

ORALE ANTICOAGULANTIA EN PERIFEER VAATLIJDEN

ORAL ANTICOAGULANTS AND PERIPHERAL VASCULAR
DISEASE

PROEFSCHRIFT

Ter verkrijging van de graad van doctor
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam
op gezag van de rector magnificus
Prof. dr. P.W.C. Akkermans M.A.
en volgens besluit van het College voor Promoties.
De openbare verdediging zal plaatsvinden op
woensdag 30 november 1994 om 13.45 uur

door

Pieter de Smit

geboren te Leiden.

Promotiecommissie

Promotor: Prof. Dr. H. van Urk
Prof. Dr. J. Jeekel

Overige leden: Prof. Dr. Th.J.M.V. van Vroonhoven
Prof. Dr. R. van Strik
Prof. Dr. M. Simoons

Aan mijn vader,
Aan mijn opleiders:
Prof. Dr. H. Muller,
Prof. Dr. H. van Houten,
Prof. Dr. D. Westbroek.

Onderzoek en publicatie werden mede mogelijk door steun van:

De Nederlandse Hartstichting,
Medisch Spectrum Twente, Enschede,
Hoffmann-Laroche.

Inhoudsopgave

1	Inleiding	11
2	Literatuuroverzicht	13
2.1	Atherosclerose en antithrombotica.	13
2.1.1	Genese atherosclerose.	13
2.1.2	Rol antithrombotica bij atherosclerose.	14
2.1.3	Werking orale anticoagulantia.	15
2.2	Inleiding literatuuroverzicht.	16
2.2.1	Langdurige behandeling van patiënten met perifeer vaatlijden met orale anticoagulantia.	17
2.2.2	Optimaal niveau antistollingsbehandeling	30
2.2.3	Bloedingen als complicatie van de behandeling met anticoagulantia.	31
2.3	Prognostische factoren	34
2.4	Roken	35
3	Patiënten en methoden	39
3.1	Opzet onderzoek	39
3.2	Patiënten.	39
3.2.1	Patiëntengroepen.	39
3.2.1.1	<i>Conservatief behandelde patiënten</i>	40
3.2.1.2	<i>Operatief behandelde patiënten</i>	40
3.2.2	Exclusiecriteria voor opname in het onderzoek	40
3.2.2.1	<i>Leeftijd patiënten</i>	40
3.2.2.2	<i>Gebruik anticoagulantia binnen één jaar voor opname in het onderzoek.</i>	40
3.2.2.3	<i>Contraindicaties voor het gebruik van orale anticoagulantia</i>	41
3.2.2.4	<i>Exclusiecriteria voor opname in het onderzoek in de operatief behandelde groep</i>	42
3.2.3	Randomisatie	43
3.2.3.1	<i>Studie I:</i>	43
3.2.3.2	<i>Studie II:</i>	43
3.2.3.3	<i>Omvang patiëntengroepen.</i>	44
3.2.4	Definitie van studie-eindpunten.	44
3.2.4.1	<i>Overlijden.</i>	44
3.2.4.2	<i>Progressie vaatlijden.</i>	45
3.2.4.3	<i>Indikatie/contraindikatie voor antistolling tijdens de follow-up.</i>	46
3.3	Methoden	46
3.3.1	Onderzoeksschema	46
3.3.2	Onderzoek verricht voor opname in de studie	47
3.3.2.1	<i>Anamnese</i>	47
3.3.2.2	<i>Lichamelijk onderzoek.</i>	48
3.3.2.3	<i>Dopplersonderzoek.</i>	48
3.3.2.4	<i>Aanvullend onderzoek</i>	50
3.3.2.5	<i>Angiografie</i>	51
3.3.3	Operatie	51
3.3.3.1	<i>Bifurcatieprothese.</i>	52
3.3.3.2	<i>Desobstructie</i>	52
3.3.3.3	<i>Lumbale sympsectomie.</i>	52
3.3.3.4	<i>Antistolling tijdens en na operatie.</i>	52

3.3.4	Poliklinische controle	53
3.3.5	Statistische bewerking	53
3.3.5.1	<i>Opslag gegevens</i>	53
3.3.5.2	<i>Berekening gegevens en gebruikte statistische methoden.</i>	53
3.3.6	Ethische aspecten.	54
4.1	Resultaten Studie I	55
4.1.1	Algemeen.	55
4.1.1.1	<i>Praktische uitvoering.</i>	55
4.1.1.2	<i>Conservatief behandelde patiënten.</i>	56
4.1.1.3	<i>Operatief behandelde patiënten.</i>	56
4.1.2	Basisgegevens bij aanvang studie.	57
4.1.2.1	<i>Algemene gegevens.</i>	57
4.1.2.2	<i>Anamnese.</i>	58
4.1.2.3	<i>Lichamelijk onderzoek.</i>	64
4.1.2.4	<i>Doppleronderzoek.</i>	66
4.1.2.5	<i>Aanvullend onderzoek.</i>	69
4.1.2.6	<i>Angiografie.</i>	71
4.1.2.7	<i>Operatie.</i>	74
4.1.3	Follow-up.	77
4.1.3.1	<i>Anamnese.</i>	77
4.1.3.2	<i>Lichamelijk onderzoek</i>	89
4.1.3.3	<i>Doppleronderzoek</i>	91
4.1.4	Studie-eindpunten.	100
4.1.4.1	<i>Prognostische factoren</i>	105
4.1.5	Uitval uit de studie.	106
4.1.6	Samenvatting resultaten Studie I	107
4.2	Resultaten studie II	109
4.2.1	Algemeen	109
4.2.1.1	<i>Anticoagulantia en placebotabletten.</i>	110
4.2.1.2	<i>Praktische uitvoering</i>	110
4.2.1.3	<i>Conservatief behandelde patiënten.</i>	110
4.2.1.4	<i>Operatief behandelde patiënten.</i>	111
4.2.2	Basisgegevens bij aanvang studie.	112
4.2.2.1	<i>Algemene gegevens.</i>	112
4.2.2.2	<i>Anamnese</i>	113
4.2.2.3	<i>Lichamelijk onderzoek</i>	119
4.2.2.4	<i>Doppleronderzoek</i>	120
4.2.2.5	<i>Aanvullend onderzoek</i>	123
4.2.2.6	<i>Angiografie</i>	125
4.2.2.7	<i>Operatie</i>	128
4.2.3	Follow-up.	131
4.2.3.1	<i>Anamnese</i>	131
4.2.3.2	<i>Lichamelijk onderzoek</i>	141
4.2.3.3	<i>Doppleronderzoek</i>	143
4.2.4	Studie-eindpunten.	153
4.2.4.1	<i>Prognostische factoren</i>	158
4.2.5	Uitval uit de studie.	161
4.2.6	Samenvatting resultaten Studie II	161
5	Bespreking beide studies	165
5.1	Opzet Studie I en Studie II	165
5.2	Basisgegevens beide studies	166
5.3	Aortografie	168
5.4	Operatieve behandeling	169

5.5	Follow-up gegevens	170
5.5.1	Anamnese	170
5.5.2	Lichamelijk onderzoek	170
5.6	Doppleronderzoek	171
5.6.1	Loopafstand bij het doppleronderzoek	172
5.6.2	Beschrijving van de resultaten van het doppleronderzoek	173
5.6.3	Beoordeling resultaten doppleronderzoek	174
5.6.4	Resultaten doppleronderzoek bij patiënten met een studie eindpunt.	174
5.6.5	Doppler-ischemieindex als prognostische factor	175
5.7	Studie eindpunten.	176
5.8	Prognostische factoren.	177
5.8.1	Roken	178
5.9	Relatie tussen de resultaten van het onderzoek en het niveau van antistolling	179
5.10	Complicaties antistollingsbehandeling	180
6	Conclusies beide studies	181
7	Samenvatting	183
8	Summary	195
	Literatuurlijst	205
	Appendix I	213
	Addendum A4.1	221
	Addendum A4.2	247
	Verantwoording	275
	Curriculum vitae	277

1 Inleiding

Bij de opzet van het in dit proefschrift beschreven onderzoek was het in Nederland gebruikelijk patiënten met claudicatio intermittens ten gevolge van perifere arteriosclerose langdurig te behandelen met orale anticoagulantia. In 1976 werden door de Federatieve Thrombosediensten ongeveer 30.000 patiënten, die anticoagulantia gebruikten voor perifere vaatlijden, gecontroleerd. In 1986 werden nog immer 32.200 patiënten (15,5% van het totale aantal voor arterieel vaatlijden behandelde patiënten) door de Thrombosediensten behandeld met orale anticoagulantia voor perifere vaatlijden. Van dit aantal gebruikten 18.400 patiënten (8,9%) anticoagulantia na perifere vaatchirurgie en werden ongeveer 13.600 patiënten (6,6%) behandeld met anticoagulantia als onderdeel van een conservatieve behandeling.

Nog altijd is Nederland het enige land, waar op deze schaal antistolling voorgeschreven wordt, zowel voor coronair vaatlijden als voor perifere vaatlijden. Dit is een gevolg van de uitstekende organisatie van Thrombosediensten, die zorg dragen voor de praktische uitvoering van de behandeling met anticoagulantia. In de ons omringende landen, zoals Duitsland, België en Frankrijk en in de wat verder verwijderde landen, als Zwitserland, Oostenrijk en de Scandinavische landen, vindt behandeling niet op dergelijke schaal plaats. In deze landen worden patiënten alleen met anticoagulantia behandeld, indien adequate controle van de behandeling mogelijk is, hetgeen meestal betekent, dat alléén patiënten in de grote steden met orale anticoagulantia behandeld worden.

In 1974 rees in de heelkundige kliniek van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam Dijkzigt toch enige twijfel aan de waarde van de langdurige behandeling van patiënten met perifere arteriosclerose met orale anticoagulantia. Deze twijfel leidde tot een uitvoerig literatuuronderzoek, waarbij alle gepubliceerde onderzoeken, die betrekking hadden op het langdurig gebruik van anticoagulantia bij perifere arteriosclerose, kritisch werden bekeken. De resultaten van dit onderzoek werden gepubliceerd in een overzichtsartikel (van Vroonhoven en Bruins Slot, 1976). Uit dit onderzoek bleek, dat het langdurig gebruik van orale anticoagulantia in feite maar op één prospectief uitgevoerde studie gebaseerd was (Hamming, 1965). Ook bij deze studie werden de nodige kritische kanttekeningen geplaatst. Een beoordeling van de uitkomsten van deze studie werd bovendien bemoeilijkt door het feit, dat deze nooit officieel gepubliceerd werd. De conclusie van deze kritische beschouwing was, dat langdurige behandeling met anticoagulantia op bepaalde indicatie nuttig zou kunnen zijn, doch dat het belang van een dergelijke behandeling onvoldoende aangetoond was in goed uitgevoerd onderzoek. Het artikel werd dan ook besloten met de aanbeveling hernieuwd onderzoek uit te voeren naar het effect van langdurige behandeling met orale anticoagulantia op perifere vaatlijden.

Om dit gepostuleerde, doch nooit goed aangetoonde effect van het langdurig gebruik van orale anticoagulantia op het beloop van perifere arteriosclerose te evalueren, werd in mei 1975 een prospectief onderzoek gestart. Bij besprekingen over de opzet van deze studie werd door een aantal deskundigen geadviseerd een dergelijk onderzoek

dubbel blind uit te voeren. Dit advies werd gegeven om een placebo effect van de orale anticoagulantia uit te sluiten. Daar het opzetten van de organisatie en de praktische uitvoering van een dergelijke studie meer voorbereidingstijd vergde, werd pas later in mei 1976 een tweede studie gestart, nu met een dubbelblind karakter. Op deze wijze ontstonden twee naast elkaar lopende studies met een verschillende randomisatieprocedure, met dienstegevolge ook een verschil in demografische samenstelling van de onderzochte groepen patiënten. Op deze verschillen zal in dit proefschrift nog uitvoerig worden ingegaan. De eerste studie werd door de eerdere aanvangsdatum uiteraard vroeger afgesloten dan de tweede studie. Over de uitkomsten van beide studies zal in dit proefschrift verslag worden gedaan.

Getracht zal worden een antwoord te formuleren op de volgende vragen:

Vraag I: Heeft het langdurig gebruik van orale anticoagulantia effect op het beloop van perifere arteriosclerose?

Vraag II: Heeft het langdurig gebruik van orale anticoagulantia ook effect op het beloop van ander arteriosclerotisch vaatlijden, als coronair- of carotis vaatlijden?

Vraag III: Welke zijn de complicaties van de behandeling met orale anticoagulantia en wat is de frequentie, waarin dergelijke complicaties optreden?

En vraag IV: Indien een gunstig effect van de behandeling met orale anticoagulantia op het beloop van perifeer vaatlijden wordt aangetoond, weegt dit positieve effect dan op tegen de complicaties en het voor de patiënt belastend karakter van die behandeling?

In de volgende hoofdstukken wordt eerst een overzicht gegeven van de beschikbare literatuur, wordt vervolgens de opzet en praktische organisatie van beide studies belicht, waarna de gegevens en resultaten van beide onderzoeken worden besproken. Tenslotte zal gepoogd worden een antwoord te formuleren op bovenstaande vragen op basis van de resultaten van beide onderzoeken.

2 Literatuuroverzicht

2.1 Atherosclerose en antithrombotica.

2.1.1 *Genese atherosclerose.*

Naar de etiologie van het atherosclerotisch ziekteproces is en wordt veel onderzoek verricht. In de loop der jaren heeft een aantal theorieën over de genese van atherosclerose gevestigd. De "response to injury" theorie lijkt momenteel de meest plausibele verklaring te bieden voor de keten van gebeurtenissen, welke uiteindelijk tot de vorming van atherosclerotische laesies leiden. Er zijn echter nog vele hiaten in de kennis, met name over de stimulus, die aanleiding geeft tot de "injury" met de "response" tot gevolg. Omdat in de eigen studie geen onderzoek verricht is naar de etiologie van atherosclerose, wordt geen uitvoerige verhandeling over dit onderwerp gehouden, doch wordt volstaan met een samenvatting van de beschrijving van de "response to injury" theorie (Russell Ross, 1986). Ross formuleert twee varianten van de theorie. Bij beide varianten speelt een verhoogd gehalte aan Low Density Lipoproteïnen (LDL) een belangrijke rol. Bij een overmaat aan LDL kan uitwisseling van cholesterol plaatsvinden met de plasma membranen van de endotheelcellen, die leiden tot subtiele veranderingen in cholesterol, fosfolipiden en eiwit verhoudingen, tot veranderingen in de viscositeit van de plasma membranen van de cellen en tot een verhoogd hechtvermogen van monocytten aan de endotheelcellen.

Bij de eerste variant is dit verhoogde gehalte van LDL al voldoende voor de endotheelcel om chemotactische stoffen en groeifactoren, waaronder "Platelet Derived Growth Factor" (PDGF) te produceren, die migratie en proliferatie van gladde spiercellen uit de media naar de subendotheliale ruimte induceren.

Bij de tweede variant slippen aan de endotheelcel vastgehechte monocytten tussen de endotheelcellen door naar de subendotheliale ruimte, om aldaar te veranderen in macrofagen, die lipiden accumuleren, waardoor de typische schuimcellen ontstaan. Deze subendotheliale macrofagen produceren chemotactische en mitogene stoffen, die weer migratie en proliferatie van gladde spiercellen induceren. Door oxidatie van LDL produceren de macrofagen vermoedelijk een voor de endotheelcel toxische stof, die een retractie van de endotheelcel veroorzaakt met een verlies van het cel-cel contact tot gevolg. Door deze retractie kan de subendotheliale ruimte aan de bloedstroom blootgesteld raken, resulterend in adhaesie en aggregatie van bloedplaatjes. Daarbij komen uit de trombocyten ook weer de nodige groeifactoren, zoals PDGF, vrij, die de migratie en proliferatie van gladde spiercellen bevorderen, hetgeen tot een versnelling van het hele proces leidt. Het regeneratieve en proliferatieve vermogen van endotheelcellen is beperkt, waardoor op plaatsen met herhaalde schade herstel langzamer optreedt of uitblijft met een verlies van anti-thrombogene functie tot gevolg. Herhaalde schade leidt op die manier via "fatty streaks" tot ernstige proliferatieve laesies. Resumerend spelen de schade aan de endotheelcel en de productie van

chemotactische en mitogene stoffen door een drietal cellen, de endotheelcel, de macrofaag en de trombocyt volgens de "response to injury" theorie een centrale rol bij de genese van atherosclerose.

2.1.2 Rol antithrombotica bij atherosclerose.

Op grond van bovenstaande theorie bestaat er een aantal mogelijkheden om het ziekteproces te beïnvloeden. Verlaging van het LDL gehalte of het ingrijpen in de endotheelcel trombocyt interactie moeten theoretisch een gunstig effect hebben. De adhaesie en aggregatie van trombocyten aan de vaatwand is afhankelijk van een evenwicht tussen aggregatie bevorderende factoren en aggregatie remmende factoren. Bij dit evenwicht spelen de productie van prostacycline door de endotheelcel (anti-aggregatoire werking) en de productie van thromboxane door de trombocyt (aggregatie bevorderend) een belangrijke rol. Op verschillende manieren is al geprobeerd dit evenwicht ten gunste van het prostacycline te verschuiven, waardoor de aggregatie remmende invloed zal overheersen. Door het gebruik van visolie is op theoretische grondslag te verwachten, dat wel een normaal werkzaam prostacycline gevormd wordt, doch een onwerkzaam thromboxane. Het effect van het op deze wijze verschuiven van het evenwicht moet echter nog aangetoond worden. Bij aspirine gebruik wordt het enzym cyclo-oxygenase geremd, dat verantwoordelijk is voor zowel de prostacycline productie in de endotheelcel als de thromboxane productie in de trombocyt uit de gemeenschappelijke precursor arachidonzuur. Omdat de endotheelcel een normale celkern bezit, is de cel na enige tijd weer in staat prostacycline te produceren, terwijl de thromboxane productie in de trombocyt blijvend geremd is door het ontbreken van een celkern. Dit doet het evenwicht na een periode van gelijktijdige remming verschuiven in de richting van het prostacycline. De duur van de remming van de prostacycline productie is echter dosis afhankelijk en tot heden is er nog geen communis opinio over het optimale doseringsschema. Specifieke remmers van de thromboxane synthese worden momenteel bestudeerd, evenals andere wegen om in de keten van gebeurtenissen in te grijpen.

Gezien bovenstaande overwegingen lijkt er voor de behandeling met orale anticoagulantia geen rol bij het beïnvloeden van het atherosclerotisch ziekteproces weggelegd. Van beïnvloeding van de trombocyt met behulp van acetylsalicylzuur lijkt veel meer effect op het ziekteproces te verwachten dan van beïnvloeding van het stollingsmechanisme. Voor het bekend worden van de rol van de trombocyt en het prostacycline-thromboxane evenwicht is de werking van orale anticoagulantia als volgt verdedigd: op een atherosclerotische laesie raakt het stollingsmechanisme geactiveerd, waardoor fibrine gevormd wordt en de plaque vervolgens in omvang toeneemt. Bij herhaald optreden kan er een ernstige stenose tot ontwikkeling komen, waarbij een plotselinge afsluiting kan optreden door thrombusvorming, zeker tijdens een periode met lagere bloedstroomsnelheden. Steun voor deze overwegingen is ontleend aan waarnemingen op het gebied van coronair vaatlijden.

