Met hart en ziel

Citation for published version (APA):

Bar, F. W. H. M. (1999). *Met hart en ziel*. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/spe.19991001fb>

Document status and date:

Published: 01/10/1999

DOI:

[10.26481/spe.19991001fb](https://doi.org/10.26481/spe.19991001fb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

HART EN ZIEL

Inaugurale rede, in verkorte vorm uitgesproken bij het aanvaarden van het ambt van Hoogleraar in de Cardiologie, in het bijzonder de Invasieve Cardiologie, aan de Universiteit Maastricht op 1 oktober 1999 door

Dr. F.W.H.M. Bär

HART EN ZIEL

WONNEER DE RECTOR MAGNIFICUS,
ZEER GEACHTTE DAMES EN HEREN,

Vandaag zal ik met het uitspreken van deze rede het ambt aanvaarden van
Hoogleraar Cardiologie, in het bijzonder de Invasieve Cardiologie.

Het hart speelt in de beleving van de mens een centrale rol. Het hart wordt niet
alleen als pomp beschouwd, het is tevens de vertolker van velerlei emoties zowel
ten goede als ten kwade. Het betreft bijvoorbeeld liefde (hartendief), verdriet
(hartverscheurend), vreugde (hartveroverend), angst (de schrik slaat me om het
hart) en verdorvenheid (hartvochtig). Vele godsdiensten hebben hun cultus aan
het hart verbonden. In mijn rede zal ik me, met kloppend hart, richten op het hart
als orgaan, waarbij de ziel niet zal worden vergeten. Ik wil u schetsen hoe in de
afgelopen jaren revolutionaire veranderingen zijn opgetreden in de kennis van
diagnostiek en therapie van hart- en vaatziekten. Ik zal hierbij het hartinfarct als
voorbeeld nemen. In mijn rede wil ik starten met een historisch overzicht, om
vervolgens de bijdrage van de Maastrichtse cardiologie aan deze ontwikkelingen te
bespreken. Tenslotte geef ik u mijn visie over de nabije toekomst.

Hoewel de symptomen van het hartinfarct al in de oudheid zijn beschreven, was een zekere diagnose pas mogelijk door het registreren van het elektrocardiogram (ECG). De afgelopen 100 jaar hebben Nederlandse wetenschappers hierbij een voortrekkersrol gespeeld. We kunnen onder andere bogen op geleerden zoals Einthoven, die in het begin van deze eeuw als eerste de elektrische signalen van het hart vastlegde (1). Een tweede Nederlandse pionier die zich in het hart verdiepte was Wenckebach (2). Deze hield zich bezig met de interpretatie van het ECG. Zijn naam zal onverbrekkelijk verbonden blijven aan een bepaalde geleidingsstoornis tussen boezem en kamer.

Al ver voor de Tweede Wereldoorlog verkreeg men dankzij secties geleidelijk meer inzicht in de oorzaken en de gevolgen van een hartinfarct. Patholoog-anatomen ontdekten dat het hartinfarct berustte op het plotse afsluiten van een kransslagader. In dat vat werden meestal atherosclerotische afwijkingen gezien, in het Nederlands ook wel aderverkalking genoemd. Toentertijd was de opinie van veel artsen dat het vat geleidelijk dichtslibde hetgeen leidde tot de afsluiting van het vat. Secties maakten echter duidelijk dat de afsluiting werd veroorzaakt door een lokaal stolsel. De laatste jaren heeft men pas kunnen achterhalen hoe dat proces verloopt. In de binnenste wand van het bloedvat, het zogenaamde endotheel, ontstaat een scheurtje in de bekleding van een onregelmatige verdikte atherosclerotische plaats. Dit scheurtje wordt ook wel een ruptuur of een dissectie genoemd. Het endotheel is een soort huid, gelegen aan de binnenkant van het bloedvat. Door de scheur komt het weefsel onder het endotheel bloot te liggen en treedt in contact met bloed. Het bloed reageert zoals het normaal zal reageren: het zal ter plaatse stollen om verbloeding te voorkomen. Wat elders een zegen is, is in de kransslagader echter een groot gevaar: door het stolsel kan het bloedvat afsluiten, met alle desastreuze gevolgen van dien.

In Maastricht is daarom een muizenmodel ontwikkeld om deze complexe problematiek nauwkeuriger te bestuderen (3). De laatste jaren zijn er aanwijzingen dat ook infecties van de vaatwand kunnen meespelen in het proces van atherosclerose. In een ingenieus onderzoek hebben we aangetoond dat onbegrepen uitputting, die veel hartpatiënten ervaren voor hun hartinfarct, verband houdt met dergelijke infecties (4).

Dat een hartinfarct tot complicaties kan leiden was voor de jaren '40 al ruimschoots bekend. Een goed begrip van de precieze aard van deze complicaties ontbrak echter. Zeer veel infarctpatiënten overleden in de acute of subacute fase. Patholoog-anatomen constateerden dat de hartspier achter de afsluiting in de slagader afstierf en in een week of zes geleidelijk verlittekende. In sommige gevallen bleek de geïnfarceerde hartspier te scheuren, met de dood tot gevolg. Deze complicatie wordt ook wel tamponade genoemd. Inmiddels weten we dat tamponades relatief zeldzaam zijn en slechts bij circa 1% van de infarctpatiënten optreden. De belangrijkste oorzaak van overlijden blijkt namelijk niet de tamponade maar een ernstige ritmestoornis te zijn.

ZES WEKEN PLAT

De artsen wilden hun patiënten beschermen tegen het scheuren van het hart. Dit was reden om alle patiënten onverbiddelijk gedurende de zes weken volgende op het infarct volledig te immobiliseren, om zo optimale verlittekening af te wachten. Het infarct werd toen nog niet gedifferentieerd naar plaats en grootte, evenmin keek men naar de resterende functie van het hart. Door de langdurige bedlegerigheid ontwikkelden zich vaak stolsels in benen en bekken. Als patiënten dan uiteindelijk na zes weken werden gemobiliseerd konden deze stolsels losschieten en tot een massale longembolie leiden, met een plotse dood als gevolg (5-8). De conclusie van de artsen luidde dan: we zijn nog te vroeg geweest met mobilisatie.

De "chair treatment", ontwikkeld en toegepast door Levine en Lown in de jaren '40, getuigt dan ook van moed (9). Tegen de tijdsgeest in zetten zij patiënten al drie dagen na het infarct gedurende een à twee uur op een stoel. Geen van de 63 zo behandelde patiënten kreeg ernstige complicaties. Levine en Lown publiceerden hun bevindingen in 1952. Door dit onderzoek is de benadering van het hartinfarct zeer geleidelijk gewijzigd, patiënten werden steeds sneller gemobiliseerd. De gevreesde tamponades bleken, zoals eerder gezegd, een relatieve zeldzaamheid.

Tekenend voor die tijd was dat ingeslopen gewoontes in de geneeskunde zeer traag veranderden. In Nederland was het tot in de zeventiger jaren bijvoorbeeld nog steeds usance infarctpatiënten vier tot zes weken in bed te stoppen. Met angstig kloppend

hart - bij zowel patiënt als arts! - werd daarna de mobilisatie gestart. Zoals te verwachten valt, hadden de patiënten dan een ernstige spierverslapping ontwikkeld ten gevolge van de lange bedrust.

Dit vormde de reden om fysieke reconditioneringsprogramma's op te zetten: zo ontstond de "hartrevalidatie". Door de gunstige effecten van deze programma's durfden artsen hun patiënten vervolgens steeds sneller te mobiliseren (10,11). Dankzij de revalidatie is het momenteel niet ongebruikelijk dat patiënten al een dag na het ontstaan van hun infarct op een stoel gezet worden en binnen een week weer thuis zijn. Door de vroege mobilisatie blijft de fysieke conditie goed, terwijl de psychische klap veel minder hard aankomt. Was een infarctpatiënt tot in de jaren '70 nog een invalide en "cardiac cripple", nu blijven de meeste mensen na een hartinfarct volwaardig lid van de maatschappij. De meeste mensen zijn weer in staat hun normale bezigheden te hervatten (10,11).

DE HARTBEWAKING

In de zestiger jaren werd duidelijk dat het grootste overlijdensrisico van het acute hartinfarct lag in de ritmestoornis "kamerfibrilleren". Hierbij is de synchronisatie tussen de hartspiercellen in de hartkamers zoek. Alle cellen trekken samen, maar ze doen dit ongecoördineerd, zodat geen bloed meer wordt rondgepompt. Circa éénderde van de acute infarcten overlijdt aan deze ritmestoornis. In die tijd is ook ontdekt dat een elektrische stroomstoot deze letale ritmestoornis in principe weer kan beëindigen. Een andere ontwikkeling was de pacemaker die een andere complicatie van het hartinfarct kan opvangen, namelijk de extreem langzame hartslag of de hartstilstand.

Deze bevindingen waren reden om hartbewakingsafdelingen, ook wel CCU's genoemd, te installeren. De CCU's werden uitgerust met continue ECG-bewaking, met defibrillatoren en pacemakers. De CCU gaf bovendien het nieuwe specialisme Cardiologie de kans om zich te profileren ten opzichte van de Interne Geneeskunde, waarvan zij zich inmiddels had losgemaakt. Een dergelijke ontwikkeling gaat niet zonder slag of stoot. Het heeft zeker tien jaar geduurd, en vele mensenlevens gekost, eer het normaal was infarctpatiënten direct op de CCU op te nemen. Hiertoe het volgende voorbeeld:

Als jong assistent interne geneeskunde nam ik een belangrijk industrieel van vijftig jaar op voor de internist - niet voor de cardioloog die toen al beschikte over een goed geoutilleerde CCU. De competentiestrijd tussen beide disciplines was in het betreffende ziekenhuis nog niet uitgevochten. De patiënt had een klein acuut onderwandinfarct; zoals gebruikelijk was de klassenafdeling vol. Reden om hem in de dokterskamer te leggen, wel aan de monitor maar zonder permanente observatie. Nadat ik de man had opgenomen werd ik naar elders geroepen. Tien minuten later, bij mijn terugkomst, bleek patiënt te zijn overleden aan kamervibrilleren. Een defibrillator was niet aanwezig.

AMSTERDAM

Mijn cardiologische opleiding mocht ik genieten in het Wilhelminagasthuis (WG) in Amsterdam. Aldaar aangekomen bemerkte ik dat de hartafdeling een grote internationale vermaardheid had. Professor Durrer was hoofd van de afdeling. In een klassiek geworden artikel heeft hij als eerste het normale elektrische activatiepatroon van het menselijk hart beschreven (12,13). De Amsterdamse school heeft ook daarna zeer belangrijk werk verricht op het gebied van de elektrocardiografie en elektrofysiologie, waarbij de namen van Meyler, Schuilenburg en vooral Wellens, mijn latere leermeester, mogen worden genoemd. Bij mijn aankomst in Amsterdam was op het WG-terrein net een nieuw gebouw betrokken, met een riant CCU die onder de bezie-lende leiding van Lie stond. Dit centrum is waarschijnlijk het eerste ziekenhuis in Nederland geweest dat een Eerste Harthulp had. Het hartinfarct kreeg in het WG ruime wetenschappelijke aandacht, die vooral gericht was op de diagnostiek, behandeling en prognose van de complicaties van het hartinfarct. Zo werd bijvoorbeeld gevonden dat het medicament lidocaïne kamervibrilleren bij het acute infarct kan voorkomen, een bevinding die in later onderzoek overigens niet kon worden bevestigd.

De opleiding was zwaar en Spartaans, maar buitengewoon leerzaam. Op werktijden werd toen gelukkig nog niet gelet. Opmerkelijk voor die tijd was dat de patiënt met respect, als een volwaardig medemens, werd behandeld.

MAASTRICHT

In 1977 volgde de tocht naar Maastricht. Ten gevolge van het ontbreken van goede afspraken tussen het toenmalige Annadalziekenhuis en medische faculteit duurde het vijf jaar eer de cardiologische afdeling zich eindelijk kon ontplooiën. De groei van de afdeling is daarna onstuimig geweest. Het unieke van het academisch ziekenhuis Maastricht is de mix van "academische patiënten" die van elders worden verwezen met "normale routinepatiënten" die Maastricht in grote getale bezoeken omdat dit het enige ziekenhuis in de regio is. Maastricht heeft daarom de ideale mogelijkheid om wetenschappelijk onderzoek te doen bij de "gewone" patiënt. Voor een leek lijkt dit mogelijk een uitgekauwd onderwerp, maar niets is minder waar, zoals mijn verdere betoog zal verhelderen.

Hiervoor is echter wel een volwaardige cardiologische kliniek met dottermogelijkheden en een cardiochirurgische afdeling noodzakelijk. De medische faculteit heeft deze ontwikkelingen helaas jaren tegengehouden, omdat de mening heerste dat zulke voorzieningen voor onderwijs en onderzoek op het hartgebied niet nodig waren. Pas na een intensieve lobby tot op hoog niveau werden deze faciliteiten uiteindelijk, in 1986, binnengehaald. Zelfs nu zijn de problemen van de cardiochirurgische kliniek nog steeds niet geheel opgelost, getuige het al jarenlang ontbreken van een afdelingshoofd.

BEPERKING VAN HET HARTINFARCT

FIBRINOLYTICA

Zoals eerder aangegeven hadden patholoog-anatomen al vele jaren geleden verkondigd dat de afsluiting van een kransslagader bij het acute hartinfarct meestal het gevolg is van stolselvorming. De meeste cardiologen volhardden echter in de gedachte dat het bloedvat geleidelijk dichtslabde door vervetting. Toch zijn er in de jaren zestig al enige studies gedaan met stolseloplossende stoffen, ook wel fibrinolytica genoemd. De positieve bevindingen van deze vrij kleinschalige studies zijn echter niet op de juiste wijze geïnterpreteerd. In 1979 veranderde deze foutieve visie radicaal door de publicatie van Rentrop (14). Hij liet middels hartcatheterisatie zien dat

HART EN ZIEL

afgesloten vaten weer konden worden geopend met de stolseloplossende stof streptokinase. Dankzij dit middel en door andere fibrinolytica kan de grootte van het hartinfarct worden beperkt (15).

