patient de ene of de andere behandeling zou krijgen. Aangezien na behandeling met Streptokinase vaak nog een ernstige vernauwing in de kransslagader aanwezig was, werd bij sommige patiënten aansluitend een ballondilatatie (PTCA) verricht. Het resultaat hiervan is te zien op de onderste helft van de dia: links de opgeblazen ballon en rechts het uiteindelijke resultaat. Dit onderzoek, dat later is uitgebreid met 4 andere ziekenhuizen, samenwerkend in het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland, heeft 4 jaar geduurd, van 1981 tot 1985.

In deze periode werden 533 patiënten in het onderzoek opgenomen, 264 in de controle-groep en 269 in de behandelde groep. Het aantal patiënten dat overleed in de eerste 14 dagen verminderde door de behandeling van 10% naar 5%. Na 1 jaar waren de sterfte-cijfers 16% en 10% (tabel 3). Uit de vele gegevens die dit onderzoek heeft opgeleverd, bleek onomstotelijk dat de behandeling met intracoronair toegediende Streptokinase bijzonder effectief is. Het vroeg openmaken van een afgesloten kransslagader bij een patient met een hartinfarct leidde tot een vermindering van de grootte van het infarct met gemiddeld 30%. In de behandelde groep was de resterende hartfunctie beduidend beter, en er waren minder complicaties op korte en lange termijn.

De sterfte in de streptokinase groep na 5 jaar was slechts 19% tegenover 29% bij de patienten die op de toen gebruikelijke wijze waren behandeld. De winst bleef dus niet beperkt tot de eerste periode, maar verdubbelde in de volgende 5 jaar.

Inmiddels is gebleken dat de behandeling ook effectief is als Streptokinase intraveneus wordt toegediend, in een ader, zonder hartcatheterisatie. Deze behandeling kan op grote schaal gemakkelijk worden toegepast, zij het dat de effectiviteit minder is dan van intracoronair toegediende Streptokinase. Nieuwere trombolytica, zoals Alteplase, ook wel rt-PA of weefsel plasminogeen activator genoemd, en Saruplase, ook wel Pro-urokinase genoemd, kunnen eveneens intraveneus worden toegediend, en zijn effectiever dan Streptokinase. Alteplase is ontwikkeld door professor Collen, die hiervoor vorig jaar van onze Universiteit een ere-doctoraat heeft ontvangen. Met Alteplase en Saruplase wordt het stolsel in de afgesloten kransslagaderen sneller en vaker opgelost. De ontwikkelingen op dit gebied gaan bijzonder snel, maar men dient te beseffen dat de zorgvuldige klinische evaluatie van nieuwe behandelingsmethoden tijd vergt. De ontwikkeling van nieuwe trombolytica, en van andere medicamenten die de werking van trombolytica versterken of aanvullen, vereist zorgvuldige studies. Bij groepen van tientallen en honderden patienten moeten een groot aantal gegevens worden verzameld. In Europa is dergelijk onderzoek ondermeer door ons verricht binnen de European Cooperative Study Group, onder leiding van professor Verstraete uit Leuven. In de Verenigde Staten is soortgelijk onderzoek verricht door de TAMI en de TIMI groepen. De zo noodzakelijke, zorgvuldige evaluatie en vergelijking van verschillende procedures wordt helaas soms verstoord door de grote financiële belangen van de betrokken

industrie. Deze verleiden onderzoekers gemakkelijk tot voortijdige en ongenueanceerde stellingname. Ook wordt de ontwikkeling verstoord door zogenaamde mega-trials. Dit zijn studies waarbij 2 of meer behandelingswijzen worden vergeleken bij grote groepen van tienduizend of meer patienten.