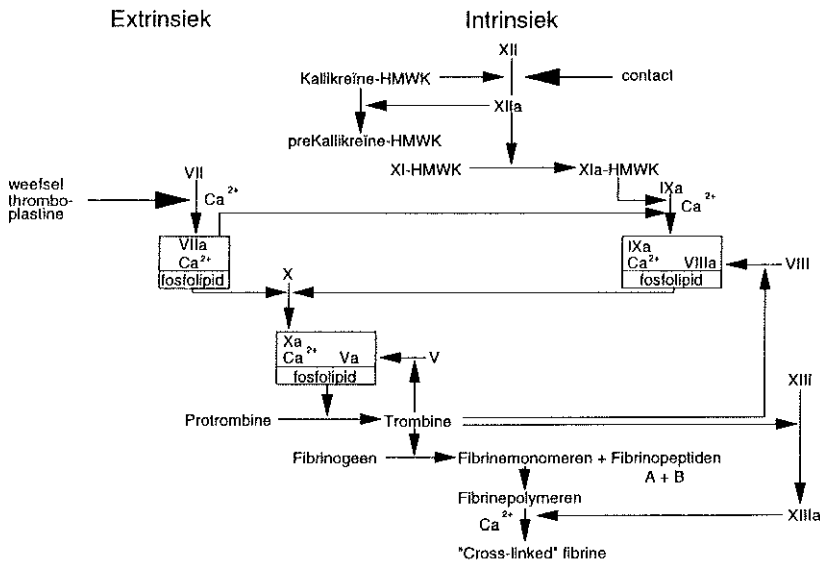
Sindsdien zijn orale anticoagulantia echter bij de behandeling van het atherosclerotisch vaatlijden in onbruik geraakt. De laatste jaren is men echter hoe langer hoe meer de mening toegedaan, dat thrombine een zeer krachtig aggregatie bevorderende werking bezit en dat minieme hoeveelheden thrombine noodzakelijk zijn

bij de adhaesie en vervolgens aggregatie van thrombocyten. Duidelijkheid over de rol van orale anticoagulantia bij de behandeling van het atherosclerotisch vaatlijden is er dus allerminst.

Twijfel over de betekenis van orale anticoagulantia bij de behandeling van het perifeer vaatlijden, deels op grond van bovenstaande theoretische overwegingen deels op basis van een literatuuronderzoek naar de effectiviteit van de behandeling, is de motivatie geweest voor het uitvoeren van onderzoek naar het effect van de langdurige behandeling met orale anticoagulantia bij patiënten met perifeer vaatlijden.

2.1.3 Werking orale anticoagulantia.

Orale anticoagulantia remmen de synthese van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X in de lever. In figuur 2.1 is de plaats van de diverse factoren in de stollingscascade weergegeven.



Figuur 2.1: Schematische weergave van de stollingscascade bij extrinsieke en intrinsieke activering van het stollingsproces.

Door een verschil in halfwaardetijd van de stollingsfactoren duurt het een aantal dagen voor de remming van de synthese een voldoende daling in de concentratie van de betrokken stollingsfactoren tot gevolg heeft en resulteert in een stabiel niveau van antistolling. De meting van het stollingsdefect geschiedt door middel van de bepaling van de prothrombinetijd. De uitslag van deze bepaling is sterk afhankelijk van het voor de bepaling gebruikte thromboplastine. Daarom wordt geadviseerd de mate van antistolling in een internationale standaard, de International Normalized Ratio (INR)

uit te drukken. Afhankelijk van de indicatie voor behandeling met anticoagulantia worden verschillende streefwaarden voor het niveau van antistolling opgegeven. Indien de prothrombintijd te sterk verlengd raakt, kan de dosering van de anticoagulantia aangepast worden of bijgestuurd worden met behulp van giften vitamine K. Dient de antistolling binnen korte tijd gecoupeerd te worden in geval van een bloeding, dan moet de werking geantagoniseerd worden door middel van vitamine K of door middel van vier-factoren concentraat, afhankelijk van de snelheid, waarmee men het gewenste effect wil bereiken. Aangezien de werking van vitamine K plaats vindt door enzyminductie en het enige tijd duurt voor de factoren weer door de lever geproduceerd worden, neemt correctie met behulp van vitamine K langere tijd in beslag en is dus ongeschikt, wanneer snelheid vereist is.

2.2 Inleiding literatuuroverzicht.

Een literatuuroverzicht over gepubliceerd onderzoek aangaande de effectiviteit van de behandeling met anticoagulantia heeft geleid tot het onderzoek, dat in dit proefschrift beschreven is. Publicaties over dit onderwerp zijn voor dit proefschrift in een literatuuroverzicht bijeen gebracht, nu ook aangevuld met recente publicaties (paragraaf 2.2.1). Uiteraard bestaat er een relatie tussen het effect en het niveau van de antistolling. In paragraaf 2.2.2 worden publicaties over deze relatie tussen effect en niveau besproken. Bloedingen vormen de voornaamste complicatie van de behandeling, reden om in de volgende paragraaf (2.2.3) een overzicht samen te stellen van de beschikbare publicaties over dat onderwerp. Naast het gebruik van anticoagulantia zijn ook andere prognostische factoren van belang. Welke prognostische factoren dat zijn, is nagezocht in de beschikbare literatuur (paragraaf 2.3). Aan roken als prognostische factor wordt in paragraaf 2.4 speciale aandacht besteed.

In 1984 is door de American College of Chest Physicians in samenwerking met het National Heart, Lung and Blood Institute een werkgroep geformeerd met de opdracht, de indicaties voor behandeling met anticoagulantia en aggregatieremmers te evalueren. Gegevens over de effectiviteit, de complicaties, de keuze van medicijnen en de duur van de behandeling zijn bij het bestuderen van de beschikbare literatuur beoordeeld volgens door de werkgroep opgestelde criteria. Na een aantal consensusbesprekingen is een rapport uitgebracht, verschenen in het Tijdschrift Chest (1986). In het eerste artikel van dit rapport geeft Sackett aan, volgens welke criteria de onderzochte publicaties beoordeeld zijn. Een indeling in vijf niveau's van bewijsvoering wordt gemaakt. Afhankelijk van het aantal onderzoeken en de niveau's van bewijsvoering, die door de werkgroep aan deze onderzoeken toegekend zijn, wordt een aanbeveling gedaan ten aanzien van de behandeling van de onderzochte aandoening. Drie graden van aanbeveling worden vastgesteld.

De indeling in niveau van bewijsvoering is als volgt:

- Niveau 1: Gerandomiseerde studie met lage vals positieve (α) en lage vals negatieve (β) fouten.
- Niveau 2: Gerandomiseerde studie met hoge vals positieve (α) en/of hoge vals negatieve (β) fouten.
- Niveau 3: Niet gerandomiseerde, samenlopende cohort vergelijkingen tussen patiënten, die in hetzelfde tijdsbestek wel of geen antithrombotica ontvingen.
- Niveau 4: Niet gerandomiseerde, historische cohort vergelijkingen tussen huidige patiënten, die antithrombotica ontvangen en vroegere patiënten (uit hetzelfde instituut of uit de literatuur), die géén antithrombotica ontvingen.
- Niveau 5: Onderzochte groepen patiënten zonder controle patiënten.

De volgende graden van aanbeveling werden vastgesteld:

- Graad A: Aanbeveling ondersteund door tenminste één en bij voorkeur meerdere niveau 1 gerandomiseerde onderzoeken.
- Graad B: Aanbeveling ondersteund door tenminste één niveau 2 gerandomiseerde studie.
- Graad C: Aanbeveling alleen ondersteund door niveau 3, 4 en 5 studies.

De systematische toepassing van de criteria door de werkgroep heeft geleid tot een overzichtelijk rapport over het gebruik van antithrombotica. Ook toekomstig onderzoek zal waarschijnlijk op dezelfde wijze beoordeeld worden. Om deze twee redenen lijkt het wenselijk ook in het eigen literatuuroverzicht gebruik te maken van de door de werkgroep gehanteerde criteria. Voorbeelden ter verduidelijking van de gehanteerde criteria en niveauindeling zijn in het oorspronkelijk artikel van Sackett vermeld en worden in dit overzicht niet verder aangehaald.

De werkgroep heeft zoals vermeld rapport uitgebracht over het gebruik van antithrombotische middelen bij perifere vaatlijden (Genton, 1986). Het rapport doet niet helemaal recht aan de rol van anticoagulantia bij de behandeling van zowel operatief als conservatief behandelde patiënten met perifere vaatlijden. Daarom zal in het navolgende de beschikbare literatuur worden besproken in chronologische volgorde volgens de door de werkgroep beschreven criteria. In het kader van dit proefschrift wordt een aantal indicaties voor behandeling met antithrombotica buiten beschouwing gelaten: de behandeling van perifere arteriële embolieën, de behandeling van de acute arteriële afsluiting, de behandeling na percutane, transluminale angioplastiek en de behandeling na carotischirurgie.

2.2.1 Langdurige behandeling van patiënten met perifere vaatlijden met orale anticoagulantia.

De eerste studie aangaande de rol van langdurige behandeling met anticoagulantia is het onderzoek van Milanes-Lopez, gepubliceerd in 1957. Op weinig doorzichtige

wijze wordt verslag gedaan van onderzoek, verricht bij 27 patiënten, die langdurig behandeld worden met anticoagulantia. Onduidelijk is, op welk tijdstip de behandeling gestart wordt. Behandeld wordt met 4 verschillende medicamenten en niet vermeld is, wat het beoogde niveau van antistolling is. De patiëntengroep is heterogeen van samenstelling en van een controlegroep is geen sprake. De conclusie van de auteur, dat het gebruik van anticoagulantia een gunstig effect heeft op het beloop van perifeer vaatlijden is gezien deze overwegingen niet gerechtvaardigd. Om deze reden dient deze studie als niveau 5 geklassificeerd te worden.

In 1962 publiceert Selvaag de resultaten van onderzoek naar de rol van anticoagulantia bij perifeer vaatlijden. Hij beschrijft een groep van 166 patiënten, waarvan 82 patiënten wel met anticoagulantia en 84 patiënten niet met anticoagulantia worden behandeld. Niet duidelijk wordt of de studie prospectief van opzet geweest is, wél duidelijk is, dat niet gerandomiseerd is bij de toekenning van de behandeling. Een groter aantal patiënten met coronair vaatlijden in de met anticoagulantia behandelde groep is waarschijnlijk een gevolg van deze selectie. Deze studie onderscheidt zich van de andere onderzoeken door de bijzonder systematische beschrijving, de lengte van de follow-up en de keuze van goed gedefiniëerde studie eindpunten ter beoordeling van de effectiviteit van de behandeling. Het enig subjectieve en dus vrij slecht omschreven studie eindpunt vormt de claudicatie loopafstand. De auteur probeert problemen rond dit studie eindpunt te ondervangen door een aanzienlijke verbetering of achteruitgang van de loopafstand te eisen, alvorens hij de toestand als beter of slechter klassificeert. Geen statistisch significant verschil wordt geconstateerd in mortaliteit, in mortaliteit aan cardiovasculaire oorzaken, noch in nieuw optredende cardiovasculaire aandoeningen tussen behandelde en onbehandelde groep. Evenmin wordt een verschil in progressie van de claudicatiëklachten of noodzaak tot amputaties geconstateerd. Wel wordt een verschil in het aantal recidief infarcten gevonden ten voordeel van de behandelde groep. Tevens blijkt het interval, gerekend vanaf het begin van de behandeling tot het optreden van een bepaalde complicatie of studie eindpunt, in de behandelde groep langer te zijn dan in de onbehandelde groep. Dit verschil is echter niet statistisch significant. De auteur concludeert, dat de behandeling met anticoagulantia weliswaar in zijn onderzoek geen duidelijk aantoonbaar effect heeft, doch leidt tot een verlenging van de overleving met ongeveer 2 jaar door het uitstellen van het optreden van complicaties. "Het belang van de behandeling is echter niet dusdanig, dat achterwege laten niet te rechtvaardigen zou zijn", volgens de auteur. Als voornaamste bezwaren zijn tegen dit onderzoek aan te voeren het ontbreken van een randomisatieprocedure voor de behandeling met anticoagulantia en het beoordelen van het beloop van het perifeer vaatlijden aan de hand van een subjectief criterium. Een derde bezwaar is, dat geen relatie gelegd is tussen het effect van de behandeling en het niveau van antistolling, een euvel van vrijwel alle gepubliceerde onderzoeken. Volgens de door de werkgroep opgestelde criteria moet de studie als niveau 3 aangemerkt worden.

In 1963 en 1965 publiceert Tillgren de resultaten van onderzoek bij 74 patiënten, die herhaald angiografisch onderzoek ondergaan. Het artikel gepubliceerd in 1965 is een verdere uitwerking van het onderzoek, dat in 1963 gepubliceerd is, reden om beide publicaties tegelijkertijd te bespreken. Beide onderzoeken onderscheiden zich van andere studies door ten eerste het hanteren van een objectieve methode ter evaluatie

van de effectiviteit van de behandeling en ten tweede het nagaan van de correlatie tussen de resultaten van de behandeling en het niveau van de antistolling. Uit deze twee onderzoeken worden de volgende conclusies getrokken:

- Op grond van de vergelijking van herhaald uitgevoerde angiografische onderzoeken wordt een statistisch significant verschil gevonden tussen de behandelde en de onbehandelde groep met betrekking tot het aantal occlusies. Het aantal patiënten in de behandelde groep, dat een totale afsluiting ontwikkelt in een tevoren gestenoseerde arterie, is kleiner. Onder invloed van de behandeling met anticoagulantia lijken bestaande occlusies minder in lengte toe te nemen, hoewel er geen sprake is van een statistisch significant verschil.

- De frequentie van myocardinfarcten is hoger bij patiënten, die niet met anticoagulantia behandeld worden. De **hoogste** frequentie wordt echter waargenomen bij die patiënten, die wel anticoagulantia gebruiken, doch bij wie het niveau van de behandeling niet optimaal is. De frequentie van cerebrovasculaire accidenten is eveneens hoger in de onbehandelde groep. De overlevingscurve van de groep patiënten behandeld met anticoagulantia vertoont een beter verloop dan de curve van de controle groep. Het verschil is echter niet statistisch significant.

Bij beide studies zijn wel enige kritische kanttekeningen te plaatsen:

- In de twee publicaties wordt onvoldoende duidelijk gemaakt, hoe de patiëntengroepen zijn samengesteld. De indruk bestaat, dat in sommige gevallen een periode, waarin een bepaalde patiënt behandeld wordt met anticoagulantia, vergeleken wordt met een periode bij dezelfde patiënt, wanneer deze niet met anticoagulantia behandeld wordt. Deze onduidelijkheid en de onzekerheid over de volgorde van behandelingsperiode en controleperiode bevordert de interpretatie van de gegevens niet. Daarbij is er sprake van een duidelijke selectie in de samenstelling van beide groepen patiënten: de patiënten, die anticoagulantia ontvangen, worden allen behandeld in één ziekenhuis. De patiënten, die voor hun klachten gezien worden in drie andere ziekenhuizen door artsen, die niet gewoon zijn patiënten te behandelen met anticoagulantia, vormen de controle groep.

- De verschillen in de bevindingen bij angiografisch onderzoek worden vergeleken per been. Als reden voert de auteur aan, dat de snelheid van progressie van perifere vaatlijden vaak per been verschilt. Hij tracht deze veronderstelling te steunen met een waarneming, gedaan bij een geselecteerde groep patiënten uit het eigen onderzoek. Omdat er sprake is van een gegeneraliseerd ziekteproces en een systemische behandeling van dat ziekteproces, lijkt deze benadering ons niet gerechtvaardigd, zoals later nog nader in de bespreking van de resultaten van het eigen onderzoek uiteengezet zal worden. Het lijkt ook niet aannemelijk, dat progressie van atherosclerotische afwijkingen in één been optreedt en dat deze ontwikkeling zich onafhankelijk van het beloop van het ziekteproces in het andere been voltrekt in één en dezelfde patiënt.

- De auteur vermeldt, dat geen poging is ondernomen de bevindingen bij het röntgenonderzoek te correleren met de klinische bevindingen. "Een klinische achteruitgang gaat waarschijnlijk altijd gepaard met een uitbreiding van de angiografische afwijkingen, terwijl daarentegen een toename van röntgenologische afwijkingen nogal eens voorkomt, zonder dat de klinische toestand verandert, soms zelfs verbetert", aldus de auteur. Wat is dan echter de relevantie van het aantonen van een verschil in progressie van het perifere vaatlijden bij angiografisch onderzoek? Als de progressie van stenose tot occlusie geen toename van de claudicatie klachten tot

gevolg heeft, dan wordt, wanneer op basis van deze gegevens geadviseerd wordt tot behandeling met anticoagulantia, een röntgenologisch beeld behandeld en niet de patiënt of zijn klachtenpatroon. "Het leggen van een relatie tussen de objectieve gegevens en klinische symptomen of noodzaak voor vasculaire chirurgie lijkt onontbeerlijk ter beoordeling van de effectiviteit van de behandeling", schrijft de werkgroep in het rapport over het effect van antithrombotica bij perifere vaatlijden. Aan deze voorwaarde is door Tillgren in beide onderzoeken niet voldaan. Beide onderzoeken dienen als niveau 3 geklassificeerd te worden.

Het eerste prospectief uitgevoerde, gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoek is nooit gepubliceerd. Gegevens van het onderzoek zijn alleen nog te vinden in de vorm van een abstract en een verenigingsverslag (Hamming 1965, 1966). Op grond van de leeftijd, het geslacht, het voorkomen van diabetes, de bloeddruk, voorafgaande operatieve behandeling, de duur van de antistollingsbehandeling en de cardiale anamnese zijn in een geselecteerde groep van 144 patiënten, 72 zoveel mogelijk overeenkomende patiëntenparen geformeerd. Van elk paar is bij één aselect gekozen patiënt de antistollingsbehandeling gestaakt en de marcoumar vervangen door een placebo. Om uiteenlopende redenen zijn 14 patiënten van verdere behandeling uitgesloten, zodat uiteindelijk 130 patiënten beoordeeld worden. Na 15 maanden is het onderzoek gestaakt wegens een statistisch significant verschil in behandelingsresultaat tussen de groep behandeld met placebo en de groep behandeld met marcoumar, ten voordeel van de laatste groep. Waarschijnlijk zijn bij de berekening van dit verschil in progressie van atherosclerotisch vaatlijden een aantal studie eindpunten samengevoegd: overlijden (aan cardiale oorzaken), myocardinfarcten en progressie van perifere vaatlijden. Progressie van perifere vaatlijden wordt gedefiniëerd als een achteruitgang in de vasculaire toestand, tot uiting komend in een combinatie van subjectieve en objectieve bevindingen. Een verergering wordt waargenomen bij 10 patiënten in de groep behandeld met marcoumar, bij 17 patiënten in de groep behandeld met placebo. Bij één van die 10 patiënten in de marcoumargroep wordt een sympatectomie verricht, terwijl dezelfde ingreep bij vier van de 17 patiënten in de placebogroep verricht wordt. In de placebogroep wordt één amputatie verricht, in de marcoumargroep worden geen amputaties uitgevoerd.

- Uit dit onderzoek wordt duidelijk, dat **staken** van de behandeling nadelige gevolgen heeft, vooral op cardiaal gebied, zoals later ook gebleken is uit de resultaten van The Sixty Plus Reinfarction Study (1980). Geen goede uitspraak is dus mogelijk, of verschijnselen van perifere vaatlijden in het algemeen een indicatie vormen om de behandeling te **beginnen**.

- Er is sprake van een duidelijke selectie: patiënten, die hun tabletten onregelmatig gebruiken of die onregelmatig op controle verschijnen, worden van het onderzoek uitgesloten. Conclusies uit dit onderzoek zijn dus niet op de gehele patiëntenpopulatie van toepassing.

- Een objectief gegeven om de vasculaire toestand te beschrijven, dat tevens als goed gedefiniëerd studie eindpunt dienst kan doen, ontbreekt. Afgegaan wordt op anamnestiche gegevens, als subjectief welbevinden en de loopafstand, en op gegevens verkregen bij het lichamelijk onderzoek. De door een patiënt vermelde loopafstand is een moeilijk te interpreteren gegeven, daar patiënten soms aangeven, dat hun loopafstand is toegenomen, terwijl zij in feite alleen schijnbaar verder lopen door het

aanpassen van hun looptempo aan de aandoening. Los daarvan vormt het correct schatten van afstanden een probleem bij de interpretatie van dit anamnestic gegeven. Evenzeer lastig te interpreteren zijn de bevindingen van het lichamelijk onderzoek. Trofische stoornissen zijn moeilijk in maat en getal weer te geven en pulsaties zijn ook door andere aandoeningen soms moeilijk waar te nemen. Een methode ter objectivering van de ernst van de afwijkingen in de perifere circulatie om de effectiviteit van de behandeling te beoordelen is dus noodzakelijk.