Toen de importantie van deze bevindingen tot iedereen doordrong heeft ook onze afdeling research in deze richting opgestart. De eerste grote Nederlandse infarctstudie is die van het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland (ICIN genaamd) (16-30). Dit onderzoek startte vrijwel op het moment dat de interne problemen van onze afdeling waren opgelost: het onderzoek viel dus in zeer vruchtbare Maastrichtse aarde. De studie onderzocht of de stolseloplossende stof streptokinase het vat weer kon openen als het via een catheter direct werd geïnfundeerd in de afgesloten kransslagader. Maar liefst 85% van de patiënten, die aldus werden behandeld hadden na zestig minuten inderdaad een open vat. De klinische uitkomsten van deze patiënten werden vergeleken met de patiënten die op de klassieke manier werden behandeld (met bedrust). Het aantal patiënten dat overleed daalde dankzij streptokinase spectaculair. Ook allerlei andere complicaties namen dankzij dit "wondermiddel" aanzienlijk af. Later is de aanpak vereenvoudigd, toen bleek dat een infuus in de arm vrijwel even effectief was.

ICIN-studie:				
	Fibrinolyse		Controle	
	N	(%)	N	(%)
Patiënten	269		264	
Sterfte	14	(5,3)	26	(10)
				<0.05

Nieuw voor die tijd was ook de "cost-benefit" studie van een dergelijke behandeling, tegenwoordig vrijwel een noodzaak bij nieuwe therapieën. Het zal u niet verbazen dat de stolseloplossende stof zéér kosteneffectief was (28). Deze "landmark study" was de eerste in zijn soort, getuige een recent artikel van Kennedy in het cardiologische toptijdschrift *Circulation* (31). Hij gebruikt bovengenoemde ICIN-studie om de voordelen te demonstreren van fibrinolytica. Naar zijn mening is de

waarde van deze therapie goed vergelijkbaar met die van bypassoperaties en die van dotteren.

Het ICIN-onderzoek illustreerde bovendien de waarde van samenwerking tussen klinieken, iets wat tot die tijd in Nederland eerder uitzondering dan regel was. Voordien zag men elkaar meer als concurrenten. De ICIN-studie had bovendien een belangrijke invloed op onze afdeling. Gezien de fantastische resultaten veranderde de mentaliteit. Was onderzoek daarvoor naar de mening van menigeen iets dat plaats vond in de achterkamer, en in het algemeen van weinig nut was, nu werd men geconfronteerd met het tegendeel. De afdeling Cardiologie werd geleidelijk "onderzoeksminded", we waren trots op onze wetenschappelijke bijdrage. Dankzij de welwillende medewerking van de directie/raad van bestuur van ons ziekenhuis is de kostbare vierentwintiguurs catheterisatieservice daarna gecontinueerd, inmiddels tot voordeel van vele acute patiënten. Om hiervan een kwantitatieve indruk te geven: de twee dienstdoende medewerkers van de catheterisatiekamer werken tezamen met de invasieve cardioloog momenteel gemiddeld 22 uur per persoon per week buiten kantooruren! Dit illustreert ook dat cardiologie fysiek een zwaar beroep is.

Vanwege de Maastrichtse belangstelling voor electrocardiografie volgde een aantal publicaties, onder andere over de waarde van het ECG bij het bepalen welke patiënten het meeste profijt zullen hebben van deze stolseloplossende therapie (16). In een paar wetenschappelijke artikelen lieten we zien dat we dankzij het ECG steeds nauwkeuriger kunnen bepalen wat de exacte plaats van de afsluiting in de kransslagader is (32,33). Verder blijkt het ECG zeer waardevol om aan te tonen of het bloedvat open is na behandeling met het fibrinolyticum (34-40). Deze zogenaamde non-invasieve reperfusiecriteria zijn in de praktijk zeer waardevol gebleken. Het ECG is verder een nuttige parameter om de grootte van het gebied dat door de afsluiting wordt bedreigd te bepalen (33). Bovendien leert het ECG ons wat uiteindelijk de werkelijke grootte van het afgestorven gebied is (16,33). De bepaling van de ernst van de schade kan geschieden via speciale ECG-registraties (41-45), via echocardiografie (46), nucleair (47,48) of via bloedonderzoek (17-19, 29, 49,50). Tenslotte kan ook de prognose op lange termijn via de zojuist genoemde methoden worden bepaald (51-57).

Geïnitieerd vanuit Maastricht is vervolgens middels een multicenter onderzoek (de zogenaamde Unasem-studie) nagegaan of fibrinolytische therapie ook bij het

dreigende hartinfarct, tegenwoordig onstabiele angina pectoris genoemd, zinvol is (58-72). Immers, ook bij dit syndroom worden deels afgesloten kransslagaders gevonden. Deze pilot study, waarin bij iedere patiënt een hartcatheterisatie werd verricht, liet zien dat het medicijn inderdaad afgesloten vaten opende. Vaten die bij de catheterisatie al open waren verbeterden echter niet. Helaas bleek het middel de levensverwachting en de complicaties niet gunstig te beïnvloeden, reden om af te zien van een grote studie (zonder hartcatheterisatie) om het klinische nut van fibrinolytische therapie te bevestigen. In de USA werd een vergelijkbaar onderzoek verricht, met exact dezelfde uitkomsten (73), dat desondanks wél door een groot klinisch onderzoek werd gevolgd – met, zoals te verwachten viel, een negatief resultaat (74). Bij het dreigende infarct bieden fibrinolytica dus kennelijk geen voordelen.

In de jaren daarna is de ingeslagen weg verder gevolgd. Onderzoeken richtten zich onder andere op nieuwe fibrinolytica (75-90). De toch wat verrassende conclusie van al deze onderzoeken is dat er slechts beperkte, weinig spectaculaire verschillen zijn tussen de verschillende middelen. Op dit moment gaat de belangstelling daarom vooral uit naar de combinatie van fibrinolytica en andere medicamenten, de zogenaamde co-medicatie. De eerste studie met co-medicatie hebben we overigens reeds jaren geleden gedaan (91). De meeste van de geteste middelen gaan het samenklonteren van bloedplaatjes tegen, een van de belangrijkste aanleidingen van het hartinfarct. Aspirine is bijvoorbeeld zo'n middel (92). De eerder genoemde fibrinolytica grijpen niet in op de stolselvorming, zij lossen alleen de stolsels op.

Er zijn momenteel overigens veel sterkere medicamenten dan aspirine tegen stolselvorming beschikbaar, zoals de 2b/3a-receptorantagonisten (93-103). Deze stoffen blijken inderdaad gunstig te werken bij zowel het acute infarct als het dreigende infarct. De vraag is of deze stoffen ook in combinatie met fibrinolytica kunnen worden gegeven. De hoop is dat de combinatietherapie nog effectiever is in het openen van het afgesloten bloedvat, en dat een dergelijke nogal agressieve therapie niet leidt tot meer bloedingscomplicaties. De eerste studies laten zien dat met aangepaste doseringen van de verschillende medicamenten goede resultaten te verkrijgen zijn (93,102). De bloedingcomplicaties zijn in de hand te houden, terwijl er inderdaad meer vaten opengaan. Op dit moment wordt daarom wereldwijd onderzocht of de combinatie van een 2b/3a-receptorantagonist met een fibrinolyticum ook leidt tot betere klinische uitkomsten bij het infarct.

DOTTEREN

Een geheel andere aanpak om het afgesloten bloedvat bij een hartinfarct te openen is dotteren. Deze behandeling wordt primaire percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA), ook wel dotteren genoemd. Hierbij wordt een ballon in de afsluiting gebracht en opgeblazen om het vat weer doorgankelijk te maken. Een elegante methode die minder risico's op bloedingcomplicaties kent dan de fibrinolytica. Ook op dit gebied heeft Nederland een belangrijke bijdrage geleverd. Bij drie vergelijkbare onderzoeken van drie zeer gemotiveerde researchgroepen werden dotteren en fibrinolyse vergeleken. Dotteren bleek veel beter te zijn (104-106). Later is het onderzoek in andere centra bij een veel grotere patiëntengroep herhaald, waarbij de verschillen in de "werkelijke wereld" toch veel minder evident bleken (107).

Een tweede aanpak is uitvoerig in Maastricht onderzocht. Daarbij werd gekozen voor de zogenaamde rescue PTCA, hiermee is dotteren bedoeld na de mislukte fibrinolyse. We gingen ervan uit dat het afgesloten bloedvat zo snel mogelijk moet worden geopend, immers, **tijd=hartspier**. Zeker 's nachts kost het tijd om het dotterteam in huis te halen en de procedure op te starten. Deze wachttijd kan nuttig worden besteed door alvast een fibrinolyticum te geven. Na het starten met dit middel zal bij 60 tot 70% van de patiënten het vat binnen zestig minuten weer open zijn; alleen de resterende patiënten behoeven een aanvullende ingreep om het vat alsnog doorgankelijk te krijgen.

Vele anderen hebben deze combinatietherapie verketterd, en wel om twee redenen. Het is naar hun ervaring veel lastiger om het afgesloten bloedvat na mislukte fibrinolyse te dotteren dan bij primaire PTCA, terwijl ook de klinische uitkomsten van rescue PTCA slecht zouden zijn. De resultaten van de Rescue studie bieden enig tegengewicht tegen deze beweringen (108): dit kleinschalige onderzoek liet een (overigens statistisch niet overtuigende) verlaging van de sterfte en een verbetering van de linkerkamerfunctie zien. Onze ervaringen met rescue PTCA zijn juist uitstekend. In Maastricht zijn meerdere onderzoeken uitgevoerd naar de waarde van verschillende fibrinolytica. Een aantal van deze studies vereisten een hartcatheterisatie. Deze werd verricht zestig tot negentig minuten na het starten van het te onderzoeken middel. Zo kon worden vastgesteld of het afgesloten bloedvat inmiddels weer open was (76,

80-83, 91). Na het overwinnen van enige schroom zijn we hele zieke patiënten, met nog steeds afgesloten vaten, gaan dotteren. De meesten van hen knapten na een geslaagde procedure meteen enorm op, reden om deze therapie meer systematisch te gaan toepassen (109). Inmiddels heeft Maastricht een unieke serie opgebouwd van 759 patiënten die een van beide dottertherapieën - hetzij rescue PTCA, hetzij primaire PTCA - ondergingen (110). Via een tweetal analyses hebben we laten zien dat de kans op het succesvol openen van een bloedvat na mislukte fibrinolyse vergelijkbaar is met dat van primaire PTCA: bij circa 90% van de patiënten is de procedure succesvol. De complicaties bij deze infarctpatiënten na rescue PTCA zijn eveneens vergelijkbaar met die van de primaire PTCA.

Vergelijking rescue PTCA en primaire PTCA:

	Rescue PTCA		Primaire PTCA		p-waarde
	N	(%)	N	(%)	
Patiënten	317		442		
Sterfte	15	(4,7)	29	(6,6)	ns

De verklaring voor het verschil tussen onze positieve ervaringen en de negatieve uitkomsten elders is eenvoudig. Het is ons beleid om direct aansluitend aan de mislukte fibrinolyse (na zestig tot negentig minuten) te dotteren. Vele anderen wachten op complicaties om pas dan - en naar onze overtuiging te laat - alsnog een poging te doen het vat te openen. Zoals te verwachten valt zijn de resultaten dan veelal slecht (54, 111).

In het eerder genoemde onderzoek (110) waarbij rescue PTCA en primaire PTCA zijn vergeleken, is ook onderzocht of het gebruik van stents (kleine metalen veertjes) na dotteren de uitkomsten verbeterden. Dit kon niet worden aangetoond. Inmiddels heeft Maastricht een nieuw grootschalig internationaal onderzoek opgestart waarin wij, samen met een groot aantal ziekenhuizen in Europa, Israël en de USA, zullen nagaan of stents een toegevoegde waarde hebben bij rescue PTCA: de helft van de patiënten zal gewoon worden gedotterd, de andere helft van de patiënten krijgt na dotteren een stent. Dit onderzoek is naar onze overtuiging noodzakelijk, omdat op dit

moment zonder een goede wetenschappelijke basis in meer dan de helft van de infarctpatiënten dure stents worden geïmplantéerd. Het huidige onderzoek zal uitkomst moeten bieden ten aanzien van de toegevoegde waarde van de implantatie van stents.

In de afgelopen jaren is wél gebleken dat stents op andere gebieden een belangrijke aanvulling van ons therapeutische arsenaal zijn (112-117). Stents hebben er namelijk voor gezorgd dat we veiliger kunnen werken. Als de dotterprocedure leidt tot een acute afsluiting van het vat kan een stent de bloeddoorstroming weer herstellen. Verder neemt de kans op een nieuwe vernauwing af op de plaats waar gestented is. Als er echter een nieuwe vernauwing in een stent optreedt, is deze moeilijker te behandelen. In Maastricht zijn we erin geslaagd coatings voor de stents te ontwikkelen die dat risico doen afnemen. Deze polymeren kunnen tevens worden geladen met medicamenten om de locale vaatwandreactie te verminderen (118,119). Deze coatings zouden bijzonder waardevol kunnen zijn bij het acute hartinfarct, indien ze stolseloplossende stoffen bevatten.