In het Italiaanse GISSI-1 onderzoek werden ruim 11.000 patienten onderzocht. Na behandeling met Streptokinase was de sterfte in het ziekenhuis 2,3% lager dan na behandeling zonder trombolytica. Dit werd nog eens dunnetjes overgedaan in het ISIS-2 onderzoek bij 17.178 patienten. De sterfte na Streptokinase was nu 2,8% lager dan na placebo (tabel 4). In maart 1990 is de Internationale Streptokinase/Alteplase Mortaliteit-Studie gerapporteerd waaraan ruim 20.000 patienten hebben deelgenomen. Er was geen verschil tussen beide medicamenten. Hierbij moet worden opgemerkt dat de behandeling met Alteplase niet optimaal was, omdat de patienten niet direct met een adequate dosis Heparine werden behandeld. Immers, twee verschillende studies hebben laten zien dat Alteplase meer bloedvaten opent dan Streptokinase, maar dat een deel van deze vaten weer dichtgaat indien geen nabehandeling met Heparine wordt gegeven. Wij zullen binnenkort een derde onderzoek afronden waarin de noodzaak van de combinatie van Alteplase met Heparine wordt bestudeerd bij ruim 600 patienten. Dit onderzoek zal worden gerapporteerd op het Europese Cardiologen Congres te Stockholm (september 1990).

Aangezien mega-studies alleen kunnen worden uitgevoerd als er zeer veel ziekenhuizen in een groot aantal landen aan deelnemen, moet de studie-opzet bijzonder eenvoudig zijn. De gegevens die worden verzameld blijven dan ook beperkt tot een summiere beschrijving van de toestand van patient bij opname in het

		Aantal	Sterfte na 2 - 6 weken	
			Controle groep	Trombolysie
ICIN	SK-IC	533	11,7 %	5,9 %
WW	SK-IC	250	11,2 %	3,7 %
ISAM	SK-IV	1741	7,1 %	6,3 %
GISSI	SK-IV	11806	13,0 %	10,7 %
ISIS-2	SK-IV	17187	12,0 %	9,2 %
AIMS	APSAC-IV	1004	12,2 %	6,4 %
ASSET	rtPA-IV	5011	9,8 %	7,2 %
ECSG	rtPA-IV	721	5,7 %	2,8 %

Tabel 4 :

Samenvatting van enkele gerandomiseerde studies waarbij het effect van trombolysie bij patienten met een hartinfarct is vergeleken met een placebo-of een controle groep. SK = streptokinase; APSAC= anistreplase; rtPA = alteplase; IV = intra-veneus; IC = intra-coronair; ICIN = Inter Universitair Cardiologisch Instituut Nederland (1985); WW = Western Washington Study (1983; ISAM = Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction (1986); GISSI = Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (1986); ISIS-2 = International Study of Infarct Survival (1988); AIMS = APSAC Intervention Mortality Study (1988); ASSET = Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (1988); ECSG = European Cooperative Study Group (1988).

onderzoek, en registratie van het aantal patienten dat overlijdt. Mega-studies zijn geschikt om de toepassing van een bepaalde behandelingsvorm te bevorderen. Een groot aantal artsen en ziekenhuizen zal door deelname aan een mega-studie met de behandeling vertrouwd raken. Mega-studies zijn ook geschikt om de effecten op mortaliteit van twee uitgekristaliseerde behandelingsvormen definitief vast te leggen. In een gebied dat zich snel ontwikkelt wekken mega-studies echter te vroeg de indruk dat alle vragen definitief zijn beantwoord. Wat wil je nog meer dan een bewijs geleverd door een onderzoek van twintigduizend patienten! Mega-studies gaan uit van het concept dat één bepaalde vorm van behandeling goed zou zijn voor alle patienten met een hartinfarct. Dit is in strijd met de realiteit van de behandelkunde. Het zal niet zo zijn dat de juiste behandeling van patienten met een hartinfarct bestaat uit een eenmalige toediening van Streptokinase, Alteplase of een ander trombolyticum. Optimale behandeling omvat een groot aantal stappen, waarbij wij een onderscheid moeten maken tussen de effecten op de bloedvaten en op de hartspier.

HARTINFARCT, VRAGEN VOOR DE JAREN 90

Het bloedvat dat bij een hartinfarct is afgesloten moet zo snel mogelijk worden geopend. Sommige trombolytica doen dit beter dan andere. Helaas lukt het ook met de beste trombolytica bij ongeveer 20% van de patienten niet om het bloedvat te openen, wellicht doordat de afsluiting niet, of niet alleen door een stolsel wordt veroorzaakt. In principe is het mogelijk om in dergelijke gevallen het bloedvat alsnog mechanisch te openen, met

Verbetering effectiviteit trombolyse

Bij 20% van de patienten werkt trombolyse niet

- Hoe herkennen wij deze 20% (ECG trend ?)
- Hoe maken wij het vat alsnog open ?
Nog betere trombolytica ? PTCA ?