Dit niveau 2 onderzoek (tot 1986 het enige !) laat dus nog enkele vragen onbeantwoord, terwijl door het gekozen studie eindpunt toch wel twijfel bestaat aan de waarde van de uitkomsten van het onderzoek.

In 1967 publiceren Richards en Begg hun onderzoek naar de rol van orale anticoagulantia. Bij de behandelde patiënten, die overigens op sterk uiteenlopende indicaties anticoagulantia krijgen, zijn controle patiënten in de eigen archieven gezocht om zoveel mogelijk overeenstemmende patiëntenparen te creëren. De duur van de behandeling is niet erg lang, bij het merendeel van de patiënten niet langer dan 2 jaar. Een significant verschil ten gunste van de behandelde groep wordt gevonden in het aantal acute arteriële afsluitingen en het aantal patiënten, dat aangeeft een verbetering in de loopafstand te ervaren. Aangezien de auteurs zelf de betrekkelijkheid van het laatste gegeven onderkennen, vermelden zij bij de conclusies van dit niveau 4 onderzoek, dat waarschijnlijk alleen het verschil in acute afsluitingen van belang is en dat dit verschil het toch al lage percentage aan noodzakelijke amputaties verder zal doen afnemen. Een zeer beperkte indicatie voor behandeling met anticoagulantia dus.

In een publicatie over het natuurlijk beloop van claudicatio intermittens evalueren Mathiesen e.a. (1970) de rol van verschillende risicofactoren. Vergelijking vindt plaats met overeenkomstige gegevens van een "normale" populatie. Roken wordt als belangrijkste risicofactor geïdentificeerd. Behandeling met anticoagulantia lijkt geen belangrijk prognostisch gegeven, alhoewel de aantallen patiënten, die anticoagulantia gebruiken, zeer klein zijn. Het effect van de behandeling lijkt het beloop van perifere vaatlijden eerder in negatieve dan in positieve zin te beïnvloeden. De auteurs concluderen echter, dat gezien de belangrijke spontaan optredende verbetering van de claudicatio intermittens klachten, ulcera en gangreen, interpretatie van gegevens zonder betrouwbare controle groep leidt tot ongewenste en incorrecte evaluatie van onderzoek naar het effect van medicamenteuze behandeling. Een conclusie, die zeker ook van toepassing is op de uitspraak van de auteurs zelf aangaande het negatieve effect van de behandeling met anticoagulantia in dit niveau 5 onderzoek.

In het artikel van Schneider en Senning (1970) worden de lotgevallen beschreven van 100 patiënten, bij wie een vasculaire reconstructie verricht is. Anticoagulantia lijken postoperatief optredende, thrombotische afsluitingen te voorkomen. Hoewel de auteurs menen, dat behandeling met anticoagulantia zinvol is na vasculaire reconstructies, lijkt gezien het ontbreken van een controlegroep en een gerandomiseerde studieopzet deze conclusie ten aanzien van de rol van anticoagulantia op grond van dit niveau 5 onderzoek niet gerechtvaardigd.

In het artikel van Linke (1970) wordt een theoretische verhandeling gehouden over de hypothese, dat patiënten met claudicatio intermittens stadia I en II volgens Fontaine beter met anticoagulantia kunnen worden behandeld, stadia III en IV daarentegen met aggregatieremmers. Ter illustratie van deze hypothese wordt het beloop van het atherosclerotisch vaatlijden bij 82 patiënten met stadium III en IV volgens Fontaine als voorbeeld gehanteerd. Door het ontbreken van een gerandomiseerde studieopzet kan deze hypothese niet aannemelijk gemaakt worden in dit niveau 5 onderzoek.

De publicaties van Schmidt (1970) en Heine (1971) worden gezamenlijk besproken. Gezien de auteurs, de kliniek en de aantallen patiënten betreft het twee beschrijvingen van één onderzoek. Berekend wordt, dat de frequentie van optredende hartinfarcten, cerebrovasculaire accidenten en amputaties significant lager is in de met anticoagulantia behandelde groep dan in de overigens veel grotere controlegroep. Dit aanzienlijke verschil in aantallen patiënten tussen de controlegroep en de met anticoagulantia behandelde groep moet betekenen, dat bij toekenning van de behandeling selectie is opgetreden. Hoewel beide auteurs schrijven, dat deze toekenning toevallig is, wordt de gehele procedure niet verder uit de doeken gedaan. Eén en ander maakt de resultaten van dit niveau 3 onderzoek minder betrouwbaar.

Twee publicaties uit dezelfde kliniek als beide voorgaande publicaties worden wederom tezamen besproken, omdat gezien de auteurs en de gepresenteerde getallen, beide betrekking hebben op hetzelfde onderzoek (P.K.H. Schmidt, 1970; K.H. Schmidt, 1971). Beschreven wordt een studie, die veel gelijkenis vertoont met de studie van Tillgren (1965). Bij 108 patiënten met perifeer vaatlijden, 54 patiënten behandeld met anticoagulantia en 54 patiënten in de controlegroep, is herhaald angiografisch onderzoek verricht, waarbij de tijdsduur verlopen tussen de eerste en de tweede angiografie zeer variabel is. Een statistisch significant verschil ten gunste van de groep behandeld met anticoagulantia wordt gevonden in ten eerste de progressie van stenosen tot occlusies en ten tweede de uitbreiding van bestaande occlusies. Een duidelijk verschil in het tot ontwikkeling komen van plaques en stenosen wordt waargenomen. De auteurs trachten ook te evalueren, of de progressie vooral in een bepaald vaattraject beïnvloed wordt. Door te kleine aantallen ten gevolge van de indeling in subgroepen is daarover echter geen uitspraak mogelijk. Afgezien van de reeds bij de studie van Tillgren vermelde kritiek (aantonen verschil klinisch relevant?) doet nog een aantal onduidelijkheden afbreuk aan de waarde van dit onderzoek. De indicatie voor het tweede angiografisch onderzoek is niet duidelijk. Of dit onderzoek in het kader van de studie plaatsvindt of op grond van een subjectieve achteruitgang in de toestand, wordt door de auteurs niet vermeld. Ook wordt de randomisatieprocedure, zo al randomisatie plaatsvindt, niet duidelijk beschreven. De correlatie tussen de resultaten van de behandeling en het niveau van antistolling is niet onderzocht. Gezien deze onduidelijkheden kan het onderzoek niet anders dan niveau 3 gescoord worden.

Het belang van orale anticoagulantia bij de medicamenteuze profylaxe na vaatchirurgie, voornamelijk na desobstructie, wordt in een publicatie van Eide (1972) benadrukt. Uit het aantal recidief afsluitingen en het aantal patiënten met een achteruitgang in de vasculaire toestand na het staken van de behandeling met anticoagulantia meent de auteur het belang van deze therapie af te leiden. Daarnaast geeft hij ook aan, dat hartinfarcten in een duidelijk lagere frequentie in de behandelde

groep voorkomen, dan in een onbehandelde groep patiënten. Gezien de opzet van het onderzoek, het ontbreken van een controlegroep en de korte observatieduur lijkt een goede uitspraak over het nut van orale anticoagulantia op grond van dit niveau 5 onderzoek niet mogelijk.

In 1972 publiceren Müller-Wiefel en Bruhn in verschillende tijdschriften de resultaten van waarschijnlijk hetzelfde onderzoek. De gegevens in het artikel van de laatstgenoemde auteur zijn echter iets verder uitgewerkt, dan in het artikel van de eerstgenoemde auteur. Beide publicaties worden hier tezamen besproken. Zij beschrijven de resultaten van onderzoek naar de effectiviteit van orale anticoagulantia in een groep geopereerde patiënten en in een groep conservatief behandelde patiënten. Een nadeel van de studie is, dat niet gerandomiseerd is tussen behandeling met of zonder anticoagulantia. Criteria, op grond waarvan patiënten wel of niet behandeld worden met anticoagulantia, worden niet vermeld. Voorts worden de resultaten van de behandeling weer "per extremiteit" en niet "per patiënt" geëvalueerd. Een voordeel is, dat de resultaten van de behandeling worden gecorreleerd aan het niveau van de antistolling. Op grond van de resultaten (lagere occlusieratio in behandelde groep) bij operatief behandelde patiënten wordt geconcludeerd, dat behandeling met anticoagulantia zinvol is en belangrijker is na operatieve ingrepen in het femoro-popliteale vaattraject, dan na ingrepen in het aorto-iliacale traject. Bij conservatief behandelde patiënten wordt geen significant verschil in behandelingsresultaten gevonden, doch op grond van het **niet** voorkomen van nieuwe afsluitingen in de behandelde groep acht Bruhn behandeling met anticoagulantia ook bij deze conservatief behandelde patiënten geïndiceerd. Ook voor deze niveau 3 studie geldt, dat, gezien de opzet van het onderzoek, de door de auteurs getrokken conclusie ("zweifelsfreie Indikation") niet gesteund kan worden.

In 1972 en 1973 beschrijven Jouve en Pierron de resultaten van onderzoek naar het effect van het langdurig gebruik van orale anticoagulantia op perifere arteriële vaatlijden. Aangezien de aantallen patiënten, die met anticoagulantia behandeld worden en de resultaten in beide publicaties overeenkomen, lijkt er toch sprake van één onderzoek, ondanks een verschil in de aantallen patiënten, die geen anticoagulantia gebruiken. Het merendeel van de patiënten is gedurende meer dan drie jaar gevolgd. Een statistisch significant verschil wordt geconstateerd in het beloop van het perifere vaatlijden en in het optreden van een akute thrombose van zowel de arteriële van de onderste extremiteiten als van de coronair arteriële (angina pectoris en myocardinfarcten) ten voordele van de met anticoagulantia behandelde groep. In deze groep blijkt ook het aantal verrichte amputaties lager dan in de onbehandelde groep, een overigens statistisch niet significant verschil. Bij onderzoek naar de invloed van het niveau van de antistolling op de resultaten van de behandeling blijken de bovenvermelde verschillen nog groter te worden, indien de antistolling adequaat (gedefinieerd als een $TT \leq 10\%$) geregeld is. Doch zelfs indien het niveau van de antistolling niet optimaal is ($TT \geq 10\%, \leq 25\%$), blijken de behandelde patiënten beter af dan de onbehandelde patiënten. De schrijvers concluderen, dat het langdurig gebruik van orale anticoagulantia een gunstig effect heeft op het beloop van perifere vaatlijden. Vergeleken met in het voorafgaande beschreven onderzoek, zijn de lange duur van de behandeling met anticoagulantia en de onderzochte relatie tussen de resultaten van de behandeling met anticoagulantia en het niveau van antistolling positieve punten van

deze studie. Helaas is er geen sprake van prospectief gerandomiseerd onderzoek, doch van retrospectief onderzoek. Het verschil in samenstelling van beide patiëntengroepen duidt al op een zekere selectie. Voorts geven de auteurs niet aan, volgens welke criteria zij het beloop (évolution fonctionnelle) van het perifeer vaatlijden beoordelen. Waarschijnlijk is dit oordeel gebaseerd op subjectieve, anamnestiche gegevens en de bevindingen bij het lichamenlijk onderzoek. Zoals reeds tevoren beschreven is, zijn tegen deze wijze van beoordeling de nodige bezwaren aan te voeren. Op grond van deze overwegingen dient aan deze niveau 3 studie slechts een beperkte betekenis te worden toegekend.

In 1973 publiceert Egghart de resultaten van retrospectief onderzoek, verricht bij een kleine groep patiënten, die behandeld worden met orale anticoagulantia gedurende overwegend korte perioden. Op grond van vergelijking van de onderzoeksresultaten met gegevens uit de literatuur concludeert de auteur, dat behandeling met orale anticoagulantia van patiënten met perifeer vaatlijden zinvol is. Een dergelijke conclusie echter is uit de gegevens van deze niveau 4 studie niet te trekken.

Het effect van het gebruik van anticoagulantia wordt door Burkhalter (1974) onderzocht door de uitkomsten van herhaald angiografisch onderzoek in een groep patiënten behandeld met anticoagulantia te vergelijken met de resultaten in een groep behandeld zonder anticoagulantia. In de groep patiënten behandeld met anticoagulantia wordt een afname geconstateerd in de progressie van vasculaire afwijkingen, van stenose tot totale afsluiting en van verdere uitbreiding van een reeds bestaande occlusie. Dit verschil blijkt vooral uitgesproken bij het beoordelen van de progressie van afwijkingen in het traject van de arteria femoralis superficialis. Of het niveau van de antistolling ook goed gereguleerd is (gedefiniëerd als een $TT \leq 25\%$), is in een steekproef bij 19 behandelde patiënten nagegaan. Op grond van deze gegevens is alleen een algemene uitspraak over de regulering van de antistolling mogelijk. Een onderzoek naar de relatie tussen het niveau van antistolling en de uitkomsten van het angiografisch onderzoek is op deze wijze echter ten ene male onmogelijk. De tegen deze studie aan te voeren bezwaren zijn al eerder naar voren gebracht: de patiëntengroepen zijn niet gerandomiseerd, doch juist geselecteerd op grond van het gebruik van orale anticoagulantia. Een relatie tussen de bevindingen van het angiografisch onderzoek en de bevindingen van anamnese en lichamenlijk onderzoek wordt niet gelegd. De betekenis van dit niveau 3 onderzoek is dan ook beperkt.

In 1975 publiceert Rau een artikel over de behandeling van atherosclerotisch arterieel vaatlijden. Hij maakt een onderscheid tussen de behandeling van beginnende afwijkingen, die voornamelijk zouden ontstaan door aggregatie van thrombocyten en de behandeling van al ernstiger afwijkingen. In het eerste geval lijkt behandeling met aggregatieremmers aangewezen, in het tweede geval is behandeling met anticoagulantia ter preventie van plotseling optredende occlusies geïndiceerd. Eigen onderzoek ter ondersteuning van deze hypothese vermeldt de auteur niet, hij bespreekt alleen reeds gepubliceerd en in dit overzicht al besproken onderzoek. Een goede argumentatie voor het voorgestelde verschil in behandeling ontbreekt, kan men concluderen op grond van de magere resultaten van deze reeds besproken onderzoeken.

In 1976 publiceert Waibel de eerste resultaten van onderzoek, verricht bij patiënten, geopereerd wegens arterieel vaatlijden. In het onderzoek worden patiënten opgenomen na vaatreconstructies in het aorto-iliacale en femorale traject. Vergeleken wordt de behandeling met orale anticoagulantia versus de behandeling met aggregatieremmers, waarbij tevens de invloed van per- en postoperatief toegediende rheomacrodex op vroege afsluitingen wordt nagegaan. In 1981 worden de resultaten van dezelfde studie na een follow-up duur van vijf jaar door Waibel gepubliceerd. In de groep patiënten behandeld met rheomacrodex worden significant minder vroege afsluitingen geconstateerd. Een verschil in behandelingsresultaat tussen de groep behandeld met orale anticoagulantia en de groep behandeld met aggregatieremmers is zowel na een korte, als na een lange follow-up duur niet aan te tonen. Overigens blijkt een groot aantal patiënten het gebruik van aggregatieremmers op grond van niet nader omschreven redenen of vanwege maagbezwaren gestaakt te hebben. Controle op de doorgankelijkheid van de vaatreconstructies vindt plaats door middel van angiografisch onderzoek. Een bezwaar van dit onderzoek is, dat de uitkomsten in beide behandelingsgroepen niet met de resultaten van een controlegroep vergeleken kunnen worden. Afgezien van het feit, dat noch de effectiviteit van de behandeling met orale anticoagulantia noch het nut van de behandeling met aggregatieremmers in voldoende mate aangetoond is, kan het **niet** aantonen van een verschil betekenen, dat ofwel beide behandelingen gelijkwaardig zijn, of het aantal in het onderzoek opgenomen patiënten te gering is om het bestaande kleine verschil te kunnen vaststellen. Als laatste beperking dient vermeld te worden, dat de resultaten van dit niveau 2 onderzoek slechts van toepassing zijn op operatief behandelde patiënten.

In 1976 publiceert van Vroonhoven een overzichtsartikel over tot dan toe verricht onderzoek naar de rol van de langdurige behandeling met orale anticoagulantia van patiënten met perifeer vaatlijden. In dit overzichtsartikel wordt ingegaan op de methodologische aspecten van het verrichte onderzoek. Verstraete publiceert in 1976 eveneens een overzichtsartikel over de behandeling met anticoagulantia van patiënten met perifeer vaatlijden, doch in dit artikel wordt meer inhoudelijke kritiek geleverd op het verrichte onderzoek. In 1977 verschijnt vervolgens een derde overzichtsartikel van de hand van Cristol met hetzelfde onderwerp. Alle auteurs komen tot dezelfde conclusie: het effect van het langdurig gebruik van orale anticoagulantia op het beloop van perifeer vaatlijden is onvoldoende aangetoond. Om tot een beter gefundeerd oordeel te komen over het effect van orale anticoagulantia op de progressie van perifeer vaatlijden wordt nader onderzoek met methodologisch verantwoorde opzet noodzakelijk geacht. In dit onderzoek moet het effect van de behandeling met behulp van goed gedefiniëerde, objectieve criteria vastgesteld worden.

Het effect van het langdurig gebruik van orale anticoagulantia door patiënten ouder dan 75 jaar is door Joly (1977) onderzocht. Coronair vaatlijden vormt de meest voorkomende indicatie voor het voorschrijven van anticoagulantia. Slechts bij een klein aantal patiënten is perifeer vaatlijden de enige indicatie voor behandeling. Hoewel een controlegroep om de waarde van de behandeling te bepalen ontbreekt, onderscheidt deze studie zich van ander onderzoek ten eerste door de lange duur van de behandeling bij oudere patiënten en ten tweede door het nagaan van het verband tussen het niveau van de antistolling en het resultaat van de behandeling. Een statistisch significant verschil wordt geconstateerd in het beloop van het coronair vaatlijden ten gunste van

de groep patiënten met een goed geregeld antistollingsniveau ($19\% \leq \text{Prothrombinegehalte} \leq 32\%$). Een dergelijk verschil is bij patiënten met perifeer vaatlijden niet aan te tonen door het geringe aantal patiënten. De frequentie van bloedingscomplicaties lijkt meer samenhang te vertonen met de kwaliteit van de controle op het niveau van de antistolling, dan met de leeftijd van de patiënten. De conclusie van de auteur, dat **geen** argumenten **tegen** behandeling op hoge leeftijd voorhanden zijn, lijkt gerechtvaardigd. Een uitspraak over het nut van de behandeling in het algemeen is op grond van dit niveau 5 onderzoek niet mogelijk.