Veel patiënten krijgen in de acute fase van het hartinfarct een hartcatheterisatie. Zoals eerder gezegd blijkt dat circa tweederde van de bloedvaten na fibrinolyse weer doorgankelijk is. Vaak blijft er echter een ernstige vernauwing over. In de beginjaren '80 is daarom in twee studies onderzocht of acuut dotteren bij fibrinolysepatiënten zinvol is (120,121). Een goede differentiatie tussen op dat moment al open en nog dichte vaten werd toen niet gemaakt. In deze twee studies kon niet worden aangetoond dat acuut dotteren voordelen bood. Inmiddels is er echter een aanzienlijke vooruitgang geboekt met de kwaliteit van materialen, de kennis rond het dotteren van het acute hartinfarct en de kunde van de cardiologen die de dotters doen. Reden genoeg om ook in deze richting nieuw onderzoek te initiëren. We zullen nagaan of het acuut dotteren van nog open vaten bij infarcten voordelen biedt. Immers, bij goed resultaat is de noodzaak van een nieuwe ingreep in een latere fase van het hartinfarct veel lager. Het opnieuw optreden van pijn op de borst komt waarschijnlijk ook minder vaak voor. Anderzijds is stolselvorming in het bloed tijdens de acute fase van het hartinfarct geactiveerd, hetgeen mogelijk leidt tot meer mislukte dotters. Verder wordt waarschijnlijk een fiks aantal patiënten gedotterd die het eigenlijk niet nodig hebben.

STOPZUIGER

Op onze afdeling is innoverend onderzoek verricht naar het gebruik van verschillende type catheters die stolsels kunnen wegzuigen (122-125). Deze catheters blijken inderdaad in staat veel stolsel te verwijderen, zodat de aansluitende dotter-procedure veiliger kan plaatsvinden en soms zelfs niet eens meer nodig is. Dankzij deze stofzuigertechniek bestaat er minder kans op het emboliseren van stolsels, dieper de kransslagader in. Deze afzuigsystemen zijn tevens geschikt voor bypasses. In de ouder wordende bypasses komen namelijk vaak stolsels voor; dit laatste geldt ook voor dialyse-shunts en omleidingen in de benen.

TRANSPORT

In PTCA-centra zijn zowel fibrinolytische therapie als dotteren mogelijk. Negentig procent van de Nederlandse klinieken hebben echter geen eigen dotterfaciliteiten en zullen patiënten voor een dergelijke ingreep moeten verwijzen. Hoe zinvol is een dergelijke verwijzing? Door de positieve resultaten van het dotteren (zowel primair als rescue) zijn andere klinieken grote infarcten naar ons gaan verwijzen: in deze regio was het ziekenhuis Sittard de eerste (126). De andere klinieken in Midden- en Zuid-Limburg hebben dit voorbeeld al snel gevolgd.

Bij het napluizen van de uitkomsten bleek dat transport van patiënten met grote infarcten van het ene naar het andere ziekenhuis veilig kan worden verricht, hetgeen een groot compliment is voor de ambulancediensten. Dergelijke achteraf-analyses kunnen sterke aanwijzingen geven of een bepaalde aanpak nut heeft (127), maar voor het harde bewijs blijft nader onderzoek nodig, onderzoek waarbij van tevoren is bedacht hoe de aanpak zal zijn en welke gegevens moeten worden verzameld. Dit was de reden om de unieke Limburg Myocardial Infarction studie (LIMI) uit te voeren, tezamen met de vijf andere ziekenhuizen van Midden- en Zuid-Limburg (128). In de LIMI werden patiënten met grote infarcten verdeeld over een van de drie volgende behandelstrategieën:

I Fibrinolyse en verdere behandeling in het eigen ziekenhuis;

II Start fibrinolyse met direct transport naar Maastricht alwaar hartcatheterisatie en zonodig een rescue PTCA (bij een afgesloten vat) werd verricht;

III Meteen transport naar Maastricht voor primaire PTCA.

Deze studie bevestigde dat transport veilig kan worden uitgevoerd, ook bij patiënten met grote infarcten. Verder bleek dat zowel de ambulancediensten als ook het Maastrichtse PTCA-centrum de extra patiëntenstroom aankonden. Er werden slechts geringe verschillen gevonden in de klinische uitkomsten van de drie strategieën. Anders gezegd, thrombolyse zonder een verdere interventie elders is kennelijk zo slecht nog niet. We moeten ons echter realiseren dat het aantal patiënten in de LIMI zich beperkte tot 224 patiënten. Hierdoor kan geen zekere uitspraak gedaan worden over de vraag welke van de drie therapieën nu de beste is.

LIMI-studie:

	Fibrinolyse		Rescue PTCA		Primaire PTCA		p-waarde
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Patiënten	75		74		75		
Sterfte	5	(6,7)	6	(8,1)	5	(6,7)	ns

Recent werden de gegevens van de Prague-studie bekend, die een vergelijkbare studieopzet als de LIMI had (129). Hier bleek fibrinolyse veel slechter te zijn dan primaire PTCA; rescue PTCA lag er tussenin. De sterfte in de fibrinolyse-groep was circa tweemaal zo hoog als in de LIMI. Dit kan ofwel betekenen dat de zorg in Nederland een compliment verdient, ofwel dat de zorg elders beter kan; de waarheid is waarschijnlijk een combinatie van beide. Ook heeft een kosten-batenanalyse van de LIMI plaats gevonden: fibrinolyse sec zonder transport is verreweg het goedkoopste. Als echter de complicaties worden meegewogen komen de andere twee strategieën er ook redelijk af.

In dit verband lag het in de bedoeling op een grotere schaal de zogenaamde Holland Infarct Studie uit te voeren. Na twee jaar intensieve arbeid bleek de visie van de potentiële subsidiegever helaas nogal eng te zijn. De waarde, de inhoud en de opzet van de studie was geen punt van discussie. De studie werd echter afgewezen, en

wel op statistische argumenten: het aantal patiënten nodig voor de studie zou te laag zijn. Deze unieke en uiterst belangrijke studie kon daarom in Nederland geen door-gang vinden: een gemiste kans. Gelukkig voeren onze Deense collega's dit waardevolle onderzoek nu uit.

HULP ECG

Het eerder genoemde Sittardse onderzoek liet ook zien dat het gebruik van het ECG, bij het bepalen of het vat zich na fibrinolyse opent, zeer nuttig is (37,126). Bij 66 van de 155 patiënten, die na het starten van fibrinolyse vanuit Sittard werden door-verwezen voor een eventuele PTCA, bleek het vat op grond van de veranderingen op het ECG open te zijn. Reden om de patiënten niet te catheteriseren, maar ze meteen weer retour naar het eigen ziekenhuis te laten gaan. Niet één van deze patiënten over-leed tijdens de opname.

Sittardse patiënten:

	Open op ECG	Open bij catheterisatie	Rescue PTCA	p-waarde
	N (%)	N (%)	N (%)	
Patiënten	66	41	57	
Sterfte	0 (0)	3 (7,5)	6 (10,5)	<0.05

Zeer recent hebben we in een tweede studie exact dezelfde ervaring opgedaan. De patiënten in dit onderzoek ondergingen wél een hartcatheterisatie, waarbij 67 van de 230 patiënten bij catheterisatie zowel een redelijke of goede doorgankelijkheid van het infarctvat bleken te hebben alsook een verbeterd ECG. Reden om deze mensen niet te dotteren. Niemand van deze 67 patiënten is gedurende het eerste jaar na het infarct overleden. Ter vergelijking, de sterfte van de resterende infarctpatiënten in dat onderzoek was 6% (39).

Uit alle infarctstudies blijkt: **tijd=hartspier**. Met andere woorden: hoe sneller de kransslagader bij een acuut hartinfarct weer opengaat, hoe kleiner de schade. Als het vat binnen een half uur weer doorgankelijk is ontstaat nauwelijks of geen beschadiging. Na zes uur is het infarct meestal compleet, dan zal het openen van het vat de infarctgrootte slechts in zeer beperkte mate beïnvloeden. Uit (onder andere Nederlands) onderzoek is gebleken dat het geven van een fibrinolyticum thuis of in de ambulance zinvol is om de tijd tot behandeling te bekorten. Dit prehospitala geven van fibrinolyse met de daaraan gekoppelde tijdwinst vertaalt zich zoals verwacht in kleinere infarcten en minder doden (130,131). Het goed getrainde ambulancepersoneel gaat bij patiënten met pijn op de borst na of er contra-indicaties voor fibrinolyse zijn (verhoogde risico's op bloedingen, zoals een maagbloeding in het recente verleden) en maakt een ECG. Het ECG wordt via een computer beoordeeld of ter beoordeling naar het ziekenhuis doorgefaxed. Als er geen contra-indicaties zijn en het ECG een duidelijk infarct laat zien, krijgt de patiënt fibrinolyse. Hoe groter de rijafstanden, hoe groter de tijdwinst, dus hoe groter het verschil qua infarctgrootte ten opzichte van patiënten die deze therapie pas in het ziekenhuis krijgen. Zelfs in Nederland, waar de gemiddelde rijtijd van huis naar het ziekenhuis slechts tien à vijftien minuten is, bleek dat de ambulancedienst het fibrinolyticum vijfenveertig tot zestig minuten eerder gaf dan het ziekenhuis. De belangrijkste reden hiervoor is dat men in het ziekenhuis een aantal stappen moet zetten alvorens de medicatie gegeven wordt. De optelsom van de tijd voor deze stappen is aanzienlijk: patiënt moet in bed worden gelegd; het ECG moet worden gemaakt; een arts zal dit moeten beoordelen - wanneer hij tenminste niet elders bezig is; deze arts moet vervolgens nagaan of er contra-indicaties voor fibrinolyse zijn, en de gegevens daarna met zijn achterwacht bespreken. Uiteindelijk valt het besluit, maar dan moet de patiënt nog worden ingelicht en de medicatie klaargemaakt. Dan start pas het infuus met fibrinolyse. Aanvankelijk reageerden de meeste klinieken met ongeloof over deze trage afhandeling. Inmiddels hebben veel ziekenhuizen stappen genomen om sneller te handelen. Een tijdsduur van minder dan dertig minuten, van opname tot start van de therapie, is echter nog steeds uitzondering.

Prehospitale fibrinolyse heeft ook fikse consequenties voor het ambulancepersoneel. Zij zien zeer veel patiënten met pijn op de borst, echter slechts één op de twintig mensen blijkt ook echt een infarct op het ECG te hebben. Er moet dus veel werk verzet worden om de juiste patiënten te selecteren. Indien er echt sprake is van een hartinfarct moet het ambulancepersoneel de aanwezigheid van eventuele contra-indicaties nagaan, het infuus klaarmaken en de naald inbrengen, dit alles in suboptimale omstandigheden. Daarna kan de patiënt pas op transport.

Een alternatief voor prehospitale fibrinolyse zou het volgende kunnen zijn: de ambulance stelt via een ECG de diagnose en gaat na of er contra-indicaties zijn; deze gegevens geeft het personeel vervolgens aan het ziekenhuis door, dat het fibrinolyticum in de geëigende gevallen klaarmaakt en het middel direct bij binnenkomst toedient. Dit beperkt het werk van de ambulancedienst en zal de vertraging in het ziekenhuis aanzienlijk bekorten; het vereist echter zeer goede onderlinge afspraken.

BOLUS

Het is het gemakkelijkste om fibrinolytische therapie via één injectie (bolus) te geven (132). Dit is niet alleen zeer praktisch voor de ambulance, het werkt ook tijdsbesparend in het ziekenhuis. Tot voor kort kon dit alleen met het middel eminase (133, 134). Merkwaardig is dat eminase, hoewel het als een van eerste fibrinolytica op de markt kwam, zo weinig wordt gebruikt. Het is namelijk even effectief als het zeer veel gebruikte streptokinase, dat alleen via een infuus wordt toegediend. Prijsverschillen spelen hierbij slechts een beperkte rol.; het verschil in populariteit moet aan de marketingstrategie van de farmaceut hebben gelegen. Het voordeel van de unieke doseringswijze van eminase is gewoon onvoldoende uitgebuit.

De laatste tijd zijn er een aantal nieuwe fibrinolytica op de markt gekomen. Sommige van deze stoffen kunnen ook als bolus worden toegediend. Dat geldt onder meer voor het in Maastricht geteste middel saruplase. In een pilot study (BASE genoemd) hebben we samen met 8 Europese klinieken onderzoek gedaan naar de beste dosering van dit medicament (135). De 80 mg bolus saruplase bleek even effectief te zijn in het openen van het infarctvat als de standaarddosering die via het infuus wordt gegeven. Een grote vervolgstudie in vijftientwintig Europese klinieken (BIRD) liet zien

dat ook de klinische uitkomsten, bijvoorbeeld de sterfte, in beide doseringsschema's vergelijkbaar zijn (136). Recent is aangetoond dat Lanoteplase, een ander fibrinolyticum, ook goed werkt wanneer het als een eenmalige injectie wordt toegediend (137).

BIRD-studie:

	Bolus		Infuus		p-waarde
	N	(%)	N	(%)	
Patiënten	1196		1212		
Sterfte	70	(5,9)	73	(6,0)	ns

REGIONALISATIE

Binnen de cardiologische wereld bestaat consensus dat primaire PTCA een uitstekende behandeling is voor het acute infarct (104-107). Zoals eerder aangegeven zijn de meningen verdeeld waar het rescue PTCA betreft (108-110). Er gaan stemmen op om in ziekenhuizen die momenteel niet dotteren de acute infarcten toch middels PTCA te behandelen. Om financiële redenen, maar vooral vanwege kwaliteitsoverwegingen is dit naar mijn overtuiging echter een volstrekt ongewenste zaak.