Snellere trombolyse

- Voorlichting, bij klachten snel hulp vragen
- Trombolyse thuis (ambulancedienst)
REPAIR = REPerfusie bij Acute Infarcten Rotterdam

Vermindering beschadiging hart- en hartspier

- Voorkomen van hernieuwde afsluiting
 - Beperking reperfusieschade
 - Voorkomen van uitrekken van de hartspier
Is late trombolyse of ballon dilatatie zinvol ?
-

Tabel 5 :

Enkele onderwerpen die in de komende jaren door ons, in samenwerking met andere centra, zullen worden bestudeerd.

een hartcatheterisatie en ballondilatatie. Een deel van ons onderzoek in de komende tijd zal zich richten op het herkennen van die patienten waarbij trombolyse niet werkt. Terwijl tevens methoden moeten worden ontwikkeld om ballondilatatie tijdens een hartinfarct veilig en effectief te doen zijn. Tenslotte zullen verschillende middelen worden getest om te voorkomen dat het bloedvat opnieuw dicht gaat door vorming van een stolsel.

Snelheid is geboden. Wij verrichten momenteel een onderzoek, betaald door de Nederlandse Hartstichting, om vast te stellen waarom sommige patienten pas laat alarm slaan, als zij al uren klachten hebben. Met de resultaten van dat onderzoek hopen wij een nieuwe voorlichtingscampagne te kunnen starten (tabel 5). De snelheid van behandelen wordt bevorderd door thuis te beginnen. In samenwerking met de huisartsen, de ambulance-dienst van de GGD en alle ziekenhuizen in Rotterdam hebben wij een systeem opgezet om bij de patient thuis of op straat direct na aankomst van de ambulance met trombolyse te beginnen. De tijdwinst is 45 minuten. Wij maken in dit REPAIR onderzoek (REPerfusie bij Acute Infarcten Rotterdam) gebruik van een kleine draagbare computer, waarmee het ECG ter plekke wordt geanalyseerd. De effectiviteit van deze benadering blijkt ondermeer uit de lage sterftcijfers. Van de eerste 127 behandelde patienten zijn slechts 3 overleden!

De hartspier gaat kapot als deze geen bloed en zuurstof krijgt. Met trombolyse kan een deel van de bedreigde spier worden gered. Er zijn echter ook aanwijzingen dat de reperfusie zelf schade kan berokkenen, zodat minder spierweefsel wordt gered dan in principe mogelijk zou zijn. Daarom zullen wij middelen onderzoeken om deze zogenaamde reperfusie schade te beperken.

INTENSIEVE CARDIOLOGISCHE ZORG - THORAXCENTRUM

	aantal	sterfte
Hartinfarct, directe opname	793	6 %
Hartinfarct, overplaatsing	479	11 %
Ritmestoornissen	530	4 %
Pompfunctiestoornissen	549	15 %
Angina pectoris	1579	0.5 %
Andere diagnose	1302	8 %
Totaal	5232	6 %

Tabel 6 :
Patienten behandeld op de hartbewakingsafdeling van het
Thoraxcentrum in de periode 1985 - 1989.

Patienten waarbij het bloedvat langdurig afgesloten blijft of weer dicht gaat, hebben een slechtere prognose dan patienten met open bloedvaten. Dit komt doordat het infarct gebied wordt uitgerekt en het hart groter wordt als het bloedvat afgesloten blijft. Daarom zal verder onderzocht moeten worden of late trombolysie ook nog effectief is. Ook de effecten van medicamenten die het uitrekken van het hart kunnen voorkomen zullen worden onderzocht in samenwerking met collega's uit verschillende Europese landen.