In 1979 publiceren Schneider e.a. de resultaten van een prospectief onderzoek naar het effect van de behandeling met orale anticoagulantia of de behandeling met aggregatieremmers na desobstructie van de arteria femoralis en poplitea of na veneuze bypass in hetzelfde traject. In totaal worden 213 patiënten behandeld, van wie 122 een desobstructie hebben ondergaan en 91 een veneuze bypass hebben gekregen. Het merendeel van de patiënten wordt behandeld met 1 gram aspirine per dag (143 patiënten) al dan niet in combinatie met dipyridamol, het resterende aantal patiënten (70) met orale anticoagulantia. Het aantal patiënten behandeld met orale anticoagulantia na een desobstructie bedraagt 40, na een femoro-popliteale bypass 30. De follow-up duur bedraagt 2 jaar. De vasculaire toestand wordt met behulp van doppleronderzoek geobjectiveerd. Bij twijfel over de doorgankelijkheid van de vasculaire reconstructie wordt angiografisch onderzoek verricht. Na twee jaar is geen verschil in doorgankelijkheid aantoonbaar tussen beide types vasculaire reconstructies, wanneer de medicamenteuze behandeling buiten beschouwing gelaten wordt. Na een desobstructie heeft de behandeling met aggregatieremmers echter een significant beter effect dan behandeling met orale anticoagulantia, vooral in de eerste drie maanden na de operatie. Na veneuze bypass chirurgie daarentegen is de behandeling met orale anticoagulantia effectiever. De auteurs pleiten in hun conclusies voor een gedifferentieerd behandelingsbeleid: zij adviseren aggregatieremmers te gebruiken na desobstructies, orale anticoagulantia na bypass chirurgie. Bij de bespreking van de resultaten van het onderzoek proberen de auteurs geen verklaring te formuleren voor het gevonden verschil in effectiviteit, hetgeen het behandelingsadvies nader zou kunnen verduidelijken. Het onderzoek onderscheidt zich in positieve zin van het al besproken onderzoek door de prospectieve opzet, de randomisatieprocedure en de objectieve controlemethode (doppleronderzoek). De resultaten worden echter gedeeltelijk ontkracht door het ontbreken van een controlegroep en de kleine aantallen patiënten behandeld met orale anticoagulantia. Voorts is de beschrijving van de bijwerkingen en complicaties van beide behandelingen summier. Volstaan wordt met de vermelding, dat 11% van de patiënten behandeld met aggregatieremmers de behandeling staakt op grond van maagklachten. Deze klachten blijken bij 6% veroorzaakt door een ulcus. Bloedingscomplicaties en de relatie tussen de resultaten en het niveau van antistolling blijven onbesproken. Nietemin dient deze studie als niveau 2 geklassificeerd te worden.

Dan verschijnt er in lange tijd geen publicatie meer over het effect van het gebruik van orale anticoagulantia bij het perifeer vaatlijden. Dit is waarschijnlijk een gevolg van de rond de zeventiger jaren veranderende inzichten in de etiologie van atherosclerose. Centraal in deze etiologie staan de trombocyt en het evenwicht tussen het prostacycline, geproduceerd door de endotheelcel en het thromboxane geproduceerd door de trombocyt. Als gevolg van die gewijzigde inzichten lijkt beïnvloeding van de

thrombocyt en het prostacycline/thromboxane evenwicht door middel van aggregatieremmers een zinniger therapie om progressie van atherosclerotische afwijkingen te voorkomen dan beïnvloeding van stollingsfactoren door middel van orale anticoagulantia. Daarom is vanaf die tijd de aandacht meer gericht op het effect van trombocyt en aggregatieremmers op de progressie van atherosclerotisch vaatlijden. In het rapport van de werkgroep van de American College of Chest Physicians en het National Heart, Lung and Blood Institute over het gebruik van antithrombotica wordt uitvoerig aandacht besteed aan de rol van aggregatieremmers bij cerebrovasculair, coronair en perifere vaatlijden. Betrekkelijk weinig aandacht is besteed aan de behandeling van de chronische arteriële insufficiëntie (de werkgroep maakt onderscheid tussen de behandeling van acute, vaak embolische, afsluitingen en de chronische arteriële insufficiëntie). De werkgroep concludeert, dat op grond van de haar ter beschikking staande gegevens geen overtuigende bewijzen voorhanden zijn, waaruit blijkt, dat behandeling met antithrombotica de progressie van atherosclerose en perifere arteriële afsluitingen vertraagt of tegengaat. Als belangrijkste artikelen worden aangehaald de publicaties, waarin de behandeling met anticoagulantia beschreven wordt door Tillgren (1965!) en de behandeling met aggregatieremmers door Hess (1985). Verder onderzoek in goed opgezette gerandomiseerde studies wordt noodzakelijk geacht. Een uitvoeriger bespreking volgt over de rol van de behandeling met antithrombotica in de postoperatieve situatie. Op niet geheel duidelijke gronden wordt geadviseerd geen behandeling in te stellen bij reconstructies in arterieën met een hoge flow en lage weerstand met een diameter groter dan 6 mm. (voorbeelden: aortoiliacaal, femoraal, visceraal en de grote vaten van de truncus brachiocephalicus). Dit advies wordt gegeven, ondanks de eveneens aangehaalde literatuur over de verkorte overlevingsduur van trombocyt door interactie tussen prothese en trombocyt. En ondanks de literatuur over de trombogeniteit van prothesemateriaal, waaruit blijkt dat bij de mens het prothese oppervlak nooit bedekt wordt met endotheel, dus altijd trombogeen blijft. Enkele studies met een negatief resultaat (hoewel slechts niveau 2 en niveau 4 studies) brengen de werkgroep tot een afwijzend advies, mede gezien het risico op bloedingen. Ten aanzien van de behandeling met aggregatieremmers wordt een tweetal niveau 2 studies en één niveau 1 studie besproken met tegenstrijdige resultaten. Gezien deze tegenstrijdige resultaten acht de werkgroep wederom nader onderzoek noodzakelijk.

Dan verschijnen pas in 1986 weer twee publicaties van de hand van Kretschmer over de invloed van de behandeling met orale anticoagulantia op de doorgankelijkheid van femoropopliteale bypasses. Beide publicaties zijn eigenlijk meer voortgangsverslagen van een prospectief gerandomiseerd onderzoek naar het effect van orale anticoagulantia na perifere bypass chirurgie. In één van beide publicaties wordt eerst in een retrospectief onderzoek de waarde van een aantal prognostische factoren geëvalueerd, die mogelijk van invloed zijn op de doorgankelijkheid van supragenuale en infragenuale femoropopliteale bypasses. Alleen het preoperatieve stadium (stadiumindeling volgens Fontaine) blijkt in het retrospectieve onderzoek een belangrijke prognostische factor. De factoren diabetes mellitus, roken, plaats van distale anastomose (supra- of infragenuaal) en postoperatieve behandeling met anticoagulantia hebben geen duidelijke invloed op de uitkomsten. Dit in tegenstelling tot de resultaten van het prospectieve onderzoek, die een duidelijk verschil in doorgankelijkheid te zien

geven, afhankelijk van de factoren preoperatief stadium, diabetes mellitus en postoperatief gebruik van orale anticoagulantia. Roken, hypertensie en de plaats van de distale anastomose hebben geen invloed. Het effect van het gebruik van orale anticoagulantia op de doorgankelijkheid is overigens alleen aantoonbaar bij patiënten met preoperatief ernstiger symptomen van ischaemie (stadium 3 en 4) en niet bij patiënten met alleen claudicatielachten (stadium 2 en 2/3).

Hoewel dit het eerste onderzoek is, waarbij op methodologisch verantwoorde wijze een effect van het gebruik van orale anticoagulantia wordt aangetoond, zijn ook bij deze studie enkele kritische kanttekeningen te plaatsen. In de eerste plaats wordt het nut van het gebruik van anticoagulantia maar in een beperkte groep patiënten (na femoropopliteale bypass chirurgie) onderzocht. Bij dat onderzoek wordt gevonden, dat de behandeling alleen maar effectief is in de groep patiënten met preoperatief ernstiger symptomen van ischaemie. Op grond van dit gegeven lijkt het indicatiegebied voor het gebruik van orale anticoagulantia dus uiterst beperkt. In de tweede plaats wordt het belang van iedere factor afzonderlijk en niet het belang van alle factoren in onderlinge samenhang nagegaan (met behulp van Kaplan-Meier curves). Dit is correct, indien blijkt, dat een bepaalde factor geen invloed heeft. Doch indien een factor wel invloed heeft, dan moet het (relatieve) belang van die factor bepaald worden in samenhang met de andere relevante factoren met behulp van andere statistische methodieken (als een Cox proportional hazards model). Dat is in het onderhavige onderzoek alleen voor de factor diabetes mellitus gedaan. Over de waarde van de andere factoren is op grond van de beschreven gegevens geen goede uitspraak mogelijk. In de derde plaats worden de resultaten van onderzoek bij betrekkelijk kleine groepen patiënten beschreven (34 patiënten in de met anticoagulantia behandelde groep, 37 patiënten in de controlegroep). Deze kleine aantallen vergroten de kans op een vals positieve of vals negatieve uitkomst. Hoewel de meningen in statistische kringen over het herhaald evalueren van een lopend onderzoek nogal verschillen, doet volgens een aantal statistici het herhaald nagaan van de resultaten afbreuk aan de betrouwbaarheid van een onderzoek door de toegenomen kans op een vals positieve of vals negatieve uitkomst. En tenslotte wordt ook in dit onderzoek geen relatie gelegd tussen de resultaten van de behandeling en de intensiteit van die behandeling. Dit niveau van de antistolling kan een prognostische factor zijn, die mogelijk verantwoordelijk is voor het gesignaleerde verschil in effectiviteit van de behandeling met betrekking tot de preoperatieve stadiumindeling. Conclusie: niveau 2 studie.

Aan het eind van dit overzicht worden alle publicaties met vermelding van de behandelde groepen patiënten, de resultaten van de behandeling, het nagaan van de relatie tussen de resultaten van de behandeling en het niveau van de antistolling en tenslotte het niveau van de studie in de volgende tabel (Tabel 2.1) weergegeven.

Tabel 2.1. Tabel van publicaties over het effect van orale anticoagulantia bij perifere vaatlijden. In kolom 1 auteur en jaartal publicatie. In kolom 2 de behandelde patiëntengroepen, waarbij C staat voor Conservatief en O voor Operatief. In kolom 3 het resultaat van het onderzoek, waarbij P + en P -, C + en C - staan voor een perifere (P) of cardiaal (C) aangetoond (+) dan wel ontbrekend (-) effect. In kolom 4 de relatie tussen de resultaten van de behandeling en het niveau van de antistolling, waarbij + staat voor onderzocht, - voor niet onderzocht. In kolom 5 tenslotte het niveau van de studie.

Publicaties.		Patiënten groepen	Resultaat onderzoek	Relatie a.c therapie	Niveau studie
Milanes-Lopez	(1957)	C	P+	-	5
Selvaag	(1962)	C	P-/C+	-	3
Tillgren	(1963,1965)	C	P+/C+	+	3
Hamming	(1965)	C+O	P+/C+	-	2
Richards	(1967)	C+O	P+	-	4
Mathiesen	(1970)	C	P-	-	5
Schneider	(1970)	O	P+	-	5
Linke	(1970)	C	?	-	5
Schmidt	(1970)	C	P+/C+	-	3
Heine	(1971)	C	P+/C+	-	3
Schmidt	(1970)	C	P+	-	3
Schmidt	(1971)	C	P+	-	3
Eide	(1972)	O	P+/C+	-	5
Müller-Wiefel	(1972)	C+O	P+	+	3
Bruhn	(1972)	C+O	P+	+	3
Jouve	(1972)	C	P+/C+	+	3
Pierron	(1973)	C	P+/C+	+	3
Egghart	(1973)	C	P+	-	4
Burkhalter	(1974)	C	P+	-	3
Rau	(1975)	C	?	-	-
Waibel	(1976,1981)	O	?	-	2
Joly	(1977)	C	P+	+	5
Schneider	(1979)	O	P+?	-	2
Kretschmer	(1986)	O	P+	-	2

Wanneer bovenstaande gegevens bij elkaar genomen worden en vervat worden tot een aanbeveling voor het gebruik van de orale anticoagulantia met als indicatie het chronisch arterieel perifere vaatlijden, dan is de graad van aanbeveling C (aanbeveling alleen ondersteund door niveau 3, 4 en 5 studies, zie pagina 6), zoals ook de werkgroep concludeert in haar rapport. Daarbij moet wel aangetekend worden, dat de studies, die wel enig effect claimen van de orale anticoagulantia, op dusdanig verschillende patiëntengroepen zijn verricht, dat moeilijk een totaal beeld te verkrijgen is van het effect van de antistolling op het ziekteproces in het algemeen. Worden bijvoorbeeld alle studies naar het effect van anticoagulantia na vasculaire chirurgie gecombineerd, dan komt men tot een hogere graad (B) van aanbeveling. De slotconclusie luidt dus, dat onvoldoende bewijs voorhanden is om het gebruik van orale anticoagulantia bij het perifere vaatlijden te rechtvaardigen.

2.2.2 Optimaal niveau antistollingsbehandeling

De werkgroep van de American College of Chest Physicians en het National Heart, Lung and Blood Institute doet in haar rapport over het optimaal niveau van de behandeling met anticoagulantia aanbevelingen voor een dergelijk niveau bij de behandeling van diepe veneuze thrombose, de profylaxe van diepe veneuze thrombose en longembolieën, de behandeling van arteriële embolieën en van myocardinfarcten en de profylaxe van mechanische hartkleppen (Hirsh, 1986). De werkgroep gaat echter volledig voorbij aan de mogelijkheid van een dergelijk niveau bij de behandeling van het arterieel (dus zowel carotis-, coronair-, als perifeer-) vaatlijden. Mogelijk zien de werkgroepleden geen rol voor anticoagulantia bij de behandeling van arterieel vaatlijden weggelegd en blijft om die reden de bespreking over een optimaal niveau van de behandeling voor die indicatie achterwege. In slechts een klein aantal publicaties over het effect van orale antistolling op de progressie van het perifeer vaatlijden is de relatie tussen de uitkomsten van de behandeling en het niveau van de antistolling onderzocht (Tijlgrén, 1963 en 1965; Müller-Wiefel en Bruhn, 1972; Jouve, 1972; Pierron, 1973; Joly, 1977). Deze onderzoeken zijn in het voorafgaande reeds uitvoerig beschreven. Kort samengevat blijkt behandeling met anticoagulantia een gunstig effect te hebben op het beloop van zowel coronair- als perifeer vaatlijden, wanneer het niveau van de antistollingsbehandeling optimaal is. Doch ook bij minder goed geregelde behandeling worden nog positieve effecten aangetoond. Veel meer dan dat een "goed of adequaat" niveau van de antistollingsbehandeling belangrijk is, valt uit deze gegevens niet af te leiden. Geen uitspraak is mogelijk over een "optimaal" niveau, dat is het niveau met een maximaal therapeutisch effect en een minimale kans op bloeding. In alle beschreven publicaties wordt gestreefd naar een thrombotestwaarde van 10-5% (2,8-4,8 INR) als optimale streefwaarde. Deze streefwaarden zijn door Loeliger voorgesteld als optimale waarden bij de behandeling van het arterieel vaatlijden (Loeliger, 1979; Loeliger, 1983; Loeliger, 1985; Loeliger, 1985). Bij nadere bestudering blijken deze waarden afgeleid van de beschikbare gegevens over de behandeling met anticoagulantia ter preventie van thrombo-embolische complicaties bij mechanische hartkleppen en ter preventie van recidief infarcten. Wanneer gestreefd wordt naar dit geadviseerde niveau van behandeling, wordt een aanzienlijke reductie van het aantal thrombo-embolische complicaties bij hartkleppen bereikt (tot < 1%). Het aantal recidief myocardinfarcten en de totale mortaliteit nemen met respectievelijk 66% en 40% af (Sixty Plus Reinfarction Study Research Group, 1981). Het lijkt mogelijk een verdere reductie van het aantal recidief infarcten te bewerkstelligen door een andere streefwaarde (INR > 5) te kiezen. De frequentie van bloedingen zal dan echter dienovereenkomstig toenemen (Loeliger, 1985). Reden om bij arterieel vaatlijden een INR niveau van 2,8-4,8 als optimaal voor te stellen. In menige publicatie over coronair vaatlijden wordt dit niveau dan als het optimale niveau gedefinieerd, terwijl uit de resultaten niet het belang van dit optimale niveau duidelijk wordt (Meuwissen, 1969; van Dijk, 1971; Sixty Plus Reinfarction Study Research Group, 1981). Slechts in één studie wordt het belang van een goede antistollingsbehandeling aangetoond (Messerli, 1970), waarbij echter alleen de resultaten van kortdurende behandeling direct na het optreden van een myocardinfarct bekeken worden.

Concluderend kan gesteld worden, dat weinig bekend is over "het optimale niveau" van de antistollingsbehandeling, wanneer die behandeling voorgeschreven wordt voor

coronair- of perifeer vaatlijden. Wel zijn de behandelingsresultaten beter, indien het niveau van antistolling overeenkomt met het veronderstelde optimale niveau (2,8-4,8 INR). Indien het wenselijk is dit optimale niveau precies te bepalen, dan lijkt het uitvoeren van een onderzoek, waarbij gestratificeerd wordt voor bepaalde niveau 's van antistolling en vervolgens de uitkomsten in de verschillende strata vergeleken worden, de enige oplossing. Een eerste aanzet tot dergelijk onderzoek vormt de studie naar het effect van lage doses warfarine bij de primaire preventie van ischaemische hartziekten (Meade, 1988).

2.2.3 Bloedingen als complicatie van de behandeling met anticoagulantia.

Het belangrijkste probleem bij de behandeling met anticoagulantia is de verhoogde kans op bloedingen. In het rapport van de werkgroep van de American College of Chest Physicians en het National Heart, Lung and Blood Institute (Levine, 1986) wordt een onderscheid gemaakt tussen ernstige en minder ernstige bloedingen. Als ernstige bloedingen worden intracranieële of retroperitoneale bloedingen geklassificeerd of indien bloedingen leiden tot overlijden, opname in een ziekenhuis of transfusie. Alle andere bloedingen, zoals sommige gastro-intestinale bloedingen, epistaxis, haematurie, ecchymosen en haemoptoë worden als minder ernstig aangemerkt. In een artikel over de risico 's van langdurige behandeling met orale anticoagulantia (Sixty Plus Reinfarction Study Research Group, 1982) wordt primair onderscheid gemaakt tussen intracranieële en extracranieële bloedingen. Dit onderscheid lijkt zinvol op basis van het verschil in mortaliteit en morbiditeit: van de groep patiënten met een intracranieële bloeding overlijdt 75% en vertonen de overlevenden meer of minder uitgesproken neurologische restverschijnselen, terwijl van de groep patiënten met een extracranieële bloeding niemand overlijdt. Vervolgens wordt eenzelfde indeling gemaakt tussen ernstige en minder ernstige bloedingen als door de werkgroep. Doch tenslotte wordt nog een nader onderscheid gemaakt naar symptomatische (= met onderliggende oorzaak) en niet symptomatische bloedingen. Bij de bespreking van de literatuur over bloedingen als complicatie van de behandeling met anticoagulantia zullen de beschreven criteria voor de klassificatie van bloedingen aangehouden worden.

Opmerkelijk weinig wordt in de besproken publicaties geschreven over complicaties in de vorm van bloedingen en de relatie van die complicaties met de antistollingsbehandeling. In de vier publicaties, waarin wel de relatie tussen de resultaten van de behandeling en het niveau van de antistolling wordt vermeld, wordt ook nauwelijks gesproken over bloedingscomplicaties (Tillgren, 1963 en 1965; Müller-Wiefel en Bruhn, 1972; Jouve, 1972 en Pierron, 1973; Joly, 1977). Tillgren (1963 en 1965) vermeldt wel een aantal ernstige bloedingen (2 intracranieële bloedingen, 1 gastro-intestinale- en 1 retroperitoneale bloeding) doch deze worden niet gerelateerd aan de behandelingsduur, zodat een uitspraak over de frequentie van die bloedingscomplicaties onmogelijk wordt. Wel merkt Tillgren op, dat bloedingscomplicaties vooral in perioden met "niet effectieve antistolling" voorkomen zonder deze opmerking nader toe te lichten. Müller-Wiefel en Bruhn (1972) maken in het geheel geen melding van bloedingscomplicaties. Jouve (1972) en Pierron (1973) vermelden 14% bloedingscomplicaties in de met anticoagulantia behandelde groep (33 bloedingen) versus 2% in de controlegroep (3 bloedingen). Zij maken een onderscheid

in ernstige (intracranieële bloedingen) en minder ernstige complicaties (voornamelijk epistaxis en haematurie), waarbij blijkt, dat de frequentie van ernstige bloedingen in de behandelde groep niet hoger is dan in de onbehandelde groep (2 resp. 1 intracranieële bloeding). Omdat geen gegevens over de expositieduur noch over de exacte follow-up duur van de behandelde patiëntengroep bekend zijn, is de frequentie van bloedingscomplicaties niet te berekenen. Joly (1977) tenslotte maakt melding van 13 ernstige bloedingen, waartoe 6 patiënten met symptomatische melena, 6 patiënten met haematurie, waarvan 4 symptomatisch en 1 patiënt met een psoashaematoom gerekend worden. Bij 14 patiënten worden minder ernstige bloedingen geregistreerd (epistaxis, subconjunctivale haematomen, gingiva bloedingen en ecchymosen). Omdat geen getallen over expositie- of follow-up duur bekend zijn, kan ook geen frequentie van bloedingscomplicaties berekend worden. Wel vermeldt Joly als enige de relatie tussen het optreden van een bloeding en het niveau van antistolling: bij 5 patiënten is er sprake van een overdosering, bij twee patiënten overigens in combinatie met een lokale laesie.