Een nieuwe invalshoek is om in een bepaalde regio patiënten met grote infarcten, en dus met het grootste risico van complicaties, direct door de ambulance naar het naburig gelegen PTCA-centrum te laten rijden, en niet naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis zonder dottermogelijkheden. De kleinere, minder ernstige infarcten zouden net als voorheen in de niet-invasieve ziekenhuizen moeten worden opgenomen. Een dergelijke regionalisatie legt een fikse claim op het ambulancepersoneel. Zij moeten immers de splitsing maken tussen grote en kleine infarcten. Dit lijkt overigens moeilijker dan het is. Hierbij kan grotendeels op het ECG worden vertrouwd. In het algemeen is er bij veel veranderingen op het ECG sprake van een groot infarct en bij weinig ECG-afwijkingen van een klein infarct. Dit ECG kan, net als bij prehospitala fibrinolyse, via de computer of door het ziekenhuis worden beoordeeld. Afhankelijk

van de uitkomst zal patiënt vervolgens naar een algemeen ziekenhuis of een PTCA-centrum worden gebracht. Bij kleine infarcten kan men al in de ambulance fibrinolyse geven, of men waarschuwt het ziekenhuis om de medicatie alvast klaar te maken. Mochten er echter contra-indicaties bestaan voor fibrinolyse, dan zou dit eveneens reden kunnen zijn voor rechtstreeks vervoer naar het dottercentrum. Het is waarschijnlijk dat een dergelijke gedifferentieerde en tijdsbesparende aanpak aanzienlijke winst in patiëntenlevens oplevert.

Een dergelijke regionalisatie heeft uiteraard fikse consequenties voor de patiëntenstromen, en voor de belasting van ambulances en ziekenhuizen. De complexe patiënten komen in de PTCA-centra terecht, die hiervoor vooralsnog onvolgende bedden en personeel hebben. Deels kan dit worden opgevangen door een zo kort mogelijk verblijf van deze patiënten. Gedotterde patiënten zonder complicaties kunnen bijvoorbeeld snel worden overgeplaatst naar het eigen ziekenhuis. Hiervoor is consensus nodig tussen de cardiologen die in een dergelijke regio werken.

Voor de ambulancedienst heeft zo'n aanpak eveneens nogal wat gevolgen. Ze moet voor vervoer, diagnostiek en selectie zorgen. De ziekste patiënten worden naar een vaak verder weg gelegen PTCA-ziekenhuis gebracht. Bovendien moeten deze patiënten na enige tijd worden overgeplaatst naar een ziekenhuis elders. Tenslotte: dit alles betekent voor patiënten en familie langere reistijden en contacten met meerdere artsen; dit laatste maakt de communicatie moeizamer. Het voordeel is echter dat patiënten optimaal worden behandeld.

In Nederland is de werkgroep "Acute Interventies" opgericht om zich over prehospital diagnostiek en optimale therapie te buigen. De werkgroep zal verder pogen het Nederlandse dotterbeleid eenduidiger te maken en eventuele controversen uit de weg te ruimen. Deze werkgroep zal tevens wetenschappelijk onderzoek in bovengenoemde richting stimuleren.

MORTALITEIT

De Maastrichtse belangstelling voor het hartinfarct heeft zich ook gericht op de sterftecijfers, welke ten gevolge van het veranderend infarctbeleid in de loop der jaren aanzienlijk zijn gedaald. In de zestiger jaren was de ziekenhuissterfte nog 29%;

deze zakte dankzij de CCU's in de zeventiger jaren geleidelijk tot 21%. De levensverwachting van de Maastrichtse patiënten met een infarct is nauwkeurig onderzocht voor de jaren 1982, 1988 en 1994 (138-142). In 1982 was infarctbeperking, fibrinolyse of dotteren in Maastricht nog niet aan de orde, alleen de complicaties van het infarct werden behandeld. De sterfte van infarctpatiënten in Maastricht lag toen op 17%. Deze daalde spectaculair tot 10% in 1988 en 9% in 1994. De winst na 1982 komt geheel op het conto van de agressieve aanpak om de kransslagader weer zo snel mogelijk na het begin van het infarct te openen.

Zoals eerder aangegeven is kamervibrilleren de belangrijkste complicatie van het acute hartinfarct. Deze ritmestoornis kan tot plotse hartdood leiden (143-146). In Zuid-Limburg is de plotse hartdood in de periode van 1991 tot en met 1995 zorgvuldig geëvalueerd (147,148). Jaarlijks overlijdt één procent van de mensen tussen de 20 en 75 jaar plots, dit is een vijfde van de totale sterfte in deze leeftijdscategorie. De mensen overlijden meestal thuis en meestal in rust. De in verhouding kleine groep hartpatiënten heeft een elf keer hogere kans op plotse dood dan de veel grotere groep van mensen die van tevoren niet met een hartziekte bekend was. Bij sectie bleek dat het hart inderdaad de doodsoorzaak was bij driekwart van alle mensen die plots overleden.

Ook na de acute fase van het hartinfarct kan de ritmestoornis kamervibrilleren optreden, het betreft dan vaak een groot infarct (149-153). Het kamervibrilleren wordt meestal voorafgegaan door een aanval van snelle hartkloppingen (kamertachycar-

diën). Ook dit kan leiden tot plotse hartdood. Gezien de belangstelling van de Maastrichtse kliniek voor ritmestoornissen is ook aan kamervibrilleren veel onderzoek gespendeerd. Het elektrofysiologisch onderzoek speelt daarbij een belangrijke rol. Dit is een catheteronderzoek waarbij wordt gepoogd de ritmestoornissen via een soort pacemaker op te wekken en weer te stoppen. Jarenlang is de therapie van genoemde ritmestoornissen medicamenteus geweest. Deze aanpak blijkt echter vaak te falen, reden om nieuwe wegen te bewandelen. Soms is het mogelijk de ritmestoornissen te behandelen door middel van de zogenaamde ablatie. Via een catheter wordt dan het gebiedje in het hart weggebrand dat de oorzaak van het probleem is. Meestal is echter een speciale pacemaker nodig (defibrillator) (154). Deze is in staat de ritmestoornissen te herkennen en middels een elektrische schok te stoppen: een zeer adequate maar kostbare therapie.

NAZORG

De angst is nogal wat hartinfarctpatiënten letterlijk en figuurlijk om het hart geslagen. Ze durven niets meer of worden sterk beknot door hun familie, reden om hier extra aandacht aan te besteden (10,11). In de kliniek wordt middels goede voorlichting aan de patiënt door artsen, verpleegkundigen en fysiotherapeuten gepoogd deze angsten te doorbreken (155-161). In Maastricht hebben we er verder voor gekozen onze poliklinische patiënten bij één vaste cardioloog te laten terugkomen. Dit is naar mijn mening een premisse voor goede begeleiding. Hiertoe het volgende voorbeeld:

Een vijftigjarige man bezocht mijn spreekuur. Hij was vier weken tevoren op de afdeling cardiologie opgenomen geweest met een acuut infarct. Voordien had hij geen hartklachten, wel had hij al jaren steken links op de borst. De laatste maanden klaagde hij over moeheid waarvoor hij geen verklaring wist. Hij kon zijn werk als bankbediende ternauwernood aan. Daarom had hij na lang aandringen van zijn vrouw de huisarts geconsulteerd. Deze kon verder niets bijzonders vinden; hij adviseerde patiënt minder koffie te drinken en zich wat minder druk te maken over zijn werk en de kinderen. De dag voor opname had hij in rust kortdurende aanvalletjes van druk op de

borst. Aangezien hij wat verkouden was geweest weet hij zijn klachten hieraan. De volgende dag echter ontstond bij het opstaan een heftige pijn die niet meer over ging. Zijn vrouw bemerkte dat hij er beroerd uitzag en belde tegen zijn zin de huisarts. Deze waarschuwde de ambulance. Bij binnenkomst in het ziekenhuis bleek hij een groot voorwandinfarct te hebben. Aangezien de catheterisatiekamer op dat moment vrij was werd besloten tot een primaire PTCA van de afgesloten kransslagader, die succesvol was. De andere kransslagaders lieten wat wandonregelmatigheden zien met, op één plaats in een kleinere tak, een vernauwing van circa 70%. De grootte van het hartinfarct viel door de snelle behandeling mee. Tijdens opname had patiënt nog regelmatig de bekende steken op de borst, maar niet meer de druk zoals bij het hartinfarct. De linkerkamer-restfunctie was goed. Het inspannings-ECG toonde een goede inspanningstolerantie, er waren geen aanwijzingen voor zuurstoftekort van het hart. Hij werd verwezen naar de poliklinische cardiovalidatie. Bij het eerste polikliniek-bezoek bleek patiënt alleen te zijn. Mijn vraag waarom zijn vrouw niet was meegekomen werd geantwoord: "Ik heb toch het infarct gehad?" Bij navraag bleek patiënt wel nog de bekende steken te hebben, maar geen druk meer te voelen. Ook andere hartklachten ontbraken. Van wandelen kwam nog niet veel, "het weer was ook zó slecht". Ook thuis kwam hij tot niets. Tegen het hervatten van het werk zag hij als een berg op. Het roken had hij inmiddels met veel moeite gestopt, maar hij hield het vol! Het verder onderzoek en het ECG leverden geen nieuwe bijzonderheden op. Na de opname en de huidige klachten te hebben besproken, werd ingegaan op het risicomanagement (in zijn geval permanent stoppen met roken, stressreductie en cholesterolbehandeling). Hij was opgelucht door de herhaalde mededeling dat de steken geen relatie hadden met het hart. De in het ziekenhuis ingestelde medicatie kon hij overigens goed verdragen. Hij wilde wel werken maar zag dit vooralsnog niet zitten: veel te veel stress. Bovendien, zijn chef had tot nu toe slechts éénmaal naar zijn gezondheid geïnformeerd. Afgesproken werd dat hij bij de volgende controle zijn echtgenote zou meenemen. Tijdens het tweede bezoek richtte ik mij als eerste tot de vrouw, met de vraag hoe het met haar ging. Ze was verbaasd en meende dat ik mij vergiste:

« Een goede anamnese
is het halve werk »

HARTEN ZIEL

niet zij maar haar man was de patiënt. Hij bleek thuis vanwege agressief gedrag nauwelijks te handhaven; dan weer zei hij dagen bijna niets of was uren van huis weg, zodat zijn vrouw het ergste vreesde. 's Nachts sliep ze nauwelijks, ze bleef luisteren of hij nog wel ademde. Ze was vooral angstig vanwege de resterende 70% vernauwing, en vreesde dat het ieder moment weer zou misgaan. De echtgenoten bleken hun gevoelens thuis voor elkaar te verzwijgen, dit om de ander te sparen.

Bij patiënten met een hartinfarct behoren in gesprekken een aantal aspecten aan bod te komen: de toestand van het hart, de psychische toestand van patiënt en partner, en verder de medicatie, risicofactoren en het werk (10,11,162,163). Helaas bestaat de neiging bij artsen zich grotendeels te concentreren op het hart, en de ziel te negeren. Bewustwording van dit manco zou een groot goed zijn.

Hierbij komt: de taal van de dokter is meestal niet de taal van de patiënt. Ook dit zou in de opleiding veel meer aandacht mogen krijgen. Niet zelden snijden artsen onderwerpen aan die voor de patiënt irrelevant zijn. Anderzijds blijken veel patiënten zich nauwelijks of niet voor te bereiden op het gesprek met de arts, ze wachten passief af wat komt. Dit is niet bevorderlijk voor een goede communicatie en een evenwichtige relatie tussen de arts en de patiënt. Zonder voorbereiding zal de patiënt bovendien veel minder onthouden van het gesprek. Op de polikliniek is inmiddels een poging tot verbetering van de attitude en de bewustwording van de patiënt ingezet.

Voor de opvang na het infarct is hartrevalidatie zeer waardevol, het is een inmiddels bekend hulpmiddel om de begeleiding verder te verbeteren. Door oefeningen, sport en spel krijgt de patiënt (en zijn familie) weer vertrouwen. Tijdens de revalidatie worden in gespreksgroepen allerlei onzekerheden en problemen aangekaart – dit met aangetoond nut (164). Dankzij de revalidatie verbetert de resocialisatie, vooral bij alleenstaanden. Bij complexe patiënten is klinische revalidatie zinvoller (165-168). De rol van de huisarts bij deze begeleiding moet niet worden onderschat (11,169).

Daarnaast is secundaire preventie belangrijk om nieuwe cardiale incidenten zo lang mogelijk uit te stellen. Naast medicamenten die het leven verlengen, zoals de cholesterolverlagers, moet de patiënt risicovol gedrag vermijden door bijvoorbeeld te

stoppen met roken. De eerste maanden na het infarct zijn patiënten in het algemeen bereid hun leven te beteren, want de schrik zit er diep in. Daarna komt er vaak de klad in. Maastrichts onderzoek heeft aangetoond dat hartrevalidatie helpt om risicogedragingen ook op langere termijn gunstig te beïnvloeden (162, 163, 170, 171).

Al deze verbeteringen in zorg en begeleiding van patiënten vergen echter tijd, tijd die steeds schaarser wordt.