INTENSIEVE CARDIOLOGISCHE ZORG, HARTTRANSPLANTATIE

Geachte toehoorders,

Het beeld dat ik U heb geschetst van de intensieve cardiologische zorg is te beperkt. Op de hartbewakingsafdeling van het Thoraxcentrum hebben wij in de laatste 5 jaar ruim 5000 patienten behandeld. 793 patienten met een hartinfarct zijn direct bij ons zijn opgenomen, slechts 6% van deze patienten is in het ziekenhuis overleden. Dit is een enorme vooruitgang vergeleken met de 34% sterfte bij patienten met een hartinfarct, 20 jaar geleden in ons ziekenhuis. Daarnaast werden 479 patienten met een hartinfarct die in een ander ziekenhuis waren opgenomen naar ons doorverwezen voor de behandeling van complicaties. Er waren 530 patienten opgenomen met hartritmestoornissen, 549 met pompfunctiestoornissen, ruim 1500 met angina pectoris, en nog 1302 andere patienten (tabel 6).

Voor een kleine groep patienten met ernstige pompfunctiestoornissen is harttransplantatie de laatste behandelingsmogelijkheid.

Tegelijkertijd is transplantatie het begin van een groot aantal nieuwe problemen die begeleiding en behandeling behoeven.

Tot 1 april 1990 zijn in het Thoraxcentrum 128 harttransplantaties verricht. Na 1 jaar was de overlevingskans 92% en na 4 jaar 76%. Deze resultaten zijn bijzonder bevredigend, en beter dan wij 6 jaar geleden ten tijde van de eerste transplantatie hadden durven hopen. Het succes van ons harttransplantatieprogramma is te danken aan de goede samenwerking tussen een groot aantal afdelingen van ons ziekenhuis en van het Academisch Ziekenhuis Leiden en het Sint Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein, waar in 1989 een longtransplantatie-programma is begonnen. Ik hoop dat deze samenwerking zal worden gecontinueerd en uitgebreid. Dankzij het transplantatie-programma hebben wij veel geleerd over de behandeling van patienten met ernstig hartfalen. Immers, de wachttijden voordat een geschikt donorhart kan worden gevonden worden steeds langer. Wij moeten proberen de patienten in die periode in een zo goed mogelijke conditie in leven te houden.

In de komende jaren zullen wij nog veel onderzoek moeten doen om de behandeling van ernstig hartfalen verder te verbeteren. Ook de behandeling na transplantatie kan verbeteren, waarbij wij ons vooral zullen richten op de klinische vergelijking van verschillende methoden voor behandeling van afstotingsreacties, en op de ontwikkeling van afwijkingen in de coronair arterien, die veelvuldig voorkomen bij patienten na transplantatie.

Het is opvallend hoeveel belangstelling er in de pers en in de politiek bestaat voor sommige aspecten van het harttransplantatie-programma. Soms lijkt deze belangstelling omgekeerd evenredig met het aantal patienten waarop de behandeling van

toepassing kan zijn, en dus omgekeerd evenredig met het belang voor de volksgezondheid. Het is te betreuren dat een moeilijk onderwerp zoals de indicatie stelling en selectie voor harttransplantatie, aanleiding geeft tot publieke uitspraken door personen en instellingen zonder dat deze zich tevoren informeren over de problematiek. De emoties die dan blijken, dragen denk ik niet bij tot mogelijke oplossingen. Echte oplossingen zijn een betere behandeling van patienten met hartziekten, waardoor de behoefte aan transplantaties kan afnemen, en een vergroting van het aantal donoren. **Hebt U al een donor-codicil ?**

De beslissingen die wij moeten nemen over de behandeling van individuele patienten lenen zich slecht voor publieke discussie. Wij mogen vragen om wat meer begrip, maar zullen ook moeten proberen het publiek beter te informeren over onze behandelingsmogelijkheden en de beperkingen daarvan.

BEHANDELEN IS BETER DAN VOORKOMEN

Geachte toehoorders,

Aan de hand van twee voorbeelden heb ik U laten zien dat in de cardiologie behandelen vaak beter is en zeker effectiever dan voorkomen.