Omdat de informatie over bloedingen als complicatie bij het gebruik van antistolling voor perifeer vaatlijden dus pover is, wordt teruggevallen op de literatuur aangaande het gebruik van anticoagulantia bij coronair vaatlijden en het rapport van de werkgroep (Roos, 1965; Loeliger, 1967; Meuwissen, 1969; Fekkes, 1971; Sixty Plus Reinfarction Study Research Group, 1982; Levine, 1986). Roos (1965) berekent een bloedingsfrequentie van eens per 16 behandelingsjaren. Dit getal is berekend aan de hand van de gegevens van alle patiënten, die gedurende de observatieperiode van één jaar door de Thrombosedienst in Den Haag gecontroleerd zijn. Helaas werd geen onderscheid gemaakt tussen ernstige en minder ernstige bloedingen, hoewel uit de tabellen wel af te leiden is, dat ongeveer 20% ernstig van aard is. Intracranieële bloedingen vormen 3% van het totale aantal. In 64% van de bloedingen is een lokale laesie aantoonbaar in het betrokken orgaansysteem. De waarde van de thrombotest blijkt bij 70% van de patiënten met een bloeding in het beoogde therapeutisch gebied te liggen. Meuwissen (1969) vermeldt een bloedingsfrequentie van eens per 13 behandelingsjaren, waarbij geen ernstige bloedingen gezien zijn. Wel moet daarbij aangetekend worden, dat de follow-up duur maar anderhalf jaar bedraagt. Uit de publicatie van Fekkes (1971) zijn geen frequenties van bloedingscomplicaties af te leiden, doch wel blijkt, dat het aantal ernstige bloedingen relatief gering is en dat er geen verschil in frequentie van bloedingen waargenomen wordt tussen lang werkende anticoagulantia (fenprocoumon) en kort werkende anticoagulantia (acenocoumarol).

De cijfers over de frequentie van bloedingen bij het gebruik van anticoagulantia in de publicaties van Loeliger (1967) en de Sixty Plus Reinfarction Study Research Group (1982) maken onderdeel uit van het overzicht, dat opgesteld is door de werkgroep van de American College of Chest Physicians en het National Heart, Lung and Blood Institute (Levine, 1986). Uit de geaccumuleerde gegevens van dit overzicht blijkt, dat het risico op bloedingen aanzienlijk is: het totale aantal bloedingen varieert van 3,8 tot 36,5%. De frequentie van ernstige bloedingen ligt onder de 5% in vier van de studies, waarbij de frequentie van fatale bloedingen varieert van 0,7 tot 2,9%. Levine merkt voorts op, dat door onvoldoende gegevens de jaarlijkse incidentie van bloedingen niet te berekenen is en dat de relatie tussen het optreden van bloedingen en het niveau van antistolling moeilijk is na te gaan door het ontbreken van gegevens over de intensiteit van de antistolling. Dit blijkt een onjuiste interpretatie van de beschikbare informatie,

als men de gegevens van de Sixty Plus Reinfarction Study Research Group nauwgezet bekijkt. Omdat de gegevens van deze studie gezien de opzet representatief zijn voor wat betreft de complicaties van de behandeling met orale anticoagulantia in Nederland, worden de bloedingscomplicaties in deze studie nader besproken. De incidentie van lethaal verlopende, intracranieële bloedingen bedraagt één per 92 behandelingsjaren en moet vergeleken worden met de incidentie van herseninfarcten en bloedingen in de placebogroep van één per 67 behandelingsjaren. De meeste patiënten met een bloeding in de anticoagulantagroep overlijden binnen een tijdsbestek van twee weken, terwijl patiënten in de placebogroep langer overleven zij het met blijvende neurologische schade. Wordt de relatie met de intensiteit van de antistolling nagegaan, dan blijkt de tijd verlopend tussen het begin van de symptomen en het overlijden korter, naarmate het niveau van antistolling lager is. Bij de extracranieële bloedingen bedraagt de incidentie van ernstige bloedingen eens per 25 behandelingsjaren en van kleinere bloedingen eens per 9 behandelingsjaren. Hoewel de meeste (24 van de 28) ernstige bloedingen voorkomen bij een thrombotestwaarde onder de 8%, blijken slechts vier bloedingen op te treden bij een waarde kleiner dan 4,5%. Bij kleinere bloedingen bevinden de meeste thrombotestwaarden zich rond de 6 tot 7%. In 13% van de gevallen bedraagt de thrombotestwaarde meer dan 10%, in 15% kleiner dan 5%. In ongeveer 50% van de bloedingscomplicaties wordt een onderliggende laesie als oorzaak van de bloeding gevonden.

De meest gevreesde complicatie tijdens de behandeling met anticoagulantia lijkt gezien de hoge mortaliteit de intracranieële bloeding. Over het risico op en de behandeling van intracranieële bloedingen zijn twee publicaties verschenen (Wintzen, 1984; Wintzen, 1988). Het risico op het ontwikkelen van intracranieële bloedingen neemt toe met de leeftijd, waarbij hypertensie een predisponerende factor is. Patiënten ouder dan vijftig jaar behandeld met orale anticoagulantia hebben een 10 maal hogere kans op het ontwikkelen van een intracranieële bloeding dan niet met anticoagulantia behandelde individuen van vergelijkbare leeftijd. Een duidelijk verschil wat betreft de toestand bij het begin van de aandoening, de snelheid, waarmee het beeld zich ontwikkelt, de mortaliteit en de morbiditeit na de bloeding is niet aantoonbaar tussen met anticoagulantia behandelde patiënten en onbehandelde patiënten, die een spontane intracranieële bloeding ontwikkelen. Alle patiënten, die in comateuze toestand opgenomen worden, overlijden ongeacht de behandeling. De auteur trekt dan ook de conclusie, dat terugdringen van het antistollingseffect zinloos is. Indien bij niet comateuze patiënten besloten wordt tot behandeling, dan geniet terugdringen van het antistollingseffect met behulp van een combinatie van vitamine K en vier factoren concentraat de voorkeur.

Gezien tegen de achtergrond van deze getallen imponeren termen als "impressive" en "substantial" voor het risico op bloedingscomplicaties in het rapport van de werkgroep (Levine, 1986) toch als overdreven. Redelijker lijkt het de eis te formuleren, dat het positieve effect van de behandeling minstens moet opwegen tegen het negatieve effect van de behandeling, namelijk het risico op ernstige en minder ernstige bloedingen. Bij die afweging is voor het risico op intracranieële bloedingen als belangrijkste complicatie van belang, dat mét de behandeling ook een aantal ischaemische herseninfarcten voorkomen wordt. In de 60+ studie concluderen de auteurs, dat in de groep patiënten behandeld met anticoagulantia minder "neurologische gebeurtenissen",

minder overledenen en minder dagen met neurologische schade voorkomen en patiënten dus profiteren van de behandeling. Bij elke indicatie voor behandeling met orale anticoagulantia zal een dergelijke afweging noodzakelijk zijn, ook bij de behandeling van het perifeer vaatlijden.

2.3 Prognostische factoren

Over de factoren, die een rol spelen bij de pathogenese van het perifeer vaatlijden, is weinig bekend. Op grond van gegevens uit de Framingham studie lijken de risicofactoren voor het ontstaan van perifere vaatafwijkingen te verschillen van de risicofactoren voor coronair vaatlijden of carotis vaatlijden (Kannel, 1976). In slechts één andere studie is het belang van een aantal risicofactoren voor het optreden van claudicatio intermittens geëvalueerd (Hughson, 1978). In deze studie blijkt roken de belangrijkste risicofactor. Ook komen een verhoging van de systolische en diastolische bloeddruk, verhoogde concentraties van triglyceriden, urinezuur en fibrogeen in het serum significant vaker voor bij patiënten met claudicatio intermittens, dan bij een vergelijkbare controle groep. Het cholesterolgehalte blijkt geen belangrijke risicofactor voor het optreden van claudicatio intermittens, in tegenstelling tot de situatie bij ischaemische hartziekten. Gelijktijdige aanwezigheid van meerdere risicofactoren heeft een progressief toenemende kans op het optreden van claudicatio intermittens tot gevolg: bij één factor is deze kans drie maal zo groot, bij drie factoren 22 maal. Op grond van deze studie naar claudicatio intermittens stelt Hughson de prevalentie voor mannen met een leeftijd van 45 tot 69 jaar op ongeveer 2% en op 1% voor vrouwen met dezelfde leeftijd. Slechts de helft van het totale aantal patiënten met claudicatio intermittens heeft dusdanig ernstige klachten, dat daarvoor medische hulp gezocht wordt.

In de hierna beschreven studies worden ook prognostische factoren geëvalueerd, echter niet voor het **optreden** van claudicatio intermittens, maar voor de **progressie** van het vaatlijden bij patiënten, die al claudicatio intermittens hebben. Om een uitspraak te kunnen doen over het belang van bepaalde factoren voor de progressie van het vaatlijden is kennis van het natuurlijk beloop van de aandoening zonder therapeutische interventies noodzakelijk. Behalve de veel geciteerde studie van Bloor (1961) zijn wel meer studies gepubliceerd over het natuurlijk beloop van het perifeer vaatlijden (Juergens, 1960; Mathiesen, 1970; Imparato, 1975; McAllister 1976). In deze publicaties wordt het benigne beloop onderstreept. Tachtig procent van de patiënten vertoont verbetering van klachten of stationaire klachten (alle 4 studies). Twintig procent van de patiënten vertoont progressie van het vaatlijden, resulterend in een jaarlijks percentage amputaties variërend van 1 tot 5% (alle 4 studies en Hughson, 1978). In latere studies wordt de noodzaak voor vasculaire reconstructies ter behandeling van ernstige ischaemie door progressie van het vaatlijden opgegeven als 7 tot 10% per jaar (Mathiesen, 1970; Hughson, 1978), soms gevolgd door amputatie bij falen van de reconstructie (1-2% per jaar; Hughson, 1978). De ernst van de klachten heeft prognostische waarde: slechts 3 procent van de patiënten met alleen claudicatieklachten behoeft op den duur amputatie, terwijl dit percentage in de groep met ulcera en gangreen tot bijna 20 stijgt (Juergens, 1960; Imparato, 1975; McAllister, 1976). De jaarlijkse

progressie van atherosclerotisch vaatlijden zou variëren van 4 tot 8% (Bloor, 1961; McAllister, 1976; Jelnes, 1986), met een hoger percentage in het eerste jaar (7,5-8,3%) dan in de daarop volgende jaren (2,2-3%) (Bloor, 1961; Jelnes, 1986). Er is bij patiënten met claudicatio intermittens ook sprake van oversterfte ten opzichte van een "normale populatie" door voornamelijk cardiale oorzaken (Juergens, 1960; Mathiesen, 1970). De mortaliteit zou in de groep patiënten met voornamelijk aortoiliacale afwijkingen hoger zijn dan in de groep met voornamelijk femorale afwijkingen (Juergens, 1960).

Wordt nu het belang van verschillende risicofactoren nagegaan met deze gegevens over het natuurlijk beloop in gedachten, dan blijkt roken een belangrijke prognostische factor. Het percentage patiënten met een spontane verbetering van claudicatieklachten en van ulcera of gangreen is aanzienlijk groter, indien het roken gestaakt wordt of drastisch verminderd wordt (Mathiesen, 1970; Hughson, 1978). Geen amputaties worden verricht bij de patiënten, die het roken staken, terwijl dit wel het geval is bij de patiënten, die blijven roken. In deze laatste groep bedraagt het percentage amputaties 11% (Juergens, 1960). Er is ook sprake van oversterfte in de groep patiënten met claudicatio intermittens, die blijven roken ten opzichte van de groep patiënten, die het roken staken of verminderen (Hughson, 1978). Van alle reeds tevoren vermelde risicofactoren als obesitas, verhoogde concentraties van cholesterol, triglyceriden, urinezuur en fibrinogeen in het serum en diabetes mellitus kan niet aangetoond worden, dat zij invloed hebben op de progressie van het vaatlijden (Hughson, 1978; Jelnes, 1986). Wel wordt dit aangetoond voor de factor hypertensie (Jelnes, 1986). Of looptraining ook een belangrijke rol speelt, wordt onvoldoende duidelijk gemaakt (Larsen, 1966; Clifford, 1980). De objectieve metingen veranderen in beide onderzoeken niet, de inspanningstolerantie, tot uiting komend in een toegenomen loopafstand bij tredmolen onderzoek, wel. Doch aan dat gegeven kan maar een beperkte waarde worden toegekend, zoals later in dit proefschrift wordt geponeerd.

2.4 Roken

Een uitstekend overzicht van de verschillende effecten van roken en de mogelijke verklaringen voor het belang van roken op de progressie van atherosclerotisch vaatlijden wordt gegeven in een artikel van Couch (1986). Dat roken ook directe haemodynamische gevolgen heeft en leidt tot verandering in bloed hormoonspiegels wordt aannemelijk gemaakt door Lusby (1981). Als directe reactie op het roken treedt een verlies van compliance van vooral de grote vaten op, waarbij deze reactie meer uitgesproken is bij patiënten met atherosclerose. Dit verlies van compliance kan een rol spelen bij het ontstaan van atherosclerotische laesies in de grote vaten. Omdat niet alle proefpersonen een dergelijke reactie op het roken vertonen, postuleert Lusby een individueel verschil in de gevoeligheid voor de effecten van het roken. Dit verschil in gevoeligheid vormt dan mogelijk de verklaring voor het feit, dat niet bij alle rokers claudicatio intermittens optreedt. Slechts in één onderzoek is de prevalentie van claudicatio intermittens en de invloed van roken op deze prevalentie nagegaan (Hughson, 1978). In die studie wordt een hoger relatief risico gevonden voor claudicatio intermittens bij personen, die meer dan 15 sigaretten roken dan bij diegenen, die minder

dan 15 sigaretten of sigaar of pijp roken (9:1 versus 6:1). Volgens Clyne (1982) is dit hoger relatieve risico niet zozeer geassocieerd met de hoeveelheden gerookte sigaretten, als wel met de carboxyhemoglobinespiegels in het bloed.

De betekenis van het roken als prognostische factor voor de progressie van het perifere vaatlijden is in het voorafgaande al aan bod gekomen. Patiënten, die blijven roken, vertonen hogere sterftecijfers (Hughson, 1978), minder spontane verbetering van claudicatie klachten, ulcera en gangreen (Mathiesen, 1970; Hughson, 1978) en ondergaan meer amputaties (Juergens, 1960). Dat roken ook een belangrijke invloed heeft op de lange termijn resultaten na vaatreconstructies is nog niet ter sprake geweest. Een verband tussen de hoeveelheden gerookte sigaretten en de resultaten van vaatchirurgie wordt in slechts één studie gevonden (Myers, 1978). Bij patiënten met een aortofemorale of femoropopliteale vaatreconstructie is de kans op occlusie respectievelijk 3 of 4 keer zo groot, indien zij postoperatief meer dan 5 sigaretten per dag blijven roken in vergelijking met patiënten, die hetzij minder roken of het roken staken. Greenhalgh (1981) constateert eveneens meer occlusies van vaatreconstructies bij die patiënten, die postoperatief blijven roken. Dat de patiënten het roken niet opgeven, is geobjectiveerd door middel van bepalingen van het carboxyhemoglobinegehalte in het bloed. Ook conservatief behandelde patiënten, die het roken staken, vertonen een statistisch significante toename in de maximale loopafstand op een tredmolen en in de ischaemie-index na de inspanningstest blijkens een prospectief uitgevoerd onderzoek (Quick, 1982). Een ernstig bezwaar van dit onderzoek van Quick is, dat geen enkele rekening gehouden is met de meetfouten van het doppleronderzoek en dat de gemeten (significante) verschillen kleiner zijn dan die meetfouten. De vraag is, of de uit het onderzoek getrokken conclusie wel valide is.

Een aantal bezwaren is tegen de vermelde onderzoeken aan te voeren. Het merendeel van de onderzoeken is retrospectief, waardoor de informatie over de rookgewoonten niet voor alle patiënten even volledig is (Mathiesen, 1970; Hughson, 1978; Myers, 1978). De aantallen patiënten in sommige studies zijn klein en wanneer dan nog een verdeling gemaakt wordt naar het voortzetten of staken van het roken, worden de aantallen patiënten in de verschillende groepen nog kleiner. Dit komt de betrouwbaarheid niet ten goede. (Mathiesen, 1970; Hughson, 1978; Quick, 1982). Een derde en waarschijnlijk belangrijkste bezwaar van vrijwel alle vermelde studies is, dat de informatie over de rookgewoonte na het advies om het roken te staken weinig betrouwbaar is. De meest objectieve parameter om informatie te verkrijgen over de rookgewoonte is de bepaling van het carboxyhaemoglobine gehalte (Clyne, 1982; Greenhalgh, 1981). Alle andere methoden om informatie te verkrijgen over de rookgewoonte van de patiënten, zoals het thuis invullen van enquete formulieren (Myers, 1978) leveren waarschijnlijk, gezien de resultaten van het onderzoek van Clyne (1982), onbetrouwbare gegevens op. Omdat geen goed prospectief onderzoek verricht is naar het effect van roken en het stoppen van het roken op de progressie van perifere vaatlijden, wordt het onderzoek naar het effect van roken op het beloop van ischaemische hartziekten als voorbeeld aangehaald.

Een prospectief onderzoek naar de incidentie van ischaemische hartziekten bij een grote groep patiënten schetst een vrij somber beeld (Cook, 1986). Mensen, die roken en mensen, die het roken gestaakt hebben, lopen een respectievelijk driemaal en tweemaal groter risico op het ontwikkelen van ischaemische hartziekten dan mensen, die nooit gerookt hebben. In tegenstelling tot eerdere onderzoeksresultaten lijkt de kans op ischaemische hartziekten na het stoppen met roken slechts langzaam af te nemen en na 20 jaar nog immer hoger dan bij mensen, die nooit gerookt hebben. Het risico op het ontwikkelen van ischaemische hartziekten lijkt gecorreleerd aan het aantal jaren, dat iemand gerookt heeft en niet aan het aantal gerookte sigaretten. Het lijkt niet onaannemelijk, dat de effecten van roken en staken van roken op perifeer vaatlijden gelijk zijn aan het effect van roken op ischaemische hartziekten. Daar de prevalentie van het perifeer vaatlijden echter lager is dan de prevalentie van ischaemische hartziekten, zullen deze effecten van het roken op het beloop van perifeer vaatlijden moeilijker aantoonbaar zijn.