ARBEIDSTIJDVERKORTING

Om patiënten goed te kunnen begeleiden is tijd nodig. De tijd die artsen aan patiënten kunnen besteden komt echter steeds meer in het gedrang. De huidige tendens, deels door de overheid afgedwongen en deels het gevolg van maatschappelijke ontwikkelingen, is namelijk een steeds kortere werkweek voor artsen in loondienst. Het rigide overheidsbeleid leidt ertoe dat voor assistenten ingewikkelde schema's moeten worden gemaakt, opdat ze vooral niet langer dan 48 uur per week in de kliniek aanwezig zijn. De gemiddelde werktijd van academisch specialisten is overigens (zonder discussie) gemiddeld 55 uur per week. De overheid probeert kennelijk via deze weg meer grip op de specialisten te krijgen en accepteert de desastreuze gevolgen hiervan. Dit opgedrongen beleid leidt tot frequente wisselingen van de wacht. Patiënten krijgen tijdens een week opname niet zelden drie of vier verschillende assistenten aan bed. De tijd die nodig is voor overdracht gaat af van de tijd die aan de patiënten kan worden besteed. Bovendien gaat bij iedere overdracht kennis verloren.

Door de arbeidstijdverkorting dreigt nu een tekort aan personeel te ontstaan. Hierdoor gaan steeds meer ziekenhuizen ertoe over arbeidsintensieve afdelingen buiten kantooruren te sluiten. De specialisten zijn uiteraard weer de boosdoeners: zij zouden de assistenten uitbuiten en chanteren met hun opleiding. Zelfs als dit hier en daar het geval is, dan is het nog niet de oorzaak van het tekort aan personeel. Het blijkt namelijk niet mogelijk te zijn voldoende assistenten aan te trekken.

Ook de vraag aan de gezondheidszorg neemt toe ten gevolge van de vergrijzing van de bevolking. Verder worden artsen steeds meer managerstaken opgelegd. De wetgeving (BIG-wet) stelt bovendien steeds meer eisen aan artsen ten aanzien van de

verslaglegging, maar ook ten aanzien van voorlichting aan de patiënt alvorens hij of zij een onderzoek of behandeling ondergaat. Deze voorlichting is overigens een taak die tenminste gedeeltelijk aan paramedici kan worden gedelegeerd.

Ook de verwachtingen en eisen van patiënten stijgen. Patiënten klagen steeds vaker bij de tuchtraad of andere instanties. Deze toename wordt, in het algemeen, niet veroorzaakt door slechter werk van de arts, maar vooral door de tijdsgeest waarin (te) veel van anderen en (te) weinig van zichzelf wordt geëist en verwacht. Het is onze verplichting patiënten voor te houden dat we een gedeelde verantwoordelijkheid hebben. Ook zij zullen, om beter te worden, hun bijdrage moeten leveren. De druk die op artsen wordt gelegd leidt in toenemende mate tot defensieve geneeskunde, hetgeen nog veel slechter is voor de patiënt en veel geld kost: er worden onnodige onderzoeken gedaan om verwijten achteraf te voorkomen. Veel van de klachten van de patiënten zijn terecht, maar zeker evenveel zijn volstrekt uit de lucht gegrepen. In een complex proces als de geneeskunde is er altijd wel iets dat beter had gekund. Onterechte klachten kosten echter handen vol verknoeiide tijd en leiden tot enorme frustraties bij de aangeklaagden. Niet voor niets zien we een toename van het aantal "burn outs" in de gezondheidszorg. Verhaal op de klager in geval van een onterechte claim is tot dusverre "not done". Helaas begrijpen politici en pers deze ernstige ontwikkelingen niet, of ze willen deze niet begrijpen. Het ergste is dat het bovenstaande zeer bedreigend is voor het bijzonder goede niveau dat de gezondheidszorg in Nederland tot dusverre had.

DE TOEKOMST?

Mijn verwachting is dat, bij hartinfarcten, relatief weinig winst te behalen valt met steeds complexere medicamenteuze regimes van allerlei stolseloplossende stoffen. Tevens zullen vele tienduizenden patiënten nodig zijn om zulke verbeteringen wetenschappelijk aan te tonen. Deze "fine tuning" van therapieën is bovendien zeer kostbaar. Op dottergebied lijken de vragen zich vooralsnog te beperken tot de toegevoegde waarde van stents bij het hartinfarct. In het verkorten van de tijd tussen klachten van een hartinfarct en therapie zitten zeker nog interessante mogelijkheden. Een maximale verkorting in behandeltime, bijvoorbeeld door regionalisatie, verlaagt

de sterfte waarschijnlijk veel meer dan alle dure nieuwe medicijnen tezamen kunnen bereiken.

Een nieuwe invalshoek is het voorkomen van hartspierschade ten gevolge van het opengaan van het bloedvat. Bij circa 25% van de patiënten blijkt dat het ECG, na het openen van het vat, in plaats van verbetering juist verslechtering laat zien; bovendien hebben deze patiënten veel meer pijn. Deze en andere bevindingen suggereren dat, na het opengaan, het verse bloed de hartspiercellen met zuurstoftekort nog verder beschadigt. De patiënt komt zo van de regen in de drup. Er loopt al jaren dier-experimenteel onderzoek naar het voorkomen van deze zogenaamde reperfusieschade. Er zijn inmiddels allerlei medicamenten gevonden die de reperfusieschade kunnen beperken of voorkomen. Sommige van deze stoffen zijn gericht op het herstel van de onbalans in de elektrolyten, andere richten zich op het beperken van ontstekingsreacties. Helaas zijn deze stoffen alleen effectief indien ze gegeven worden vóórdat het vat afsluit. Bij de mensen met een infarct zullen we dus meestal te laat zijn. Vrij recent is gebleken dat bepaalde stoffen toch werkzaam zijn als ze na het ontstaan van de afsluiting worden toegediend (172,173). De eerste resultaten met deze medicamenten bij infarctpatiënten zijn bemoedigend. Dergelijke therapieën kunnen de hartspierschade bij het acute infarct nog verder beperken, en zo de levensverwachting verbeteren.

Een zeer interessante ontwikkeling ligt op het vlak van de moleculaire cardiologie (174-176). Een aanzienlijk deel van de Nederlandse bevolking - met sommige politici voorop - staat erg huiverig tegenover genetisch onderzoek. Deze negatieve reactie op vernieuwingen is overigens door de eeuwen heen standaard. Iedere nieuwe ontwikkeling heeft uiteraard zijn keerzijde en zal potentieel schadelijke elementen bevatten, maar dit mag geen reden zijn voor een boycot, eerder voor zorgvuldige evaluatie. Dit geldt ook voor genetische manipulatie, immers de kans op een enorme gezondheidswinst is groot. De meeste mensen realiseren zich niet dat een aantal van de huidige fibrinolytica en andere dagelijks gebruikte medicamenten al lang dankzij genetische manipulatie van bacteriën worden vervaardigd.

Een spectaculair voorbeeld is de behandeling met genetische gemanipuleerde stoffen van patiënten met zeer ernstige vormen van bloedvatvernauwing. In dit geval gaat het om stoffen die de groei van nieuwe bloedvaten bevorderen (de zogenaamde groeifactoren). Deze stoffen bevorderen de groei van de bloedvaten in het embryo.

Prof Isner uit Boston gaf dergelijke medicijnen aan patiënten met zeer ernstige bloedvaatvernauwing in de benen (177,178). Deze therapie leverde verbluffende resultaten op. Bij vele patiënten verbeterde de doorbloeding van het behandelde been binnen een paar maanden sterk, zodat de open en necrotische wonden genazen en patiënten weer konden wandelen zonder te worden geplaagd door pijn in de kuit (etalageziekte). Deze groeistoffen kunnen ook direct in de kransslagaders worden gespoten; misschien zijn ze evenwel veiliger en effectiever als ze, al dan niet na voorafgaand laseren van de hartspier, rechtstreeks in de hartspier zelf worden geïnjecteerd. Een dergelijke therapie zou mogelijk echter de kans op kanker kunnen vergroten. Zorgvuldig en intensief onderzoek, ter evaluatie van dergelijke zeer nieuwe therapievormen, is daarom nodig (179-189).

Allerlei ziekten blijken genetisch bepaald. Ook bloedvaatvernauwing is een ziekte waarbij erfelijkheid een rol speelt. Het herkennen van de ziekmakende genen is een eerste stap in deze richting. Ons ziekenhuis doet veel onderzoek naar deze nieuwe vorm van diagnostiek. Maar met diagnostiek alleen zijn we er nog niet: of de ziekte te behandelen is door het gen te veranderen is voorlopig nog onduidelijk. Toch maken we vorderingen; onlangs zijn de eerste studies gestart waarbij gepoogd wordt de zieke genen te vervangen.

We zitten in het kennistijdperk, waarbij dankzij de moderne computerfaciliteiten een fascinerende evolutie plaatsvindt in de snelheid van communicatie en in de mogelijkheden om deze informatie te verkrijgen en te gebruiken. Deze technologie zal de dokter steeds meer gaan ondersteunen in zijn gegevensverzameling en -verwerking. Zo worden binnenkort onze catheterisatiekamers gedigitaliseerd. Dit schept de mogelijkheid de uitkomsten van de onderzoeken snel en zeer accuraat te beoordelen. Deze gegevens zijn daarna op vele plaatsen, zoals in de polikliniek, opvraagbaar. Aldaar kunnen de films via de computer aan de patiënt worden getoond. Het is in principe zelfs mogelijk hun een cd-rom mee te geven zodat ze thuis in de huiskamer nog eens rustig de kransslagaders kunnen bekijken. Voor de ouderen onder ons is het niet altijd even eenvoudig de technologische ontwikkelingen te volgen. De meesten van ons typen nog met twee vingers en overzien het enorme aanbod aan mogelijkheden nauwelijks. De jongere collegae kunnen al niet meer zonder deze technologie. Sommige van onze patiënten benutten de moderne communicatiemiddelen reeds om

tot zelfdiagnoses te komen, behandelingsmogelijkheden te ontdekken en succes-
kansen van therapieën te bepalen.

Ik heb geprobeerd u te schetsen hoe boeiend de cardiologie is geweest gedu-
rende de vijftientwintig jaar dat ik cardioloog ben. We staan evenwel aan het begin van
een nog interessantere periode, waarbij het zeer wel mogelijk is dat bepaalde hart- en
vaatziekten kunnen worden genezen. Wie weet zal in de toekomst dotteren en
opereren niet meer nodig zijn, of tenminste op veel geringere schaal. Een injectie met
een groeistof, waardoor zich nieuwe, goede bloedvaten ontwikkelen is misschien al
voldoende. Werkelijkheid of fictie, de toekomst zal het leren.

Cardiologie blijft een vak om het hart aan te verpanden. Ik zal daarom met hart
en ziel doorgaan. ■

HART EN ZIEL

xi

Mijnheer de rector Magnificus, dames en heren,

Via deze weg wil ik allereerst mijn erkentelijkheid uitspreken jegens degenen die achter mij zijn gaan staan om deze benoeming te realiseren. De benoeming heeft plaatsgevonden onder de vleugels van de stichting "Sint Annadal", en haar geldt dan ook in de eerste plaats mijn dank. Een dergelijke taak brengt verplichtingen met zich mee, maar ik neem volgaarne de uitdaging aan het onderzoek op het gebied van de invasieve cardiologie in Maastricht verder uit te bouwen.

In 1977 ben ik samen met mijn leermeester Hein Wellens naar Maastricht gekomen. Dankzij de steun van onze patiënten mochten we blijven. Beste Hein, we hebben goede en slechte tijden gekend. Ik heb veel van je geleerd. Wat ik vooral in je bewonder is je enorme vakkennis, je wetenschappelijke belangstelling en je didactische gaven. Hiermee heb je de gezondheidszorg en de wetenschap in Maastricht op hoog niveau gebracht. Je hebt een afdeling opgebouwd waarvoor geldt: "omdat je het kent, herken je het". Met jou aan het stuurwiel is cardiologie een eenvoudig vak.

Een benoeming als deze is niet alleen een honorering voor de kandidaat, maar zeker ook voor degenen die zijn wetenschappelijke activiteiten steunden. Hierbij denk ik uiteraard in de eerste plaats aan alle stafleden en assistenten van de afdeling cardiologie in Maastricht, die ieder op eigen wijze hun bijdrage hebben geleverd. Verplichtingen voel ik vooral in de richting van mijn collegae catheteriseurs, die vaak bij nacht en ontij werden opgeroepen om bij infarctpatiënten te interveniëren. Jullie nachtelijke escapades zijn zeer vruchtbaar gebleken.

Verder hulde aan allen die behulpzaam waren bij het bedenken, het uitvoeren en het rapporteren van onze research. Het betreft hierbij overigens niet alleen de eigen groep, maar ook een aantal anderen buiten de cardiologie, waarmee ik op aangename wijze mocht samenwerken. Mogen we zo doorgaan!

Beste Appels, waarde Ad, jij hebt me geleerd dat ziel en hart één zijn. Door jouw originele benadering van de medische psychologie ben je een echte bruggenbouwer.

Hartcatheterisatie en dotteren voeren we uit samen met onze hartfunctielaboranten, een ondergewaardeerde groep die echter onmisbaar is voor ons werk. Dit geldt

eveneens voor de verpleegkundigen, onze research-assistenten en niet te vergeten de aanstormende garde: de student-assistenten.

In acute situaties mogen we altijd een beroep doen op onze cardiochirurgische afdeling, een hele geruststelling op moeilijke momenten. De cardiovalidatie-afdelingen van Maastricht en Hoensbroek wil ik bedanken voor onze jarenlange voorbeeldige samenwerking tot profijt van velen.

Het secretariaat en in het bijzonder mevrouw Dirkx, onze lieve Margriet, mag zeker niet vergeten worden. Lof komt jullie toe, ik ben overigens van plan het jullie ook in de toekomst lastig te maken. Lieve polikliniekdames, veel dank voor de steun in de afgelopen jaren en zeker ook voor de koffie.