Behandeling van een hartinfarct met een trombolyticum vergt een infuus gedurende een of enkele uren. Door deze behandeling zijn 5 jaar na het infarct van iedere 100 patienten nog 5 à 10 in leven die zonder deze behandeling zouden zijn overleden. De kwaliteit van het leven na trombolysie is beter, omdat het hart minder beschadigd is. Het voorkomen van ziekte met behulp van

	Behandelen trombolysse	Voorkomen + cholesterol
Behandeling	1 x	5 jr tabl.
Extra overleving na 5 jaar (%)	5 - 10	1 - 2
Kosten (x f. 1000)	5 - 10	50 - 110

Tabel 7 :

Vergelijking van de effectiviteit van het behandelen van een hartinfarct met trombolysse, en het voorkomen van hart- en vaatziekten door cholesterol verlagende medicamenten. Door behandeling van een hartinfarct blijven meer patienten in leven, en de kosten zijn beduidend lager dan indien cholesterol verlagende medicamenten worden voorgeschreven aan grote groepen personen met een matig verhoogd cholesterol gehalte. In de cardiologie geldt: Behandelen is beter dan voorkomen.

geneesmiddelen is veel duurder, en veel minder efficient. Als 100 personen met een matig verhoogd cholesterol-gehalte gedurende 5 jaar dagelijks cholesterol-verlagende middelen gebruiken dan zullen er in die periode misschien 1 of 2 minder overlijden. De kosten per gewonnen levensjaar, zoals uitgerekend op het Instituut voor Medical Technology Assessment bedraagt 50.000 à 110.000 gulden. Dit is evenveel, of zelfs meer dan de kosten van een harttransplantatie. Dit is 10 x zo hoog als de kosten per gewonnen levensjaar voor trombolysse! (tabel 7) Artsen kunnen hun tijd beter besteden aan het behandelen van patienten met klachten, dan aan het voorschrijven van medicamenten aan overigens gezonde personen met een matig verhoogd cholesterol-gehalte.

DANKWOORD

De Raad van Bestuur en de Raad van Toezicht van het Academisch Ziekenhuis, de Faculteit der Geneeskunde en het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit ben ik erkentelijk voor het vertrouwen dat zij in mij stellen, maar bovenal voor de mogelijkheden die zij hebben geboden voor de ontwikkeling van de intensieve cardiologische zorg binnen het Thoraxcentrum. De ontwikkeling van de afdeling cardiologie is tot stand gekomen onder leiding van de hooggeleerde Hugenholtz. Ik ben hem bijzonder erkentelijk voor de stimulans, en de ruimte die hij mij en vele anderen heeft gegeven om te groeien als cardioloog en wetenschapper.

Waarde Roelandt, Pool, Bom, Serruys en Verdouw, Beste Jos, Jan, Klaas, Patrick, Piet en andere medewerkers van het Thoraxcentrum, het Thoraxcentrum is uniek doordat het onderdak biedt aan zoveel disciplines, patientenzorg, medische technologie en experimenteel onderzoek. Ik reken erop dat de patienten ook in de komende jaren de vruchten mogen plukken van onze samenwerking.

Waarde Bos, Beste Egbert, de thoraxchirurgie is een essentieel station op de behandelingsweg van een deel van onze patienten. Ik hoop dat de thoraxchirurgie en de cardiologie in het Thoraxcentrum elkaar zullen blijven steunen, stimuleren en aanvullen.

Het Thoraxcentrum is een deel van het Academisch Ziekenhuis. Er is een intensieve en doorgaans goede samenwerking met de andere ziekenhuizen in de regio. Met het voortschrijden van de behandelingsmogelijkheden neemt de noodzaak tot overleg en uitwisseling van ervaring toe. Ik hoop hiertoe een bijdrage te

kunnen blijven leveren, zowel in de directe contacten met collegae in Nederland en Europa, als door onderwijs en bijscholing.

Intensieve cardiologische zorg kan alleen worden gerealiseerd op afdelingen die worden bemand en bevestigd door hoog gekwalificeerd personeel. In de personen van Atie Immink en Peter-Paul Kint wil ik de verpleging van de coronary care afdeling, maar evenzo de verpleging van de afdelingen Algemene Cardiologie 3 zuid, 1200 en de harttransplantatie-afdeling danken voor de wijze waarop zij voor onze patienten zorgen. De ontwikkeling van dit vakgebied, en de vele studies die wij bij onze patienten verrichten zijn alleen mogelijk dankzij een systematische benadering waarin de verpleging een grote rol speelt.