3 Patiënten en methoden

3.1 Opzet onderzoek

Zoals reeds uiteengezet is in hoofdstuk 2, is het doel van het onderzoek geweest het al of niet aantonen van een effect van de langdurige behandeling met orale anticoagulantia op het beloop van perifeer vaatlijden. Er is geen fundamenteel onderzoek gedaan naar de etiologie van de aandoening zelf. Evenmin is geprobeerd met behulp van uitvoerig haematologisch onderzoek een verklaring te vinden voor het mogelijke werkingsmechanisme van de anticoagulantia op het beloop van het atherosclerotisch vaatlijden. Het werkingsmechanisme is dus bij het verrichten van het onderzoek als een soort "black box" beschouwd. Het onderzoek is uitgevoerd in de vorm van twee gelijktijdig lopende studies. Eén van deze twee studies is opgezet als een prospectieve, gerandomiseerde studie, terwijl de andere als dubbel-blinde, prospectieve, gerandomiseerde studie verricht is. De reden voor het uitvoeren van twee gelijktijdig lopende studies naar hetzelfde effect zal in de volgende paragrafen nader worden toegelicht. Om te voorkomen, dat de groepen patiënten in het anticoagulantia onderzoek zich zouden onderscheiden van de andere, **niet** in het anticoagulantia onderzoek opgenomen patiëntengroepen is elke poging nagelaten om van het gangbare onderzoek en van de gebruikelijke behandeling van patiënten met claudicatio intermittens klachten af te wijken. Helaas is het onmogelijk gebleken in het eigen onderzoek de relatie na te gaan tussen het effect en het niveau van de antistolling en die relatie in dit proefschrift te vermelden. De gegevens, benodigd voor het onderzoek naar deze relatie, worden momenteel bewerkt en zullen op een later tijdstip gepubliceerd worden. In de navolgende paragrafen worden eerst de bestudeerde patiëntengroepen beschreven, gevolgd door een uitvoerige vermelding van de exclusiecriteria voor opname in het onderzoek. Daarna worden de randomisatieprocedures in beide studies toegelicht. In de daarop volgende paragrafen worden de studieeindpunten gedefiniëerd. In de paragraaf methoden worden de methodieken beschreven, die zowel voor opname, als bij de follow-up in het onderzoek gebruikt zijn. In de laatste paragrafen wordt aandacht besteed aan de gebruikte statistische technieken en de ethische aspecten van het onderzoek.

3.2 Patiënten.

3.2.1 *Patiëntengroepen.*

Alle patiënten met klachten van claudicatio intermittens tengevolge van oblitererend arterieel vaatlijden van de onderste extremiteiten kwamen voor opname in het onderzoek in aanmerking, met in achtname van de in de volgende paragrafen vermelde exclusiecriteria. Zowel conservatief als operatief behandelde patiënten

werden in de studie opgenomen. Bij opneming in het onderzoek werd met behulp van in de nog volgende paragrafen beschreven randomisatieprocedures bepaald, welke patiënten **wel** en welke patiënten **niet** met orale anticoagulantia werden behandeld.

3.2.1.1 *Conservatief behandelde patiënten*

Bij het besluit patiënten **niet** operatief te behandelen, speelden de volgende factoren een rol:

- de leeftijd van patiënt
- de ernst en progressie van de klachten.
- de ernst van het vaatlijden, vastgesteld bij lichamelijk onderzoek
- de ernst van het vaatlijden, vastgesteld met behulp van dopplersonderzoek
- de ernst van het vaatlijden, vastgesteld met behulp van angiografie
- de operatie-risico 's, zoals diabetes mellitus, angina pectoris en CARA.

Bij patiënten, die op grond van hun klachten of de aanwezigheid van een of meer bijkomende ziekten niet voor operatieve therapie in aanmerking kwamen, werd geen angiografisch onderzoek verricht.

3.2.1.2 *Operatief behandelde patiënten*

Met vaatreconstructieve chirurgie werden die patiënten behandeld, die invaliderende claudicatio intermittens klachten, nachtelijke pijn, rustpijn of tekenen van vitale bedreiging van de extremiteiten hadden. Daarbij kwamen op grond van de in de volgende paragrafen genoemde exclusiecriteria alleen patiënten voor opneming in het onderzoek in aanmerking, die een bifurcatieprothese ontvingen, een desobstructie of een lumbale sympatectomie ondergingen.

3.2.2 *Exclusiecriteria voor opneming in het onderzoek*

3.2.2.1 *Leeftijd patiënten*

Om bij zoveel mogelijk patiënten een zo volledig mogelijke follow-up, waarvan de duur op vijf jaar gesteld was, te bereiken, leek een leeftijdsgrens voor opneming in het onderzoek zinnig. Het besluit tot het invoeren van een leeftijdsgrens werd genomen, toen de eerste studie reeds een jaar liep, zodat voor deze studie geen leeftijdsgrens meer werd vastgesteld. In de tweede, dubbel blinde studie werd een leeftijdsgrens van zeventig jaar gehanteerd. Patiënten ouder dan zeventig jaar werden dus niet meer in deze studie opgenomen.

3.2.2.2 *Gebruik anticoagulantia binnen één jaar voor opneming in het onderzoek.*

Het effect van anticoagulantia op de progressie van oblitererend perifeer vaatlijden was allerminst duidelijk. Ook over een "rebound" fenomeen, optredend na het staken

van de anticoagulantia, bestond geen duidelijkheid. Dit fenomeen zou een verklaring vormen voor de door sommigen beschreven, verhoogde frequentie van thrombotische occlusies van coronair- en perifere vaten kort na het staken van de behandeling. Een verandering in de viscositeit van het bloed zou hierbij een rol spelen. Gedegen bewijs voor deze veronderstelling is echter nooit door middel van prospectief onderzoek geleverd. Gezien deze overwegingen werd om statistische "verontreiniging" van het onderzoek te voorkomen als eis voor opname in de onderhavige studie gesteld, dat een patiënt niet binnen de periode van één jaar voor opname anticoagulantia mocht hebben gebruikt.

3.2.2.3 *Contraindicaties voor het gebruik van orale anticoagulantia*

Een onderscheid werd gemaakt tussen absolute en relatieve contraïndicaties voor het gebruik van orale anticoagulantia.

Absolute contraïndicaties vormden:

- Een recent aangetoond, actief ulcus duodeni
- Gastrointestinale bloedingen, uit al of niet bekende bron
- Een ernstige haemorrhagische diathese
- Een recent aangetoonde, al of niet behandelde sepsis lenta.

Relatieve contraïndicaties vormden:

- De leeftijd, hoger dan zeventig jaar
- Een ernstige hypertensie, al of niet behandeld
- Een ernstige diabetische of hypertensieve retinopathie
- Een recent opgetreden cerebrovasculair accident
- Lever- en nierfunctiestoornissen
- Een anamnese van ulcuslijden.

3.2.2.3.1 *Absolute contraïndicaties.*

Hoewel patiënten met een absolute contraïndicatie voor het gebruik van orale anticoagulantia op het moment van beoordelen niet in het onderzoek werden opgenomen, kon opname wel op een later tijdstip plaatsvinden. Indien de aandoening, die de contraïndicatie voor behandeling vormde, afdoende behandeld was, werd patiënt alsnog in het onderzoek opgenomen. Dit was bijvoorbeeld het geval, als het eerder vastgestelde ulcus duodeni na medicamenteuze behandeling bij een hernieuwde gastroscopie genezen bleek. Of indien een bloedingsbron in de tractus gastrointestinalis behandeld was. Slechts bij een gering aantal patiënten was er dientengevolge sprake van een permanente contraïndicatie.

3.2.2.3.2 *Relatieve contraïndicaties.*

Patiënten ouder dan zeventig jaar werden, zoals beschreven in paragraaf 3.2.2.1, niet in de tweede studie opgenomen. Gepoogd werd bij patiënten met hypertensie eerst de bloeddruk te reguleren, alvorens de behandeling met orale anticoagulantia aan te vangen. Bij patiënten met een diabetes mellitus of ernstige hypertensie werd voor het begin van de behandeling een oogheekundig onderzoek verricht, hetgeen slechts sporadisch een absolute contraïndicatie voor behandeling opleverde. Bij een recent doorgemaakt cerebrovasculair accident werd de neuroloog geconsulteerd met de vraagstelling, of een contraïndicatie voor antistolling bestond. De oorzaak en ernst van lever- en nierfunctiestoornissen werden zo mogelijk voor het begin van de behandeling geëvalueerd. Indien noodzakelijk werd bij patiënten met een anamnese van ulcuslijden tevoren een gastroduodenoscopie verricht. Bij patiënten zonder contraïndicatie werd getracht de thrombotest op een waarde tussen de 5 en 10 procent te brengen. Bij patiënten met een relatieve contraïndicatie werd gestreefd naar een thrombotestwaarde tussen de 10 en 15 procent en werd frequenter gecontroleerd.

Patiënten, die thrombocyten aggregatie remmers gebruikten, werden **niet** in de studie opgenomen. Het effect van het gebruik van orale anticoagulantia op de progressie van het perifere vaatlijden zou bij gelijktijdig gebruik van thrombocyten aggregatie remmers met hun principiële andere werkingsmechanisme op het stollingssysteem niet goed te evalueren zijn. Om deze reden werden alle patiënten, die geneesmiddelen gebruikten met invloed op de thrombocytenfunctie of de stollingscascade, niet in het onderzoek opgenomen.

3.2.2.4 *Exclusiecriteria voor opname in het onderzoek in de operatief behandelde groep*

3.2.2.4.1 *Reconstructie in het femoro-popliteale traject*

Door Tillgren (1963) en Burkhalter (1974) werd gepostuleerd, dat behandeling met orale anticoagulantia progressie van atherosclerotische afwijkingen in het femoropopliteale traject zou voorkomen. In het literatuuroverzicht in hoofdstuk 2 werden beide onderzoeken reeds uitvoerig besproken. Hoewel op beide onderzoeken de nodige kritiek geformuleerd werd, werd toch besloten patiënten met vaatreconstructies in het femoropopliteale of femorocrurale traject niet in het onderzoek op te nemen. Aangezien ook voor deze indicatie het positief effect van de behandeling met orale anticoagulantia niet in deugdelijk onderzoek was aangetoond, werd dit later toch als een ommissie ervaren. De opzet van het onderzoek werd echter niet aangepast. Onderzoek naar het nut van anticoagulantia bij vaatreconstructies in het femoropopliteale traject werd wel verricht door Kretschmer (1986,1987), waardoor toch een completer beeld verkregen werd van de mogelijke indicaties voor behandeling met anticoagulantia.

3.2.2.4.2 Extra-anatomische bypass

Om twee redenen werden patiënten met een extra-anatomische bypass niet in het onderzoek opgenomen. De eerste reden was de korte levensverwachting van de betrokken patiënten: de meest voorkomende indicatie voor het aanleggen van een extra-anatomische bypass was een sterk verhoogd operatierisico door cardiopulmonale afwijkingen. Hierdoor leek het onwaarschijnlijk, dat patiënten gedurende de volle periode van vijf jaar te vervolgen zouden zijn. De tweede reden was het feit, dat op grond van het thrombogene karakter van het gebruikte materiaal én de ongunstige flow verhoudingen de behandeling van patiënten met een dergelijke bypass met orale anticoagulantia of plaatjes aggregatieremmers postoperatief noodzakelijk werd geacht, waardoor zij **niet** voor opneming in het onderzoek in aanmerking kwamen.

3.2.3 Randomisatie

In mei 1975 werd het onderzoek naar het effect van het gebruik van orale anticoagulantia aangevangen. Aanvankelijk werd op grond van het geboortjaar gerandomiseerd tussen behandeling **met** anticoagulantia en behandeling **zonder** anticoagulantia (hierna verder vermeld als studie I). Om een placebo-effect van de behandeling met anticoagulantia uit te sluiten werd een jaar later een tweede onderzoek gestart, waarbij gerandomiseerd werd tussen behandeling met **marcoumar** of behandeling met een **placebo** (hierna verder te noemen studie II). Op grond van praktische en organisatorische overwegingen werden in dit tweede onderzoek alleen patiënten opgenomen, die in Rotterdam woonden. Om zoveel mogelijk informatie over het ziektebeloop bij alle voor het onderzoek in aanmerking komende patiënten te vergaren werd studie I voortgezet, maar werden na het aanvangen van studie II in studie I dus alleen patiënten opgenomen, die buiten Rotterdam woonden.

3.2.3.1 Studie I:

In studie I werden na het eerste jaar uitsluitend patiënten opgenomen, die buiten Rotterdam woonden. Na opneming in de studie werd de behandeling van een patiënt met orale anticoagulantia bepaald door het geboortjaar: patiënten met een *oneven* geboortjaar werden **wel**, patiënten met een *even* geboortjaar werden **niet** met anticoagulantia behandeld. Controle van de antistollingsbehandeling geschiedde door **verschillende** thrombosediensten.

3.2.3.2 Studie II:

In deze dubbel blinde studie werden uitsluitend patiënten opgenomen, die in Rotterdam woonden. Na opneming in de studie werd de behandeling van een patiënt met anticoagulantia of met placebo bepaald door het trekken van een envelop, welke een kaart bevatte, met daarop vermeld de toegekende behandeling. De volgorde van die kaarten en van toegekende behandeling was vastgesteld door de statisticus, gebruik makend van tabellen met "random" getallen (Moser e.a., 1963). Het vaststellen en het

uitvoeren van de toegekende behandeling geschiedde door één thrombosedienst, aanvankelijk de thrombosedienst van het Dijkzigt Ziekenhuis. Afstoting van een aantal taken van deze thrombosedienst had tot gevolg, dat de controle overgedragen werd aan de thrombosedienst van de Stichting Klinisch Chemisch Laboratorium (Glashaven) te Rotterdam. Tengevolge van deze verandering konden meer patiënten in het onderzoek worden opgenomen, daar deze thrombosedienst ook de controle verzorgde in een aantal randgemeenten van Rotterdam. Aangezien de controle van de behandeling met anticoagulantia uitsluitend door de Thrombosedienst verricht werd, bleven de artsen, die het perifere vaatlijden van de patiënten controleerden onkundig van de toegewezen behandeling. Ook diegenen, die de venapuncties verrichtten voor de bepaling van de thrombotesten, waren niet op de hoogte van de toegepaste behandeling. De methodiek van controle en dosering zal in paragraaf 4.2.1 nader uitgelegd worden.

3.2.3.3 *Omvang patiëntengroepen.*

In het onderzoek van Hamming (1965, 1966) werd een statistisch significant verschil gevonden tussen de groep patiënten behandeld met anticoagulantia en de groep behandeld zonder anticoagulantia van ongeveer 25 procent na 15 maanden. Dit verschil werd berekend door een aantal studie-eindpunten samen te voegen, namelijk overlijden, myocardinfarkt en klinische achteruitgang van de perifere circulatie. Werd een achteruitgang in de perifere circulatie als enig eindpunt genomen, dan bedroeg het verschil tussen behandelde en onbehandelde groep in deze studie 12 procent. Bij het bepalen van de noodzakelijke omvang van de patiëntengroepen in het eigen onderzoek werd daarom uitgegaan van dit verschil van 12 procent. Uitgaande van een aan te tonen verschil van 10 tot 15 procent, met een α van 5 procent en een β van 5 procent bleek het benodigde aantal patiënten ongeveer 150 per groep te bedragen. In studie II werd het tevoren vastgestelde aantal van 300 patiënten opgenomen. In studie I werden om logistieke redenen minder, namelijk 250 patiënten opgenomen.

3.2.4 *Definitie van studie-eindpunten.*

Bij de aanvang van het onderzoek werd een aantal studie-eindpunten vastgesteld. Het voorkomen van een dergelijk eindpunt gedurende de follow-up van een patiënt werd aangemerkt als het falen van de medicamenteuze therapie, meestal reden om verandering aan te brengen in de behandeling. Voor de beoordeling van het eindresultaat van de studie werden de gegevens van een patiënt, die voortijdig een dergelijk eindpunt bereikte, uiteraard wel in de analyse betrokken en verwerkt in de resultaten van de **oorspronkelijk** toegekende behandeling (intention to treat analysis). De volgende gebeurtenissen werden als studie-eindpunten aangemerkt:

3.2.4.1 *Overlijden.*

Zoveel mogelijk werd getracht de oorzaak van overlijden na te gaan, om te bezien of er verband bestond met het atherosclerotisch vaatlijden. Pas indien ook objectieve

informatie voorhanden was omtrent de doodsoorzaak, vond rubricering plaats. Indien slechts een vermoeden bestond over de oorzaak van overlijden, dan werd deze onbekend geacht. De volgende doodsoorzaken werden onderscheiden:

Aan het atherosclerotisch vaatlijden gerelateerde doodsoorzaken, zoals:

- een myocardinfarkt, geobjectiveerd door middel van ECG veranderingen en/of hartzymveranderingen in het serum.
- een cerebrovasculair accident, zo mogelijk geobjectiveerd met behulp van CT-scan onderzoek.

Niet met het atherosclerotisch vaatlijden verband houdende doodsoorzaken:

- bijvoorbeeld overlijden tengevolge van al of niet gemetastaseerde carcinomen.

Doodsoorzaken, verband houdende met de toegepaste anticoagulantia therapie:

- bijvoorbeeld een lethaal verlopende intra- of extracraniële bloeding bij een met anticoagulantia behandelde patiënt.

Onbekende doodsoorzaken:

- bijvoorbeeld acuut overlijden van een patiënt.

3.2.4.2 *Progressie vaatlijden.*

Aangenomen werd, dat er sprake was van progressie van atherosclerotisch vaatlijden bij het optreden van een toename van:

Cardiovasculaire afwijkingen, tot uiting komend in:

- instabiele angina pectoris, waarvoor medicamenteuze behandeling in de vorm van anticoagulantia geïndiceerd werd geacht of operatieve behandeling plaatsvond met peri- en postoperatieve behandeling met anticoagulantia of plaatjesaggregatieremmers.
- een myocardinfarkt, geobjectiveerd door middel van ECG veranderingen en/of hartzymveranderingen in het serum.

Cerebrovasculaire afwijkingen, tot uiting komend in:

- Transient Ischemic Attacks (T.I.A.'s). Bij het stellen van de diagnose TIA werd behandeling met anticoagulantia of aggregatieremmers noodzakelijk geacht, hetgeen dan reden was om de voorafgaande behandeling niet voort te zetten.
- een cerebro-vasculair accident (C.V.A.), zo mogelijk geobjectiveerd met behulp van CT-scan onderzoek.

Perifere vasculaire afwijkingen, tot uiting komend in:

-een achteruitgang in de perifere circulatie, waarvoor vasculaire chirurgie of amputatie noodzakelijk werd geacht op grond van een combinatie van de bevindingen bij lichamelijk onderzoek, dopplersonderzoek en angiografisch onderzoek.

3.2.4.3 *Indikatie/contraindikatie voor antistolling tijdens de follow-up.*

Het gedurende de follow-up optreden van een dwingende indicatie of contraindikatie voor behandeling met anticoagulantia werd eveneens als studie-eindpunt aangemerkt, omdat dit een reden vormde om verandering aan te brengen in de oorspronkelijk toegekende behandeling.

Enige harde indicaties voor behandeling met anticoagulantia werden in het voorafgaande reeds vermeld. Uitgebreid met nog een aantal andere indicaties, waren in totaal de volgende indicaties reden de toegepaste behandeling te wijzigen:

- angina pectoris, al dan niet operatief behandeld
- myocardinfarkt
- TIA's
- diepe veneuze thrombose
- longembolieën

Voordat overgegaan werd tot behandeling van één van deze aandoeningen, werd zoveel mogelijk getracht via daartoe geëigend onderzoek bovenstaande diagnoses te objectiveren. Indien gereede twijfel aan de diagnose bestond, werd niet tot verandering van de toegepaste behandeling overgegaan.