Financiële middelen voor onderzoek zijn schaars, onze afdeling heeft mede dankzij de industrie de mogelijkheid gekregen zich verder te ontwikkelen. Ik wil de betrokkenen hiervoor via deze weg credit geven. Dit geldt eveneens voor de leden van het bestuur van de stichting "Hartsvrienden Rescar", maar evenzeer voor alle donateurs, die zich al vele jaren inzetten om onderzoek op het gebied van het hart in Maastricht te stimuleren.

Helaas kunnen ma en mijn schoonouders dit niet meer meemaken. Maar Bär, beste Pa, jij had vele jaren geleden een dergelijke post kunnen bezetten als je niet, door de omstandigheden gedwongen, huisarts was geworden. Ik weet dat deze benoeming je heel veel deugd doet.

De laatsten zullen de eersten zijn. Lieve Mitzi en mijn lieve kinderen Jeananne, Jim, Niki en Ginger: jullie hebben me gesteund in soms roerige dagen, en waren bereid me te delen met "het ziekenhuis". Hopelijk zijn jullie beretrots op mij, ik ben het zeker op jullie. Het geduld is toch beloond. Laten we er samen van genieten. ■

- 1 Einthoven W. Die galvanometrische Registrirung des menschlichen Elektrokardiogramms, zugleich eine Beurteilung der Anwendung des Capillarelektrometers in der Psychologie. *Plugers Archl*, 1903;99:472.
- 2 Wenckebach KF. Die Arrhythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens. Engelmann, Leipzig, 1927.
- 3 Doevendans PA, Daemen M, Muinck d E, Smits J. Cardiovascular phenotyping in mice. *Cardio-vasc Res* 1998;39:34-49.
- 4 Bär JFL, Appels AP, Bär FW: Ontstekingen en vitale uitputting bij patiënten met coronaria-lijden. *Hartbulletin* 1998;29:103-6.
- 5 Cheriex EC. Cardiological aspects of pulmonary embolism. Thesis. Maastricht; 1997.
- 6 Jansen EW, Janssen J, Cheriex EC, Penn OC. Use of a removable vena caval filter for prevention of recurrent embolism after emergency pulmonary embolectomy. *Tex Heart J* 1990;16:15-7.
- 7 Janssen JHA, Bär FW, Zwaan d C, Swart d H, Ommen v O, Wellens HJJ. Use of a removal caval filter for prevention of recurrent pulmonary embolism: A flexible approach. In: *Intensive and Critical Care Medicine*, Elsevier Science Publishers BV, 1990;1311-3.
- 8 Sreeram N, Cheriex EC, Smeets JLRM, Gorgels APM, Wellens HJJ. Value of the 12-lead electro-cardiogram at hospital admission in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1994;73:298-303.
- 9 Levine SA, Lown B. "Arm-chain" treatment of acute coronary thrombosis. *Am Heart J* 1952;148:1365-70.
- 10 Bär FW, Falger P. Hartrevalidatie. In: Roelandt JRTC, Lie KI, Wellens HJJ, Werf F vd (red). *Leer-boek cardiologie*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1995:609-17.
- 11 Bär FW, Vlek JFM, Erdman RAM. Revalidatie bij patiënten met hartafwijkingen. In: Prins A, Verheugt FWA (red.). *Cardiologie*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998:183-94.
- 12 Durrer D, Tweel vd LH. Excitation of the left ventricular wall of the dog and goat. *Ann NY Acad Sci* 1957;65:779.
- 13 Durrer D. The human heart: some aspects of its excitation. Transactions and studies of the normal rythm. College of Physicians of Philadelphia, 1966;33(3):159-70.
- 14 Rentrop P, Blanke H, Marsch KR, et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase in combination with transluminal recanalization. *Clin Cardiol* 1979;2:354.
- 15 Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.
- 16 Bär F, Vermeer F, Zwaan d C, et al. Value of admission electrocardiogram in predicting outcome of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. A randomized trial

conducted by the Netherlands Interuniversity Cardiology Institute. *Am J Cardiol* 1987;59:6-13.

- 17 Laarse vd A, Kerkhof PL, Vermeer F, Serruys PW, Hermens WT, Verheugt FA, Bär FW, Krauss XH, Wall vd E, Simoons ML. Relation between infarct size and left ventricular performance assessed in patients with first acute myocardial infarction randomized to intracoronary thrombolytic therapy or to conventional treatment. *Am J Cardiol* 1988;61:231-5.
- 18 Laarse vd A, Wall vd E, Pol vd R, Vermeer F, Verheugt FW, Krauss XH, Bär FW, Hermens W, Willems G, Simoons ML. Rapid enzyme release from acutely infarcted myocardium after early thrombolytic therapy: washout or reperfusion damage? *Am Heart J* 1988;115:711-6.
- 19 Laarse vd A, Vermeer F, Hermens WT, Willems GM, Neef d K, Simoons ML, Serruys PW, Res JC, Verheugt FW, Krauss XH, Bär FW, Zwaan d C, Lubsen J. Effects of early intracoronary streptokinase on infarct size estimated from cumulative enzyme release and on enzyme release rate. *Am Heart J* 1986;112:672-81.
- 20 Serruys PW, Simoons ML, Suryapranata H, Vermeer F, Wijns W, Brand vd MB, Bär FW, Zwaan v C, Krauss XH, Remme WJ, Res JC, Verheugt FW, Domburg v R, Lubsen J, Hugenholtz PG. Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:729-42.
- 21 Serruys PW, Suryapranata H, Simoons ML, Vermeer F, Brand vd M, Feyter d PJ, Domburg v R, Laarse vd A, Bär FW, Verheugt FW, Res JC, Remme WJ, Zwaan d C, Hugenholtz PG. Intracoronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: The Netherlands Randomized Trial and current status. *Circulation* 1987;76:suppl II:63-78.
- 22 Simoons ML, Serruys PW, Brand vd M, Res J, Verheugt FW, Krauss XH, Remme WJ, Bär FW, Zwaan d C, Laarse vd A, Vermeer F, Lubsen J. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: Limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:717-28.
- 23 Simoons ML, Brand vd M, Zwaan d C, Verheugt FW, Remme WJ, Serruys PW, Bär FW, Res J, Krauss XH, Vermeer F. Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial Infarction. *Lancet* 1985;578-81.
- 24 Simoons ML, Vos J, Tyssen JGP, Vermeer F, Verheugt FWA, Krauss XH, Manger Cats V. 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;1609-15.
- 25 Verheugt F, Brugada P, Dassen WR, Eenige v MJ, Res JC, Simoons ML, Serruys PW, Vermeer F, Hoogenhuyze v D, Remme WJ, Zwaan d C, Bär FW. Bleeding complications of intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Assessment of risk in a randomized trial. *Br Heart J* 1985;54:455-9.
- 26 Vermeer F, Simoons ML, Bär FW, Tijssen JG, Domburg v RT, Serruys PW, Verheugt FW, Res JC, Zwaan d C, Laarse vd A, Krauss XH, Lubsen J, Hugenholtz PG. Which patients benefit most from early thrombolytic therapy with intracoronary streptokinase? *Circulation* 1986;74:1379-89.
- 27 Vermeer F, Simoons ML, Feyter d PJ, Bär FW, Suryapranata H, Fioretti P, Serruys PW, Buis B, Res JC, Braat S, Lubsen J, Hugenholtz P. Immediate PTCA after successful thrombolysis with intracoronary streptokinase, three years follow-up. *Eur Heart J* 1988;9:346-53.

- 28 Vermeer F, Simoons ML, Zwaan d C, v Es GA, Verheugt WA, Laarse vd A, Hoogenhuyzen v D, Azar A, Dalen v FJ, Lubsen J, Hugenholtz PG. Cost benefit analysis of early thrombolytic treatment with intracoronary streptokinase. *Br Heart J* 1989;59:527-34.
- 29 Vermeer F, Laarse vd A. Cumulative enzyme release as a measure of infarct size in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *Arch Mal Coeur* 1993;86:25-8.
- 30 Wall vd E, Res JCJ, Pol vd R, Vermeer F, Laarse vd A, Braat S, Fioretti P, Krauss XH, Verheugt FWA, Simoons ML. Improvement of myocardial perfusion after thrombolysis assessed by thallium-201 exercise scintigraphy. *Eur Heart J* 1988;9:828-35.
- 31 Kennedy JW. 50th Anniversary historical article: thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33:1829-32.
- 32 Braat SH, Gorgels APM, Bär FW, Wellens HJJ. Value of the ST-T segment in lead V4R inferior wall acute myocardial infarction to predict the site of coronary arterial occlusion. *Am J Cardiol* 1988;62:140-3.
- 33 Bär FW, Volders GA, Höppener P, Vermeer F, Meyer J, Wellens HJJ. The development of ST-segment elevation and Q- and R-wave changes in the acute and subacute phase of myocardial infarction. The influence of reperfusion. *Am J Cardiol* 1995;77:337-43.
- 34 Gorgels AP, Vos MA, Letsch I, Verschuuren E, Bär FW, Janssen JH, Wellens HJJ. Usefulness of the accelerated idioventricular rhythm as a marker for myocardial necrosis and reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:1-7.
- 35 Gressin V, Gorgels APM, Louvard Y, Maison-Blanche P. Reconsidering arrhythmias as markers of reperfusion. Combined arrhythmia and ST-segment analysis during myocardial infarction. *J Electrocardiography* 1994;26:262-9.
- 36 Klootwijk P, Langer A, Meij S, et al. Non-invasive prediction of reperfusion and coronary artery patency by continuous ST-segment monitoring in the GUSTO-1 trial. *Eur Heart J* 1996;17:689-8.
- 37 Oude Ophuis AJM, Bär FW, Janssen WJ, Vermeer F, Dassen WRM, Wellens HJJ. Angiographic validation of bedside markers of coronary reperfusion in acute myocardial infarction; can unnecessary emergency angioplasties be reduced? A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1999;31:200A.
- 38 Doevendans P, Gorgels AP, Zee vd R, Partouns J, Bär FW, Wellens HJJ. Electrocardiographic diagnosis of reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;75:1206-10.
- 39 Oude Ophuis AJ, Bär FW, Vermeer F, Janssen W, Neven K, Doevendans PA, Dassen WR, Wellens HJJ. The prospective use of non-invasive reperfusion parameters in patients with acute myocardial infarction can limit acute coronary angiography. *Revision process Heart.*
- 40 Engelen DJ, Gorgels AP, Cheriex EC, et al. Value of the electrocardiogram in localizing the occlusion site in the left anterior descending coronary artery in acute anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999, in press.
- 41 Chillou d C, Rodriguez LM, Doevendans P, Loutsidis K, Dool vd A, Metzger J, Bär FW, Smeets J, Wellens HJJ. Factors influencing changes in the signal averaged electrocardiogram within the first year after a first myocardial Infarction. *Am Heart J* 1994;128:263-70.

- 42 Rodriguez LM, Atié J, Krijne R, Brugada P, O'Hara G, Geelen P, Wellens H. Independent prognostic significance of signal averaged electrocardiogram and ejection fraction after myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol* 1989;53:18.
- 43 Doevendans P, Loutsidis K, Dool vd A, Metzger J, Bär FW, Smeets J, Wellens HJJ. Effect on the signal averaged electrocardiogram of opening the coronary artery by thrombolytic therapy or percutaneous transluminal coronary angioplasty during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;71:805-9.
- 44 Chillou d C, Rodriguez LM, Doevendans P, Loutsidis K, Dool vd A, Metzger J, Bär FW, Smeets JLRM, Wellens HJJ. Effects on the signal-averaged electrocardiogram of opening the coronary artery by thrombolytic therapy or percutaneous transluminal coronary angioplasty during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;71:805-9.
- 45 Chillou d C, Doevendans P, Cheriex E, Rodriguez LM, Metzger J, Pieters J, Pieters F, Smeets JLRM, Wellens HJJ. Echocardiographic wall motion abnormalities and the signal averaged electrocardiogram in the acute phase of a first myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14:795-8.
- 46 Danzig v JM, Delemarre BJ, Koster RW, Bos H, Visser CA. Pathogenesis of mitral regurgitation in acute myocardial infarction: Importance of changes of left ventricular shape and regional function. *Am Heart J* 1996;131:865-71.
- 47 Braat SH, Swart d H, Rigo P, Koppejan L, Heidendal GAK, Wellens HJJ. Value of technetium MIBI to detect short lasting episodes of severe myocardial ischemia and to estimate the area at risk during coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1991;12:30-3.
- 48 Braat SH, Swart d H, Janssen JH, Brugada P, Rigo P, Wellens HJJ. Use of Technetium-99 m Sestamibi to determine the size of the myocardial area perfused by a coronary artery. *Am J Cardiol* 1990;66:85E-90E.
- 49 Hermens WTh, Veen vd FH, Willems GM, Reneman RS. Enzymatic infarct size and its significance for evaluation of thrombolytic therapy after acute myocardial infarction. *Circulation* 1990;81:1719-20
- 50 Veen vd FH, Hermans WTh, Willems GM, Reneman RS. Recovery in plasma of cardiac enzymes after regional infarction in the dog. *Proceedings of the Scientific Conference on Myocardial Cell Viability* 1989:8.
- 51 Vos J, Tyssen JPG, Vermeer F, Verheugt FWA, Krauss XH, Manger Cats V, Simoons ML. Prognostic value of pre-discharge exercise tests in patients with or without thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 1989;10:234.
- 52 Bär FW, Cheriex EC, Gorgels AP, Smeets J, Wellens HJJ. Risk stratification and treatment of acute coronary syndromes and their complications. *Neth J Cardiol* 1991;5:251-5.
- 53 Bär FW. Clinical implications of thrombolytic treatment in patients with acute myocardial Infarction. In: *Every day problems in clinical cardiology*, P. Brugada (Ed), Maastricht 1990;1:6.
- 54 Doevendans PA, Cheriex E, Zee vd R, Dool vd A et al. Risk stratification in the thrombolytic era: results of a prospective study. *Cardiology* 1996;3:319-23.
- 55 Simoons ML, Vos J, Tyssen JPG, Vermeer F, Verheugt FWA, Krauss XH, Manger Cats V. Which factors determine long term benefit after thrombolytic therapy? *Eur Heart J* 1989;10:197.