Ik ben dankbaar dat mijn ouders deze feestelijke gelegenheid mogen meemaken. Mijn ontwikkeling en werk is mede bepaald door de theologische en medische achtergrond die zij hebben geboden.

Lieve Evita, Pieter en Tjalling, sommige vaders zijn altijd om 5 uur thuis, en dan gaan de kinderen om 7 uur naar bed. Wij doen dat wat later. Alhoewel ik jullie als laatsten noem, wil ik hier graag zeggen dat jullie niet het sluitstuk, maar de bron van mijn handelen zijn.

Ik dank U voor Uw aandacht.

REFERENTIES

1. Nieuwe richtlijnen voor endocarditis profylaxe: ten geleide. Hart Bulletin 1982; 13: 107-108.
2. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with Gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med, 1987; 317: 1237-1245.
3. Brett AS. Sounding Board. Treating hypercholesterolemia. New Engl J Med, 1989; 321: 676-679.
4. Leaf A. Sounding Board. Management of hypercholesterolemia. Are preventive interventions advisable? New Engl J Med, 1989; 321: 680-684.
5. Cholesterolconsensus. Hart Bulletin, suppl., 1987; 1: 3-11.
6. Fieren CJ. Een prospectief onderzoek naar de morbiditeit en de sterfte, speciaal in de acute fase, in het woongebied "Neder-Veluwe". Proefschrift, 26 juni 1972.
7. Meurs AAH. Het acute myocardinfarct in het ziekenhuis. Een klinisch en continueel electrocardiografisch onderzoek van 100 patienten. Proefschrift, 9 juli 1970.
8. Hart HN. Hartbewaking in de pre-hospitale fase. Proefschrift, 3 februari 1978.

9. Stichting Eerste Hulp bij Hartstoring Rotterdam. Jaarverslag 1988.
10. Vermeer F.
Thrombolysis in acute myocardial infarction. Proefschrift 20 mei 1987.
11. Simoons ML, Vos J, Tijssen JGP, et al.
Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: 5 year follow up of a trial conducted by the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1609-1615.
12. 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; 1: 871-874.
13. ISIS Collaborative Group.
Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. *Lancet*, 1988; 2: 349-360.
14. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, et al.
The Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. A 12 month follow up report. *N Engl J Med*, 1985; 312: 1073-1078.
15. ISAM Study Group.
A prospective placebo-controlled double blind multicenter trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): long-term mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol*, 1987; 9: 197-203.
16. AIMS Trial Study Group.
Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo controlled clinical trial. *Lancet*, 1988; 1: 545-549.
17. Wilcox RGT, Lippe G von der, Olsson CG, et al.
Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Trombolysis (ASSET). *Lancet*, 1988; 2: 525-530.
18. Werf F van de, Arnold AER.,
Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *Br Med J*, 1988; 297: 1374-1379.
19. Verstraete M, Bory M, Collen D, et al.
Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1985; 1: 842-847.
20. TIMI Study Group.
The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med*, 1984; 310: 932-936.
21. Bleich SD, Nichols T, Schumacher R, et al.
The role of Heparin following coronary thrombolysis with tissue plasminogen activator (t-PA). *Circulation*, 1989; 80: II-113 (abstract).
22. Simoons M, Bouten M, Zijl A van, Pool J. REPAIR - REPerfusie bij Acute Infarcten Rotterdam. Trombolysie voor ziekenhuisopname. *Thustrombolysie*, 1988; 2 : 1-5.

23. Balk AHMM, Simoons ML, Mochtar B, et al.
Heart transplantation, a sensible alternatieve.
Results of the heart transplantation working group
Rotterdam/Leiden/Nieuwegein. Neth J Cardiol, 1988; 1: 35-40.
24. Martens LL, Rutten FFH, Erkelens DW, Ascoop CAPL.
Cost effectiveness of cholesterol-lowering therapy in The
Netherlands. Am J Med, 1989; 87: 54S-58S.
25. Hout BA van.
Cost benefit analysis heart transplantation. Proefschrift 22
februari, 1990.