Contraindikaties werden reeds bij de exclusiecriteria (3.2.2.3.) vermeld. Ook hier zij vermeld, dat pas tot staken van de behandeling met anticoagulantia werd overgegaan, indien ten eerste de diagnose nader geobjectiveerd was en ten tweede met redelijke zekerheid gesteld kon worden, dat niet op korte termijn met behulp van medicamenteuze behandeling verbetering in de situatie te brengen zou zijn. Indien de behandeling met anticoagulantia kortdurend onderbroken diende te worden bijvoorbeeld in verband met een gastrointestinale bloeding bij een ulcus duodeni en de behandeling hervat werd na geslaagde behandeling van het ulcus met H₂ receptor blokkers, dan werd dit niet als eindpunt aangemerkt. Een langdurige onderbreking van de behandeling, langer dan een half jaar, werd wel als studie-eindpunt gezien.

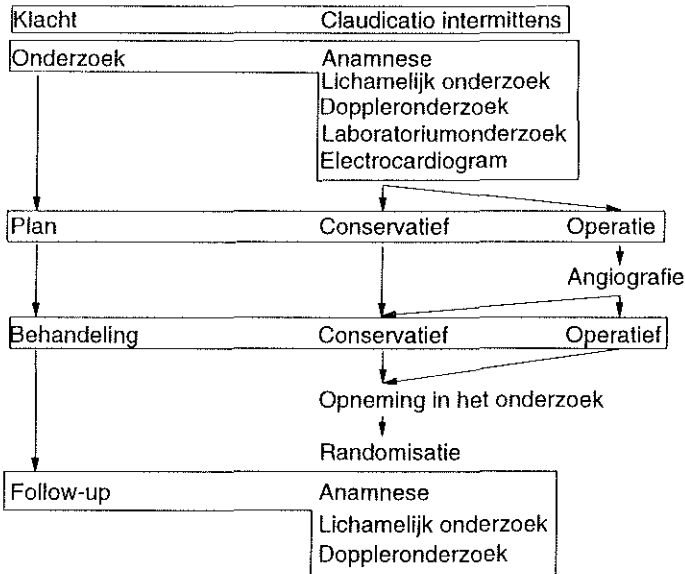
3.3 **Methoden**

3.3.1 *Onderzoeksschema*

Bij iedere patiënt met claudicatio intermittens klachten werd een aantal onderzoeken verricht, waarna een plan ter behandeling van het vaatlijden opgesteld werd. Indien tot operatieve behandeling besloten werd, dan werd nog aanvullend onderzoek verricht. Conservatief behandelde patiënten werden onmiddellijk in studie

I of studie II opgenomen en verder poliklinisch vervolgd. Bij operatief behandelde patiënten vond opneming in het onderzoek enige weken na de operatie plaats, waarna de patiënten eveneens verder poliklinisch vervolgd werden.

Schematisch samengevat:



Figuur 3.1: Onderzoeksschema.

Follow-up onderzoek vond halfjaarlijks plaats gedurende de eerste drie jaar van de studie, daarna jaarlijks tot een follow-up duur van 5 jaar.

3.3.2 **Onderzoek verricht voor opneming in de studie**

3.3.2.1 *Anamnese*

Patiënten met claudicatio intermittens werd gevraagd naar de aard en de lokalisatie van de klachten. Geïnfomeerd werd, hoe lang de klachten bestonden en of de klachten tijdens de opgegeven periode ook in ernst waren toegenomen. Door het vragen naar de beperking van de loopafstand, het voorkomen van nachtelijke- en/of rustpijn en de aanwezigheid van trofische stoornissen werd een indruk verkregen over de ernst van de klachten. Een aantal karakteristieken van deze anamnese werd voor verdere gegevensverwerking geregistreerd op een daartoe speciaal ontworpen formulier (bladzijde 1, appendix 1). Naast deze specifieke anamnese werd nog een algemene anamnese opgenomen, waarbij aandacht besteed werd vooral aan andere manifestaties van atherosclerotisch vaatlijden als myocardinfarcten en cerebrovasculaire accidenten.

Risicofactoren als begeleidende diabetes mellitus en rookgewoonten werden speciaal nagevraagd. Ook deze gegevens werden op het registratieformulier vermeld (bladzijde 1, appendix 1).

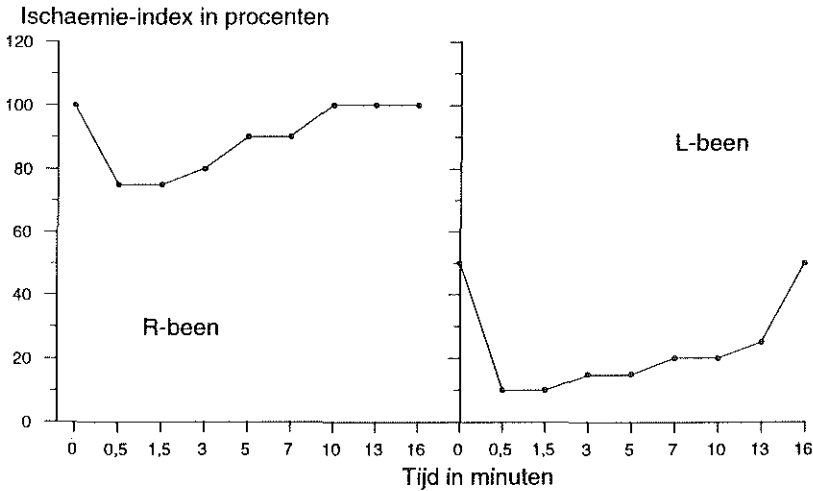
3.3.2.2 *Lichamelijk onderzoek.*

Een algemeen lichamelijk onderzoek werd verricht. Bij het onderzoek van de vasculaire toestand werd het voorkomen van pulsaties en souffles nagegaan van de arteria carotis, de arteria brachialis, radialis en ulnaris en vervolgens van de aorta, arteria femoralis, poplitea, tibialis posterior en tenslotte de arteria dorsalis pedis. De aanwezigheid van trofische stoornissen in de vorm van ulcera werd eveneens vastgelegd. Geen poging werd ondernomen om bij aanwezige pulsaties een gradering aan te brengen in de kracht, waarmee de diverse vaten pulseerden (= zogenaamde pulsatie score). De verkregen gegevens werden eveneens op een registratieformulier vermeld (bladzijde 2 en 4 ,appendix 1).

3.3.2.3 *Doppleronderzoek.*

Objectivering van de claudicatio intermittens klachten vond plaats door middel van het Dopplerinspanningsonderzoek (= Strandness test). Bij literatuuronderzoek bleek weinig uniformiteit te bestaan in de wijze, waarop de test uitgevoerd werd: verschillende bandsnelheden van de tredmolen werden vermeld met variërende hellingshoeken. Verkozen werd om de inspanningstest als volgt te laten afleggen:

Na een rustperiode van een half uur in liggende houding werden de systolische bloeddrukwaarden aan beide armen en enkels bepaald met behulp van een Dopplerapparaat. De systolische bloeddruk aan beide armen werden gemeten over de arteria brachialis, waarbij een standaard bloeddrukmanchet om de bovenarm was aangebracht. De systolische bloeddruk aan de enkel werd bij voorkeur over de arteria tibialis posterior bepaald met een standaard bloeddrukmanchet aangelegd om het onderbeen vlak boven de enkel. Indien geen signaal waargenomen werd over de arteria tibialis posterior dan werd de arteria dorsalis pedis gebruikt voor de meting. De hoogste aan een arm gemeten bloeddruk werd vervolgens als referentie gebruikt om de **Ischaemie index** te bepalen. Deze **Ischaemie index** werd verkregen door de bloeddruk gemeten aan de enkel te delen door de bloeddruk gemeten aan de arm (**Ischaemie index** = Enkeldruk/Armdruk). Na het meten van deze rustwaarde werd de patiënt verzocht maximaal 5 minuten (duur van de proef) te lopen op de band van een tredmolen met een constante snelheid van 4 kilometer per uur zonder helling. De test werd gestaakt, indien de patiënt zich genoodzaakt zag het lopen te onderbreken door optredende klachten. De looptijd en lokalisatie van de ischaemische klachten werden genoteerd, evenals eventueel bijkomende klachten als dyspnoe en angina pectoris. Na het beëindigen van de inspanningsproef werd op bepaalde tijdstippen weer de systolische bloeddruk aan arm en beide enkels gemeten. Metingen werden verricht na een halve, anderhalve, drie, vijf, zeven, tien, dertien en zestien minuten na het lopen. Op deze wijze werd, na berekening van de Ischaemie index op de diverse tijdstippen een curve geconstrueerd, waarvan een voorbeeld gegeven wordt.



Loopduur: 2 min. 30 sec.
 Klachten: Pijn linker kuit, dyspnoe.
 Tensie: 150/85 mm Hg.

Figuur 3.2: Voorbeeld dopplerinspanningstest.

De gegevens, verkregen met behulp van de Dopplerinspanningstest, werden in een bestand van een computersysteem opgeslagen. Om een reductie te bereiken van het aantal gegevens werden niet alle meetwaarden van de test in dit bestand opgenomen. Een drietal meetpunten werd gekozen om de geconstrueerde curve te karakteriseren:

- 1° : de ischaemie index in rust
- 2° : de ischaemie index gemeten onmiddellijk na het lopen.
- 3° : de hersteltijd: de tijd, die verliep tot de index weer teruggekeerd was tot de rustwaarde.

Een meetpunt werd als significant veranderd beoordeeld, indien die verandering 15 procent of meer bedroeg (paragraaf 5.6). Een curve werd dan pas als beter of slechter geklassificeerd, indien twee of meer van de beschreven meetpunten significant verbeterd of verslechterd waren. Deze aanvullende eis werd geformuleerd om de kans op verkeerde interpretatie door willekeurige veranderingen te verminderen. De drie meetpunten van elk doppleronderzoek in de follow-up werden vergeleken met de overeenkomstige meetpunten van het onderzoek, afgelegd bij de aanvang van de studie. Bij conservatief behandelde patiënten was dit het eerste onderzoek, verricht ter objectivering van de claudicatielichtheden. Bij operatief behandelde patiënten was dit de test, die zes weken na de operatie afgelegd werd ter evaluatie van het resultaat van de

operatieve behandeling. Tijdens de follow-up werden de achtereenvolgend afgelegde inspanningsonderzoeken behalve met het oorspronkelijke onderzoek ook nog vergeleken met het direkt voorafgaande inspanningsonderzoek.

Over de betekenis van de gekozen meetpunten, de waarde van het bepalen van de op de tredmolen afgelegde loopafstand en over de reproduceerbaarheid van deze gegevens was voor de aanvang van de studie vrijwel niets bekend. De reproduceerbaarheid en de normale waarden van de test werden in een apart onderzoek voor de start van de studie voor het eigen vaatlaboratorium bepaald. De resultaten van dit neven-onderzoek en de waarde van de diverse vastgelegde meetgegevens worden nog nader vermeld bij de bespreking van de resultaten van de studie (Hoofdstuk 5, paragraaf 5.6).

3.3.2.4 *Aanvullend onderzoek*

Bij het stellen van de diagnose claudicatio intermittens werd nader onderzoek naar eventuele risicofactoren verricht. Omdat progressie van coronair vaatlijden als studie-eindpunt aangemerkt werd (paragraaf 3.2.4.2), werd bij alle patiënten een electrocardiogram vervaardigd om een indruk te krijgen over al bestaande ECG-afwijkingen.

3.3.2.4.1 *Laboratorium-onderzoek*

Een polycythaemie en een thrombocythaemie kunnen een versnelde ontwikkeling van atherosclerose tot gevolg hebben. Daarom werden als eerste screening het hemoglobinegehalte en het thrombocytengetal gecontroleerd. Als bovengrens van normaal werd in ons ziekenhuis aangenomen een Hb van 10,5 mmol/l en een thrombocytengetal van $320 \times 10^9/l$. Werden verhoogde waarden gevonden, dan werd nader haematologisch onderzoek verricht en werd eventueel behandeling ingesteld.

Atherosclerotische afwijkingen in de nierarterieën kunnen leiden tot een verlies in nierfunctie, reden om een dergelijk verlies via serumbepalingen van het kreatinine- en ureumgehalte als afgeleide van de nierfunctie op het spoor te komen.

Tevens werden de serumlipiden bepaald, om bij afwijkende waarden via nader onderzoek, therapie te kunnen instellen.

3.3.2.4.2 *Electrocardiogram*

Bij alle patiënten werd een ECG vervaardigd, waarvan de volgende karakteristieken werden vastgelegd:

- Ritmestoornissen of geleidingsstoornissen.
- Tekenen van ischaemie.
- Tekenen van een recent of oud infarkt.

3.3.2.5 Angiografie

Indien een patiënt in aanmerking kwam voor operatieve behandeling van het perifere vaatlijden op grond van anamnese en verder onderzoek, dan werd eerst angiografisch onderzoek verricht. Bij de aanvang van de studie werden translumbale aortografieën vervaardigd met behulp van een naald volgens van Dongen. Na een tweetal jaren werd deze methode geleidelijk vervangen door een techniek, waarbij een polyethyleen catheter translumbaal werd ingebracht. Aanvankelijk werden de foto's alleen in één vlak (voorachterwaarts) vervaardigd, doch later ook in meerdere richtingen (linksvoorschuin, rechtsvoorschuin) om stenosen in het aortoiliacaal traject beter te kunnen opsporen. Na enige tijd werd intra-arterieële drukmeting toegevoegd: In aorta en beide arteriae femorales werd gelijktijdig druk gemeten, in rust en na provocatie met papaverine. Deze drukmeting werd gebruikt om het haemodynamisch belang van afwijkingen in het aortoiliacaal traject vast te stellen. De laatste jaren werden de angiografieën vrijwel uitsluitend via de Seldingermethode verricht, waarbij eveneens drukmetingen werden uitgevoerd. Tijdens deze periode werden alleen opnamen in één vlak vervaardigd (voorachterwaarts). In het kader van het onderzoek werden de angiografieën alleen visueel beoordeeld, zonder dat daar een meetinstrument aan te pas kwam. Een indeling naar de ernst van de afwijkingen werd gemaakt, waarbij een vrij grof klassificatie-systeem gehanteerd werd. In het gebruikte klassificatie-systeem betekende klasse

- 1 : Geen afwijkingen
- 2 : Wandstandige afwijkingen
- 3 : Een matig ernstige stenose (<50%)
- 4 : Een ernstige stenose (>50%, <100%)
- 5 : Een totale afsluiting
- 6 : Niet te beoordelen

De aorta, de iliacale vaten en alle been vaten werden beoordeeld (blz. 3, registratieformulier, appendix I). Door het bij de klasse behorende getal (behoudens klasse 6 = 0 punten) te waarden als puntenaantal, werd een score verkregen, die een indicatie vormde voor de ernst van de afwijkingen: hoe hoger de score, hoe ernstiger de angiografische afwijkingen in een bepaald traject. Op het gebruik van dit scoresysteem, waarbij van verscheidene andere indelingen zoals de klassificatie volgens Morton werd afgezien, wordt nader ingegaan bij de bespreking van de resultaten (Hoofdstuk 5, paragraaf 5.3).

3.3.3 Operatie

Alleen patiënten, die een centrale vaatreconstructieve ingreep of een lumbale sympathectomie ondergingen, kwamen voor opname in het onderzoek in aanmerking. In het kort zullen de operaties, verricht voor opname in de studie, in het navolgende besproken worden. Het gebruik van anticoagulantia tijdens en na de operatie wordt aansluitend in een aparte paragraaf vermeld.

3.3.3.1 *Bifurcatieprothese.*

Via een mediane laparotomie werden aorta en iliacaal vaten transperitoneaal vrijgelegd. De wijze van anastomosereren proximaal was afhankelijk van de ernst van de atherosclerotische afwijkingen in de aorta. Bij een redelijke kwaliteit van de aortawand werd gekozen voor een end-to-side anastomose. De plaats van de distale anastomose werd meestal vooraf gekozen op grond van de aortografie. Wanneer de iliacaal vaten te slecht bleken voor een anastomose, werd de anastomose op de arteria femoralis aangebracht. Daarbij werd dan gekozen voor de techniek om gelijktijdig een profundoplastiek te bewerkstelligen door de tomie in de arteria femoralis communis te verlengen in de richting van de arteria femoralis profunda. De wijze van anastomosereren was op dit niveau altijd end-to-side.

3.3.3.2 *Desobstructie*

Desobstructie werd veelal bij jongere patiënten overwogen, zeker indien de afwijkingen in een beperkt traject voorkwamen. Het vermijden van prothese materiaal was bij deze groep patiënten een belangrijke reden tot het uitvoeren van een desobstructie.

Ook bij de desobstructie van het aortoiliacaal traject werden aorta en iliacaal vaten transperitoneaal via mediane laparotomie benaderd. Bij desobstructie van de distale aorta en beide arteriae iliacaes communes, werd de tomie ter rechter zijde in de aorta gelegd en vervolgens uitgebreid over de rechter arteria iliaca communis. Desobstructie van de linker arteria iliaca communis vond plaats via een aparte tomie. Na desobstructie werden de tomieën zonder verwijdingsplastiek gesloten.

3.3.3.3 *Lumbale sympatectomie.*

Bij het begin van de studie werd de indicatie tot het verrichten van een lumbale sympatectomie ruim gesteld, later werd deze alleen uitgevoerd ter bestrijding van pijnklachten bij nachtelijke- en/of rustpijn bij ernstige circulatiestoornissen of dreigend gangreen, zonder mogelijkheden tot vaatreconstructieve chirurgie. Vooral patiënten met ernstige, zeer perifeer in de crurale vaten voorkomende afwijkingen, werden bij boven beschreven klachten met een lumbale sympatectomie behandeld.

Via een lumbotomie werd naast de wervelkolom de grensstreng geïdentificeerd en vrijgelegd. Een minimum lengte van vijf centimeter truncus met tenminste twee ganglia werd uitgenomen, waarna pathologisch anatomisch onderzoek verricht werd om de aanwezigheid van sympaticusvezels te bevestigen. Een enkele maal werd een centrale vaatreconstructie gecombineerd met een sympatectomie. De sympaticus werd dan transperitoneaal benaderd en verwijderd.

3.3.3.4 *Antistolling tijdens en na operatie.*

Direkt voor het moment van afklemmen van de vaten bij het inbrengen van een bifurcatieprothese of het uitvoeren van een desobstructie werd systemisch

gehepariniseerd met 5.000 E heparine. Na het voltooien van de operatie werd nog circulerend heparine geneutraliseerd met aangepaste hoeveelheden protaminechloride. Indien postoperatief geen tekenen van een nabloeding werden waargenomen, dan werd ongeveer zes uur na de operatie gestart met de intraveneuze toediening van heparine via een perfusorpomp in een dosering van 12.000 E per 24 uur. Zodra postoperatief voedselpassage mogelijk was, werd begonnen met de behandeling met marcoumar. Bij het bereiken van een adequaat niveau van antistolling ($TT < 15\%$), werd de intraveneuze toediening van heparine gestaakt. Deze antistollingsbehandeling werd vervolgens gedurende de opname tot ontslag voortgezet. De behandeling, die **na ontslag** moest worden ingesteld, werd door middel van randomisatie toegekend. Patiënten, die een lumbale sympatectomie ondergingen, ontvingen perioperatief alleen profylaxe ter preventie van diepe veneuze thrombose in de vorm van subcutaan toegediende Na-heparine in een dosering van 5.000 E 2dd. Postoperatief werden deze patiënten alleen behandeld met orale anticoagulantia, indien zij daar op grond van de randomisatie voor in aanmerking kwamen. De randomisatieprocedure en de praktische uitwerking worden nader beschreven direct voorafgaande aan de presentatie van de basisgegevens en de resultaten van beide studies (Studie I: Hoofdstuk 4.1, Studie II: Hoofdstuk 4.2).

3.3.4 Poliklinische controle

Follow-up onderzoek vond halfjaarlijks plaats gedurende de eerste drie jaar, daarna jaarlijks tot een follow-up duur van 5 jaar. Bij dit follow-up onderzoek werd de anamnese wederom afgenomen, waarna lichamelijk onderzoek verricht werd. Een Dopplerinspanningstest werd herhaald. De bij elke controle verkregen gegevens werden op registratieformulieren vermeld (registratieformulieren 7 en 8, Appendix I).