- 56 Wellens HJJ, Conover MB. The ECG in emergency decision making. WB Saunders Company, Philadelphia, 1992.
- 57 Bär FW. Thrombolysis for every myocardial infarction? *Neth J Cardiol* 1988;1:65-6.
- 58 Bär FW, Raynaud P, Renkin P, Vermeer F, Zwaan d C, Wellens HJ. Coronary angiographic findings do not predict clinical outcome in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1453-9.
- 59 Bär FW, Verheugt FW, Col J, Materne P, Monassier JP, Geslin PG, Metzger J, Raynaud P, Foucault J, Zwaan d C, Vermeer F. Thrombolysis in patients with unstable angina does improve the angiographic but not the clinical outcome. Results of UNASEM, a multicentre, randomized, placebo controlled, clinical trial. *Circulation* 1992;86:131-7.
- 60 Bär FW, Cheriex EC, Gorgels APM, Smeets JLRM, Wellens HJJ. Risk stratification and treatment of acute coronary syndromes and their complications. *Neth J Cardiol* 1991;4:251-5.
- 61 Bär F.W, Zwaan d C, Vermeer F. Thrombolysen bij onstabiele angina pectoris. *Ned Tijdschr Cardiol* 1989;8:602-13.
- 62 Zwaan d C, Bär FW, Gorgels AG, Wellens HJ. Unstable Angina: Are we able to recognize high-risk patients? *Chest* 1997;12:244-50.
- 63 Zwaan d C, Bär FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, Wellens HJJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989;117:657-65.
- 64 Zwaan d C, Bär FW, Janssen JH, Swart d H, Vermeer F, Wellens HJJ. Effects of thrombolytic therapy in unstable angina: Clinical and angiographic results. *J AM Coll Cardiol* 1988;12:301-9.
- 65 Zwaan d C, Bär FW, Wellens HJJ. A characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in the left anterior descending coronary artery in patients admitted because of an impending myocardial infarction. *Am Heart J* 1982;103:730-5.
- 66 Zwaan d C, Cheriex EC, Braat SHJG, Stappers JLM, Wellens HJJ. Improvement of systolic and diastolic left ventricular wall motion by serial echocardiograms in selected patients treated for unstable angina. *Am Heart J* 1991;121:789-97.
- 67 Zwaan d C, Renkin J. Regional wall motion in patients with unstable angina pectoris in a placebo controlled thrombolysis study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:319.
- 68 Zwaan d C. Herkenning van een subgroep van patiënten met onstabiele angina pectoris en een verhoogd risico op een uitgebreid myocardiinfarct en op overlijden. *Ned Tijdschr Cardiol* 1989;8:284-7.
- 69 Zwaan d C. Recognition of high risk patients with acute myocardial ischemia. Thesis;Maas-tricht, 1989.
- 70 Zwaan d C. Thrombolytic therapy in unstable angina. *Cardiovascular Reviews and Reports* 1989;9:15-21.
- 71 Zwaan d C. Thrombolytic treatment in unstable angina. Lessons from overviews of the trials. *Tromb Haemostasis* 1991;65:751.

- 72 Vermeer F, Werter C, Col J, Materne P, Raynaud P, Zwaan d C, Bartholomeus I, Monassier J, Bär FW. Improved coronary anatomy after thrombolysis in patients with unstable angina. The UNASEM study. Results of quantitative coronary angiography. *Circulation* 1991;84:52.
- 73 Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, et al. Clinical and angiographic characterisation of patients with unstable angina without critical coronary and arterial narrowing (from the TIMI IIIA trial). *Am J Cardiol* 1995;74:531-7.
- 74 TIMI Group. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial. *Circulation* 1994;89:1545-56.
- 75 Diefenbach CH; on behalf of the PRIMI-study group. One year follow-up in a randomised double blind trial of saruplase versus streptokinase in acute myocardial infarction. Long term results of the PRIMI-trial. *Coron Artery D* 1992;3:925-31.
- 76 Meyer J, Bär FW, Barth H, Charbonnier B, El Deeb MF, Erbel R, Flohé L, Gülker H, Heikkilä J, Massberg I, Matthey D, Monassier JP, Probst P, Schmitz-Hübner U, Seabra-Gomes R, Strupp G, Uebis R, Vermeer F, Werf vd F, Westerhof P, Windeler J. Randomised double-blind trial of recombinant pro-Urokinase against streptokinase in acute myocardial Infarction. *Lancet* 1989;863-8.
- 77 Osterman H, Schmitz-Huebner U, Windeler J, Bär FW, Meyer J, Loo vd J. Rate of fibrinogen breakdown is related to coronary patency and bleeding complications in patients with thrombolysis in acute myocardial infarction. Results of the PRIMI trial. *Eur Heart J* 1992;13:1225-32.
- 78 Spiecker M, Windeler J, Vermeer F, Michels Hr, Seabra-Gomes R, Dahl v J, Breithardt G, Verheugt WA, Westerhof PW, Bär FW, Nixdorff U, Barth H, Hopkins GR, Fisenne v MJM, Meyer J. Thrombolysis with saruplase versus streptokinase in acute myocardial infarction: five-years results of the PRIMI trial. Submitted for publication.
- 79 Vermeer F, Bösl I, Meyer J, Bär FW, Charbonnier B, Windeler J, Barth B. Saruplase is a safe and effective thrombolytic agent; observations in 1698 patients. *J Thromb Thrombolysis* 1999;8:143-50.
- 80 Vermeer F, Meyer J, Bär F.W, Erbel R, Mathey D, Uebis R, El Deeb M, Monassier J.P, Westerhof P, Boss H, Gülker H, Charbonnier B, Seabra-Gomes R, Probst P, Heikkila J, Strupp G, Schmitz-Huebner U, Trampisch H.J, Massberg I, Barth H. Early reperfusion after treatment with pro-urokinase when compared to intravenous streptokinase. *J Am Coll Card* 1989;10:152.
- 81 Bär FW, Meyer J, Vermeer F, Michels HR, Charbonnier B, Haerten K, Spiecker M, Macaya C, Janssen M, Heras M, Boland J, Morice MC, Dunn FG, Uebis R, Hamm Ch, Ayzenberg O, Strupp G, Withagen AJ, Klein P, Windeler J, Hopkins G, Barth H, Fisenne v M. Early patency and reocclusion: Comparison of saruplase and alteplase in acute myocardial Infarction. From the SESAM study. *Am J Cardiol* 1997;79:727-32.
- 82 Vermeer F, Windeler J, Riedel A, Barth H, Bär FW. Final report of the practical applicability of saruplase study (PASS): the efficacy and safety of saruplase tested in 1698 patients. *Z Kardiol* 1993;82/3:44-54.

- 83 Michels R, Hoffman H, Windler J, Hopkins G. A double blind multicentre comparison of the efficacy and safety of saruplase in the treatment of acute myocardial infarction. Report of the SUTAMI study group. *J Thrombosis and Thrombolysis* 1995;2:117-24.
- 84 Vermeer F, Bär FW, Michels R, Eekelen v W, Bosma AH, Withagen A, Schenkel W. Saruplase, a new fibrin specific thrombolytic agent; efficacy and safety data of 1400 patients. *Neth J Cardiol* 1991;4:255.
- 85 Bär FW, Vermeer F. Saruplase. In: Messerli et al. Cardiovascular drug therapy, second edition, 1997, WB Saunders Company, Philadelphia; 1587-93.
- 86 Vermeer F. The adverse event and tolerability profile of saruplase. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1998;9:385-93.
- 87 Vermeer F, Maanen v RJ, Bär FW. Thrombolysie bij patiënten ouder dan 75 jaar. *Hartbulletin* 1998; 3: 89-93.
- 88 Bär FW, Vermeer F, Michels R, Boland J, Meyer J, Hopkins G, Barth H, Grünzler W. Saruplase in myocardial infarction. *J Thrombosis en Thrombolysis* 1995;2:195-204.
- 89 Darius H, Meyer J, on behalf of the PRIMI trial study group. Recombinant pro-urokinase versus streptokinase in acute myocardial infarction. *Cardiovascular Reviews and Reports* 1991;56-9.
- 90 Vermeer F. Mode of action and pharmacology of saruplase. *Int J Clin Pract* 1998; S99: 6-8.
- 91 Bär FW, Meyer J, Michels R, Uebis R, Lange S, Barth H, Groves R, Vermeer F. Tirofiban might improve the effect of thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Results of the START study. *Eur Heart J* 1993;14:1118-26.
- 92 ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival). Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction; ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
- 93 Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of the TIMI 14 trial. *Circulation* 1990;99:2720-32.
- 94 Merkhof vd LF, Zijlstra F, Olson H, Grip L, Veen G, Bär FW, Brand vd MJ, Simoons ML, Verheugt FW. Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary PTCA. Results of the Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation (GRAPE) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1528-32.
- 95 The PARAGON investigators. International, randomized controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998;97:2386-95.
- 96 The PRISM study investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
- 97 The PRISM-PLUS study investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
- 98 The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;229:436-43.
- 99 The CAPTURE Investigators. Randomised placebo controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35.

- 100 The EPIC investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
- 101 The IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II. *Lancet* 1997;349:1422-8.
- 102 Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, et al. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with integrillin in acute myocardial infarction. Results of a randomized, placebo-controlled, dose ranging trial. *Circulation* 1997;95:846-54.
- 103 EpiLog Investigators. Effect of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor abciximab with lower heparin dosages on ischemic complications of percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
- 104 Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ, for the Mayo Coronary Unit and Catheterization Laboratory Groups: Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328:685-91.
- 105 Grines CL, Browne KF, Marco J, et al, for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:673-9.
- 106 Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reijfers S, Reiber JH, Suryapranata H. Comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328:680-4.
- 107 The Global Use of Strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes (GUSTO IIb) angioplasty substudy investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1997;336:1621-8.
- 108 Ellis SG, Ribeiro-da Silva E, Heyndrickx G, Talley D, Cernigliani C, Topol EJ, for the RESCUE Investigators. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for AMI. *Circulation* 1994; 90:2280-4.
- 109 Bär FW, Oude Ophuis AJM, Frederiks J, Swart d H, Ommen v V, Zwaan d C, Vermeer F, Gorgels AP, Wellens HJJ. Rescue PTCA following failed thrombolysis and Primary PTCA: A retrospective study of angiographic and clinical outcome. *J Thrombosis Thrombolysis* 1997;4:281-8.
- 110 Bär FW, Vainer J, Steinhagen J, Neven K, Aalbrecht R, Oude Ophuis AJ, Ommen v V, Swart d H, Muinck d E, Dassen W, Wellens HJJ. Ten years experience with early angioplasty in 759 patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, in progress.
- 111 Suryapranata H, Serruys PW, Vermeer F, Feyter d PJ, Brand vd M, Simoons ML, Bär FW, Res JC, Laarse vd A, Domburg v R, Beatt K, Lubsen J, Hugenholtz PG. Value of immediate coronary angioplasty following intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction. *Catheterization Cardiovascular Diagnosis* 1987;13:223-32.
- 112 Bär FW, Ommen v V, Swart d HB, Veen vd FH, Oppen v J, Leenders, Havenith M, Wolff A. Percutaneous implantation of a new intra coronary stent in pigs. *Am Heart J* 1991;6:1532-41.
- 113 Oppen v J, Ommen v V, Bär FW, Swart d JB, Veen vd FH, Wellens HJJ. Complications after intracoronary stent implantation: three cases. *Cardiology* 1992;80:126-131.

- 114 Bär FW, Oppen v J, Swart d H, Ommen v V, Leenders P, Havenith M, Veen vd FH. Intracoronary stents. In: Complications after PTCA. Fleck and Frantz (eds). Steinkopff Verlag Darmstadt 1991; 108-13.
- 115 Oppen v J, Veen vd FH, Havenith M, Bär F, Ommen v V, Swart d H, Wellens HJJ. Thrombogenicity of a parallel-wire, self-expanding stent in an aorta loop in rats. *Int J Angiol* 1992;1:63-70.
- 116 Waale WHE, Veen VD FH, Leeuwen v C, Lankveld M, Havenith M, Bär FW, Oppen v J, Wellens HJJ. Modulation of healthy pig coronary arteries by self-expanding stents. *J Interv Cardiol* 1996;9:45-52.
- 117 Muinck d ED, Swart d JB, Ommen v GVA, Bär FW. Intracoronaire stents. *Hartbulletin* 1996;27:67-71.
- 118 Benzina A, Krufft MAB, Bär FW, Veen vd FH, Bastiaansen CW, Heijnen V, Reutelingsperger C, Koole LH. Studies on a new radiopaque polymeric biomaterial. *Biomaterials* 1994;15:1122-8.
- 119 Krufft MAB, Benzina A, Bär FW, Veen vd FH, Bastiaansen CWM, Blezer R, Lindhout T Koole LH. Studies on two new radiopaque polymeric biomaterials. *J Biomed Mater Res* 1994;28: 1259-66.
- 120 The TIMI Research Group. Immediate vs. delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: TIMI II-A results. *JAMA* 1988; 260:2849-58.
- 121 Simoons ML, Arnold AER, Betriu A, et al, for the European Cooperative Study Group for recombinant tissue-type plasminogen activator (rTPA). Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988;197-203.
- 122 Ommen v GVA, Veen vd FH, Geskes G, Daemen M, Habets J, Dassen WRM, Wellens HJJ. Comparison of arterial wall reaction after passage of the hydrolyser device versus a thrombectomy balloon in an animal model. *J Vasc Interventional Radiology* 1996;7:451-4.
- 123 Ommen v GVA. The Hydrolyser, a hydrodynamic thrombectomy catheter to remove thrombi from the cardiovascular system. Thesis; Maastricht:1998.
- 124 Ommen v GVA, Veen vd FH, Daemen MJ, Habets J, Wellens HJJ. In vivo evaluation of the hydrolyser hydrodynamic thrombectomy catheter. *J Vasc Interventional Radiology* 1994;5:823-6.
- 125 Ommen v GVA, Bos vd AA, Heijer d P, Thomas MR, Osbeck S, Wellens HJJ. Thrombus removal from bypass grafts and native arteries using the F6 Hydrolysers: Clinical results. *J Invas Cardiol* 1996;8:90.
- 126 Oude Ophuis AJM, Bär FW, Vermeer F, Krijne R, Jansen W, Swart d H, Ommen v V, Zwaan d C, Engelen D, Dassen WR, Wellens HJJ. Early referral for intention rescue PTCA after initiation of thrombolytic therapy in patients admitted to a community hospital with a large acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;137:846-53.
- 127 Oude Ophuis AJM, Bär FW. Rescue PTCA in Nederland: wat, waar, wie, en wanneer? *Cardiologie* 1997;4:451-5.
- 128 Vermeer F, Oude Ophuis AJ, Berg vd EJ, Brunninkhuis LG, Werter CJ, Boehmer AG, Lousberg AH, Dassen WR, Bär FW. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue

- PTCA and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities. The LIM1 study. *Heart* 1999;81: in print.
- 129 Groch L, Widimski P, Aschermann M, Zelizko M, Bednar F, Hlinomaz O. Thrombolysis versus PTCA versus both in patients with acute myocardial infarction (Prague trial); coronarygraphy findings and PTCA results. *Eur Heart J* 1999;20:32.
 - 130 The European Myocardial Infarction Project Group. Pre-hospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:383-9.
 - 131 Great group. Feasibility, safety, and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian Region Early Anistreplase Trial. *BMJ* 1992;305:548-53.
 - 132 Bär FW, Spanjers M, Hopkins G. Bolus Administration of thrombolytic therapy. *Rev Contemp Pharmacother* 1998;9:379-84.
 - 133 Relik-van Wely T, Visser RF, Pol vd J, et al. Angiographically assessed coronary arterial patency and reocclusion in patients with acute myocardial infarction treated with anistreplase: results of the Anistreplase Reocclusion Multicentre Study (ARMS). *Am J Cardiol* 1991;68:296-300.
 - 134 Bonnier HJRM, Visser RF, Klomps HC, et al. Comparison of intravenous anisoylated plasminogen streptokinase activator complex and intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;62:25-30.
 - 135 Bär FW, Meyer J, Boland J, Betriu A, Artmeyer B, Charbonnier B, Michels HR, Tebbe U, Spiecker M, Vermeer F, Fisenne v M, Hopkins GR, Barth H. Bolus administration of saruplase in Europe (BASE), a pilot study in patients with acute myocardial infarction. *J Thrombosis and Thrombolysis* 1998;6:147-53.
 - 136 Bär FW, et al. The bolus infusion in rescuepase (saruplase) development (BIRD) study in 2410 patients with acute myocardial infarction. Abstract.
 - 137 Heijer d P, Vermeer F, Ambrosioni E, on behalf of the InTIME Investigators. Evaluation of a weight-adjusted single-bolus plasminogen activator in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98:2117-25.
 - 138 Widdershoven JWMG, Gorgels APM, Vermeer F, et al. Changing characteristics and in-hospital outcome in patients admitted with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:1073-80.
 - 139 Wellens HJJ. Sudden death late after a myocardial infarction: substrate and risk stratification. In sudden cardiac death: prevalence, mechanisms, and approaches to diagnosis and management. Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JM (eds) William and Wilkins, Philadelphia; 1994:147-54.
 - 140 Widdershoven JWMG, Gorgels APM, Vermeer F, Dassen WRM, Wellens HJJ. Veranderingen in patiëntenkenmerken en prognose van het acute myocardinfarct in de regio Maastricht. *Hart-bulletin* 1998;29:189-92.
 - 141 Widdershoven J. Acute coronary syndromes in the Maastricht area. Acute myocardial infarction, unstable angina. Thesis; Maastricht:1997
 - 142 Swagemakers JJ, Verstraaten GM, Gorgels AP, Dullens IM, Vermeer F, Wellens HJJ. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the last 30 years? A meta-analysis. *World Congress of Cardiology* 1990.

- 143 Manfredini R, Portaluppi F, Grandi E, et al. Out of hospital sudden death referring to an emergency department. *J Clin Epidemiol* 1996;49:865-8.
- 144 Wellens HJJ. Key references on sudden death. *Circulation* 1994;90:2547-53.
- 145 Vreede d JJM, Gorgels APM, Verstraaten GMP, Vermeer F, Dassen WRM, Wellens HJJ. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:698-706.
- 146 Wellens HJJ, Vreede d J, Gorgels AP. Sudden cardiac death. How to reduce the number of victims? *Eur Heart J* 1995;16:7-9.
- 147 Vreede-Swagemakers JJM, Gorgels APM, Dubois-Arbouw W, Dalstra J, Daemen MJAP, Ree v JW, Stijns RE, Wellens HJJ. Circumstances and causes of out-of-hospital cardiac arrest in sudden death survivors. *Heart* 1998; 79:556-61.
- 148 Vreede d JJM. Acute coronary syndromes in the Maastricht area. Sudden cardiac arrest. Thesis; Maastricht:1997.
- 149 Rodriguez LM, Oyarzun R, Smeets J, Brachmann J, Schmitt C, Brugada P, Geelen P, Lipcsei G, Albert A, Wellens HJJ. Identification of patients at high risk for recurrence of sustained ventricular tachycardia after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:462-4.
- 150 Wellens HJJ. Risk stratification of patients with ventricular tachycardia or ventricular fibrillation after myocardial infarction. The value of the clinical history. *Eur Heart J* 1989;10:747-52.
- 151 Wellens HJJ. Risk stratification. In: Sudden cardiac death: Prevalence, mechanisms, and approaches to diagnosis and management. Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN (eds). William & Wilkins, Philadelphia, 1994:147-54.
- 152 Trappe HJ, Brugada P, Talajic M, Lezaun R, Wellens HJJ. Kammertachykardiën und Kammerflimmern nach Myokardinfarkt: Determinanten für Prognose und Verlauf. *Zeitschrift für Kardiologie* 1988;77:687-95.
- 153 Vos MA, Gorgels APM, Leunissen JDM, Havenith MG, Kriek E, Smeets JLRM, Wellens HJJ. Programmed electrical stimulation and drugs identify two subgroups of ventricular tachycardias occurring 16-24 hours after occlusion of the left anterior descending artery. *Circulation* 1992;85:747-55.
- 154 Rosenqvist M, Beyer Th, Block M, Dulk d K, Minten J, Lindemans F, on behalf of the European 7219 Jewel ICD Investigators. Adverse events with transvenous implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 1998; 98: 663-70.
- 155 Soons PHGM, Bär FW. Hartrevalidatie. *Medisch Contact* 1996;14:464.
- 156 Soons PHGM. Hartrevalidatie in Nederland: geregistreerd en geëvalueerd. Thesis;Maastricht:1995.
- 157 Bär FW, Vonken HJ. Wat is het nut van hartrevalidatie? *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134: 107-12.
- 158 Bär FW. Hartrevalidatie: wat te verwachten? *Hartbulletin* 1992;23:103.
- 159 Dixhoorn v J, Bär FW, Erdman RA, Keulen v AM. Cijfers en beschouwingen over poliklinische hartrevalidatie: een inventarisatie. *Hartbulletin* 1988;19:11-20.
- 160 Erdman J, Bär FW. Psychosociale factoren en coronaire hartziekten: verslag van een workshop. *Hartbulletin* 1988;19:67-9.

- 161 Soons P, Bär FW. Revalidatie van hartpatiënten tijdens opname en na ontslag uit het ziekenhuis: cijfers en trends. Ned Tijdschr Geneesk 1990;134:103-6.
- 162 Appels A, Bär FW, Lasker J, Flamm U, Kop W. The effect of a psychological intervention program on the risk of a new coronary event after angioplasty: a feasibility study. J Psychosomatic Research 1997;43:209-17.
- 163 Mendes de Leon CF, Kop WJ, Swart d HB, Bär FW, Appels AP. Psychological characteristics and recurrent events after PTCA. Am J Cardiol 1996;77:252-5.
- 164 Bär FW, Höppener P, Diederiks J, Vonken H, Bekkers J, Hoofd v W, Appels A, Wellens HJJ. Cardiac rehabilitation contributes to the restoration of leisure and social activities after myocardial infarction. J Cardiopulmonary Rehabil 1992;12:117-25.
- 165 Bär FW, Vonken HJ, Cluitmans J. Cardiac rehabilitation in the rehabilitation center "Hoensbroeck". Neth J Cardiol 1988;1:1.
- 166 Cluitmans JJM, Vonken H, Bär FW. Deel 5: Hartrevalidatie en specialistische revalidatie. Cardiologie 1996;3:296-8.
- 167 Cluitmans JJM, Vonken H, Bär FW. Deel 6: Hartrevalidatie in revalidatiecentrum "Hoensbroeck". Cardiologie 1996;367-9.
- 168 Vonken HJM, Bär FW, Cluitmans JJM. Klinische hartrevalidatie: Vijftien jaar ervaring in "Hoensbroeck". Hartbulletin 1996;27:97-101.
- 169 Soons PHGM, Bär FW. De rol van de huisarts bij revalidatie van patiënten na een hartinfarct. Hartbulletin 1996;27:93-6.
- 170 Falger PRJ. Gedragsveranderingen en secundaire preventie van hartlijden: een overzicht. Gedrag & Gezondheid 1993;21:286-97.
- 171 Sebreghs EH, Falger PR, Bär FW. Gedragsverandering beïnvloedt risicofactoren coronaria-lijden. Hartbulletin 1997;28:160:70.
- 172 Hofstra L, Muinck d E, Doevendans PA. Molecular Cardiology. Part 7: Apoptosis in the cardiovascular system. Cardiologie 1998;589-93.
- 173 Stromer H, Groot d M, Horn M, Faul C, Morgan JP, Neubauer S. Cariporide, a new selective Na⁺/H⁺ exchange inhibitor, improves postischemic recovery by attenuating Ca²⁺-overload and prolonging acidosis upon reperfusion. Eur Heart J 1999;20:161.
- 174 Doevendans PA, Bronsart R, Meijer H, Bär FW. Moleculaire cardiologie: wetenschappelijk onderzoek en patiëntenzorg.
- 175 Doevendans PA. The Human Genome Program is ready for us, but are we ready for the Genome Program? Cardiologie 1998;10:595-9.
- 176 Doevendans PA. Evidence-based medicine: cardioprotective strategies to improve outcome. Cardiologie 1998;5:6-7.
- 177 Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, Zee vd MC, Li T, Witzensbichler B, Schattman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science 1997;275:964-67.
- 178 Baumgartner I, Isner JM. Stimulation of periferal angiogenesis by vascular endothelial growth factor (VEGF). VASA 1998;27(4):201-6.

- 179 Ruiz-Lozano P, Doevendans PA, Brown A, Gruber PJ, Chien KR. Developmental and tissue restricted expression of a murine spliceosome related protein mSAP49 during cardiogenesis. *Dev Dynam* 1997;208:482-90.
- 180 Doevendans PA. Applying the human-genome project to cardiovascular research. *Lancet* 1998;351:5.
- 181 Doevendans PA, Ruiz-Lozano P, Bilsen v M. Hunting down nucleic acid binding factors in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 1998;38:301-5.
- 182 Doevendans PA, Reneman R, Bilsen v M. Workshop on cardiovascular specific gene expression. *Eur J Physiol* 1998;436:1015-20.
- 183 Geelen JLMC, Doevendans PA, Jongbloed RJE, Wellens HJJ, Geraedts JPM. Molecular genetics of inherited long QT syndromes. *Eur Heart J* 1998;19:1427-33.
- 184 Bekkers SCAM, Doevendans PA, Zee vd MC. Molecular Cardiology. Part 8: Nitric oxide. *Cardiologie* 1998;5:658-62.
- 185 Doevendans PA. Cardiomyocyte specific gene expression of the regulatory myosin light chains. *Cardiologie* 1998;5:281-2.
- 186 Doevendans PA, Eys v GJG, Meij d J. Adenoviral-mediated gene transfer of the vascular wall. *Cardiologie* 1998;5:663.
- 187 Cornelussen RNM, Snoecks LHEH, Doevendans PA. Molecular Cardiology. Part 4: The role of inducible stress proteins in the preservation of myocardial function following ischaemia. *Cardiologie* 1998;5:263-71.
- 188 Palmen M, Zee vd R, Daemen MJAP, Muinck d ED, Lucassen AJN, Doevendans PA. Molecular Cardiology. Part 6: Cardiac angiogenesis and growth factors. *Cardiologie* 1998;5:406-13.
- 189 Windt d LJ, Wilde AAM, Doevendans PA. Molecular cardiology. Part 5: Animal models in molecular cardiovascular research. *Cardiologie* 1998;5:327-35. ■

HART EN ZIEL

© FWHM Bär, Maastricht 1999

ISBN 90 5278 258 X

Universitaire Pers Maastricht

Productie en layout: Datawyse bv

INAUGURELE REDE