3.3.5 Statistische bewerking

3.3.5.1 Opslag gegevens

De geregistreerde gegevens werden ingevoerd en opgeslagen in een data-base systeem. (Datatrieve, versie 2).

3.3.5.2 Berekening gegevens en gebruikte statistische methoden.

Bewerking en statistische analyse vond plaats met behulp van het Statistical Package for the Social Sciences (S.P.S.S.). Verschillende statistische onderzoeksmethoden uit dit pakket programma's werden gebruikt, afhankelijk van de aard van de gegevens en de vraagstelling. Bij het weergeven van de resultaten zullen de gebruikte statistische toetsen steeds bij de uitkomsten vermeld worden. Bij de analyse van de gegevens werd veelvuldig gebruik gemaakt van overlevingsstatistiek, waarbij de verschillen tussen de behandelingsgroepen werden berekend met behulp van de log-ranktoets. Berekening van relatieve risicofactoren vond plaats via het Cox

proportional hazards model. Bij deze berekeningen werd gebruik gemaakt van door de stanicus zelf ontwikkelde computerprogrammatuur (W.J. Hop, afdeling Biostatistica, Erasmus Universiteit Rotterdam).

3.3.6 *Ethische aspecten.*

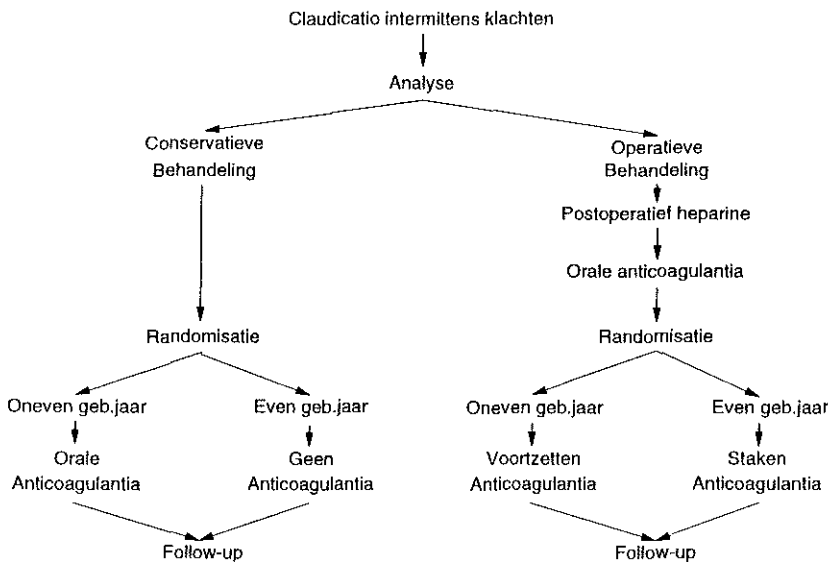
Bij de besprekingen over het protocol en de praktische uitvoering van het onderzoek werd uitvoerig aandacht besteed aan de ethische aspecten van de studie, niet alleen binnen de eigen afdeling, doch ook bij het overleg met de Thrombosedienst en met de afdeling Biostatistica. Na goedkeuring van het onderzoek en het studieprotocol kon daadwerkelijk met de studie begonnen worden. Doch pas na goedkeuring door de wetenschappelijke raad van het S.K.O.T (Stichting Klinisch Onderzoek Thrombose , later T.H.O.N., Thrombose en Haemostase Onderzoek Nederland) werd de beschikking verkregen over placebotabletten, waardoor studie II mogelijk werd. Omstreeks die tijd (medio 1975) waren er geen duidelijke richtlijnen voor de uitvoering van patiëntgebonden onderzoek noch regels voor de schriftelijke toestemming van een patiënt voor participatie aan dergelijk onderzoek. Tijdens de looptijd van de studie trad echter een aanzienlijke verandering op in de opvattingen over de ethische aspecten van klinisch onderzoek. Daarom werd herhaald overwogen de opzet van het onderzoek aan te passen aan de veranderde inzichten. Na uitvoerig overleg werd van aanpassing afgezien op grond van het argument, dat bijstelling zou leiden tot een wezenlijk verschil in samenstelling van onderzochte patiëntengroepen, waardoor de uitkomsten van het onderzoek aan waarde zouden inboeten. Omdat op dat moment al meer dan de helft van het benodigde aantal patiënten in het onderzoek was opgenomen, werd verkozen de oorspronkelijke opzet te handhaven. Verandering leek ethisch niet te verantwoorden ten opzichte van die patiënten, die tot dan toe aan het onderzoek hadden deelgenomen en waarvan het belang van die participatie door verandering in de studieopzet verloren zou gaan.

4.1 Resultaten Studie I

4.1.1 Algemeen.

In totaal zijn 247 patiënten in studie I opgenomen. In de volgende paragrafen worden eerst de behandeling met anticoagulantia en de praktische uitvoering van die behandeling besproken, vervolgens worden de gegevens van de patiënten beschreven bij opneming in de studie, waarna tenslotte de follow-up gegevens met de uitkomsten van statistisch onderzoek worden besproken.

4.1.1.1 Praktische uitvoering.



Figuur 4.1.1: Randomisatie schema studie I

De randomisatieprocedure bij opneming in de studie is reeds beschreven in paragraaf 3.2.3.1. De procedure is nog eens in een schema (figuur 4.1.1) weergegeven. Patiënten met een **oneven** geboortjaar worden **wel** met anticoagulantia, patiënten met een **even** geboortjaar **niet** met anticoagulantia behandeld. Behandeling vindt plaats met acenocoumarol (Sintrom^R) of fenprocoumon (Marcoumar^R), afhankelijk van de voorkeur van de controlerende thrombosedienst of huisarts.

4.1.1.2 *Conservatief behandelde patiënten.*

Na het besluit een patiënt met claudicatie klachten niet operatief te behandelen, vindt opname in het onderzoek plaats met inachtneming van alle exclusiecriteria. Dient een patiënt met anticoagulantia behandeld te worden, dan wordt de huisarts verzocht deze behandeling te beginnen. Afhankelijk van de plaatselijke situatie wordt de behandeling gecontroleerd door de huisarts of de plaatselijke thrombosedienst. Onafhankelijk van de ingestelde behandeling vindt regelmatig poliklinische controle plaats volgens het reeds eerder beschreven schema (zie 3.3.1.). Zowel conservatief als operatief behandelde patiënten krijgen voorts als algemeen advies het roken te staken, een aantal malen per dag te gaan wandelen en zorg te dragen voor gewichtsvermindering in geval van overgewicht.

4.1.1.3 *Operatief behandelde patiënten.*

Postoperatief wordt profylactisch intraveneus heparine toegediend in een dosering van 12.000 E per 24 uur met behulp van een infusiepomp. Zodra mogelijk, wordt behandeling met marcoumar aangevangen. Bij het bereiken van een adequaat niveau van antistolling (TT < 15%), wordt de intraveneuze toediening van heparine gestaakt. De antistollingsbehandeling wordt gedurende het verdere verloop van de opname voortgezet tot ontslag. Bij ontslag wordt de behandeling bij patiënten met een **even** geboortejaar gestaakt, bij patiënten met een **oneven** geboortejaar voortgezet. Controle van de dosering vindt daarna plaats door huisarts of thrombosedienst.

Patiënten, die een lumbale sympatectomie ondergaan, krijgen perioperatief thromboseprofylaxe in de vorm van subcutaan toegediende Na-heparine in een dosering van 2dd 5.000E. Bij patiënten, die op grond van hun geboortejaar **geen** behandeling zullen ontvangen, wordt deze profylaxe tot ontslag voortgezet. Bij patiënten, die op grond van hun geboortejaar **wel** met anticoagulantia moeten worden behandeld, wordt de behandeling met orale anticoagulantia direct postoperatief gestart en na ontslag voortgezet. Tot een adequaat niveau van orale antistolling bereikt is (TT < 15%), wordt ook in deze groep de veneuze thrombose profylaxe met subcutane Na-heparine voortgezet.

4.1.2 Basisgegevens bij aanvang studie.

4.1.2.1 Algemene gegevens.

Manlijke en vrouwlijke patiënten zijn over beide behandelingsgroepen verdeeld, zoals in tabel 4.1.1 vermeld :

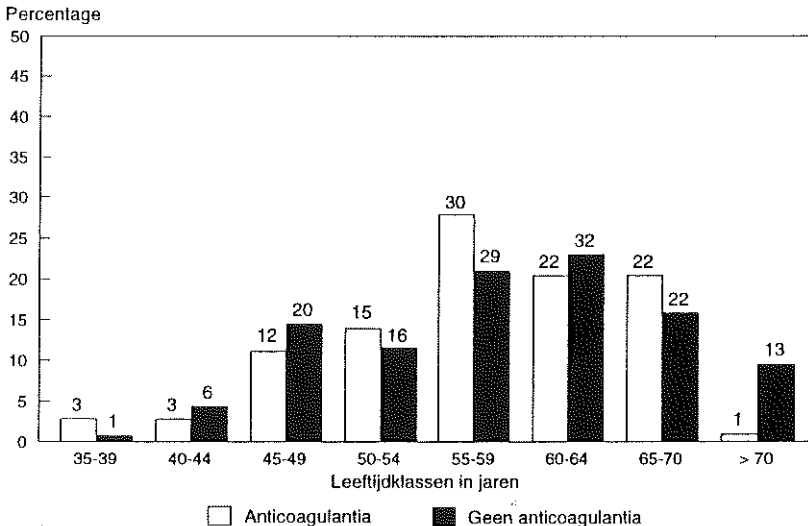
Tabel 4.1.1. Verhouding mannen-vrouwen. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
Mannen	93	38	114	46
Vrouwen	15	6	25	10
Totaal	108	44	139	56

Er is geen statistisch significant verschil tussen beide groepen aantoonbaar (X^2 -toets, $p=0,48$).

Leeftijd.

In figuur 4.1.2 wordt een indeling naar leeftijd in klassen voor beide behandelingsgroepen weergegeven.



Figuur 4.1.2: Leeftijdsindeling in klassen. Boven de kolommen staan de absolute aantallen patiënten vermeld.

Ondanks de enigszins asymmetrische verdeling bij de hogere leeftijdsklassen, is er geen statistisch significant verschil tussen beide behandelingsgroepen aantoonbaar (X^2 -toets, $p=0,22$).

4.1.2.2 Anamnese.

Symptomen van claudicatio intermittens zijn gelokaliseerd in één of beide benen. Een indeling naar lokalisatie wordt in tabel 4.1.2 gegeven. Een verschil tussen beide behandelingsgroepen wat betreft lokalisatie is niet aantoonbaar.

Tabel 4.1.2. Lokalisatie claudicatieklachten. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Lokalisatie	Anticoagulantia				
	Wel		Geen		
	n	%	n	%	
Rechterbeen	24	10	39	16	
Linkerbeen	44	18	45	18	
Beide benen	40	16	55	22	
Totaal	108	44	139	56	

Ernst klachten.

Afhankelijk van de ernst van de klachten zijn de patiënten ingedeeld in de verschillende stadia van Fontaine. Deze indeling is als volgt:

- Stadium I : patiënten met afwijkingen, doch zonder klachten.
- Stadium II : patiënten met claudicatio intermittens klachten.
- Stadium III: patiënten met claudicatio klachten en nachtelijke pijn.
- Stadium IV : patiënten met rustpijn en/of gangreen.

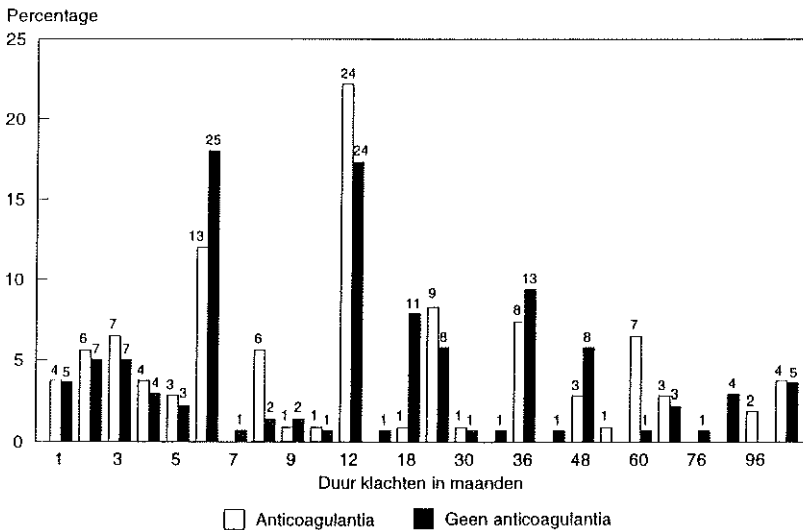
Tabel 4.1.3. Stadiumindeling bij aanvang van de studie. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Stadiumindeling	Anticoagulantia				
	Wel		Geen		
	n	%	n	%	
Stadium II	93	38	123	50	
Stadium III	12	5	12	5	
Stadium IV	3	1	4	1	
Totaal	108	44	139	56	

Asymptomatische patiënten (stadium I) worden niet in de studie opgenomen. De tabel (tabel 4.1.3) geeft de stadiumindeling voor beide behandelingsgroepen bij aanvang van de studie. Er is geen significant verschil tussen beide groepen in stadiumindeling (X^2 -toets, $p=0,4$).

Duur klachten

De duur van de claudicatio intermittens klachten voor de aanvang van de behandeling vertoont een grote spreiding van 1 maand tot 10 jaar. In de frequentieverdeling van de klachtenduur valt een aantal pieken op: bij een klachtenduur van 6 maanden, 12 maanden, 24 maanden en 36 maanden. In de groep patiënten, die anticoagulantia gebruiken, geven de meeste patiënten een klachtenduur op van 12 maanden, terwijl de gemiddelde klachtenduur 22 maanden is. In de groep patiënten, die geen anticoagulantia gebruiken, zijn deze cijfers respectievelijk 6 en 22 maanden. In figuur 4.1.3 is de duur van de klachten voor beide behandelingsgroepen grafisch weergegeven. Een statistisch significant verschil in klachtenduur is niet aan te tonen (X^2 -toets, $p=0,33$).



Figuur 4.1.3: De duur van de claudicatio intermittens klachten voor aanvang van de behandeling. Boven de kolommen staan de absolute aantallen patiënten vermeld.

Progressie van klachten.

Anamnestic geeft 66,4% van de patiënten bij de aanvang van de studie te kennen, dat de klachten progressief zijn, terwijl 33,6% aangeeft, dat de klachten stabiel zijn (tabel 4.1.4).

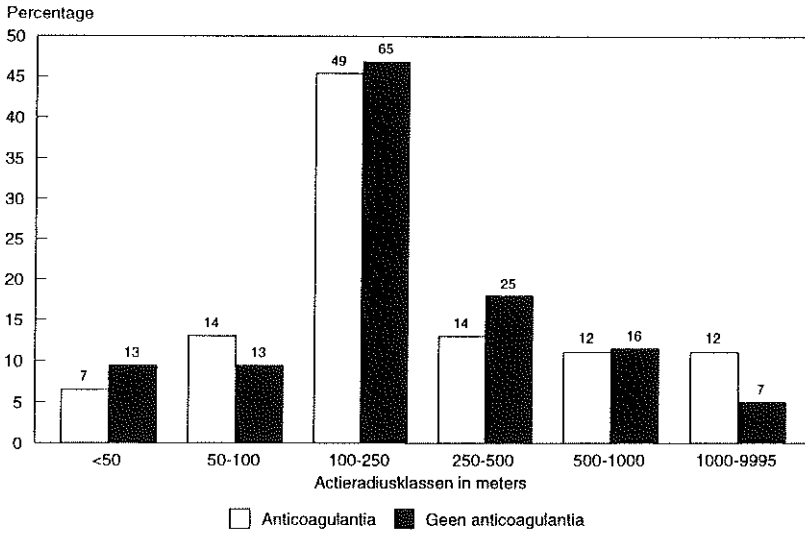
Tabel 4.1.4 *Progressie van klachten. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

Progressie	Wel		Geen	
	n	%	n	%
Ja	68	28	96	39
Nee	40	16	43	17
Totaal	108	44	139	56

Met een p-waarde van 0,7 (X^2 -toets) is er geen sprake van een statistisch significant verschil tussen beide groepen. Overigens houdt het feit, dat de klachten progressief zijn, niet automatisch in, dat operatieve behandeling ingesteld wordt. In de groep, behandeld met anticoagulantia, worden 59 patiënten (24%) geopereerd, in de zonder anticoagulantia behandelde groep bedraagt dit aantal 65 (26%).

Loopafstand.

De door patiënten opgegeven loopafstand wisselt sterk. Het totale bereik van afstanden, van onbeperkt tot 0 meter, is onderverdeeld in een aantal discrete klassen met een telkens toenemende beperking van de actieradius. De grenswaarden van deze klassen zijn arbitrair gekozen. Een indeling in actieradiusklassen van de door patiënten opgegeven loopafstanden wordt weergegeven in een staafdiagram (figuur 4.1.4). Er is geen verschil tussen beide groepen patiënten (X^2 -toets, $p=0,4$). Het grootste aantal patiënten wordt ingedeeld in de klasse 100-250 meter.



Figuur 4.1.4: Een indeling in actieradiusklassen van de door patiënten opgegeven loopafstanden voor aanvang van de behandeling. Boven de kolommen staan de absolute aantallen patiënten vermeld.

Bijkomende ziekten.

Naar andere cardiovasculaire aandoeningen is expliciet gevraagd, evenals naar niet gerelateerde bijkomende ziekten. Van de aldus verkregen gegevens is het volgende overzicht samengesteld (tabel 4.1.5):

Tabel 4.1.5. Bijkomende ziekten. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Bijkomende ziekten.	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
Myocardinfarct	12	5	7	3
Angina pectoris	12	5	19	8
Ritmestoornissen	2	1	3	1
Transient Ischaemic Attack	4	2	3	1
Cerebrovasculair accident	2	1	1	0,5
Nierfunctiestoornissen	6	2	3	1
Diabetes mellitus	7	3	11	4
CARA	15	6	18	7
Ulcuslijden	16	7	27	11
Potentiestoornissen	26	11	36	15

Gezien het belang van ulcuslijden als relatieve contraïndicatie voor het gebruik van orale anticoagulantia is opvallend, dat een redelijk aantal patiënten in beide behandelingsgroepen, hetzij in het verleden een operatie heeft ondergaan voor ulcuslijden, hetzij medicamenteus behandeld is voor een peptisch ulcus. Er bestaat tussen beide groepen patiënten geen statistisch significant verschil in samenstelling (X^2 -toets, $p>0,1$). Gezien het belang, dat aan het voorkomen van diabetes mellitus als risicofactor bij de behandeling van het perifere vaatlijden in de literatuur toegekend wordt, wordt deze bijkomende aandoening in de volgende paragraaf apart besproken.

Diabetes mellitus.

De wijze, waarop de diabetes mellitus behandeld wordt, is een graadmeter voor de ernst van de diabetes en daarom van belang voor de progressie van het vaatlijden. Door een onderscheid te maken tussen behandeling met alleen diëet, behandeling met diëet en orale antidiabetica en behandeling met diëet en insuline, wordt het volgende overzicht verkregen:

Tabel 4.1.6. *Diabetes mellitus. (n : aantal patiënten).*

Diabetes mellitus	Anticoagulantia	
	Wel n	Geen n
Totaal aantal	7	11
Geen behandeling	-	1
Alleen diëet	3	2
Orale antidiabetica Wel diëet	4	3
Insuline Wel diëet	-	5

In de met anticoagulantia behandelde groep komen geen patiënten voor, die insuline gebruiken, dit in tegenstelling tot de niet behandelde groep. Een statistisch significant verschil levert dit niet op (X^2 -toets, $p>0,1$).

Vasodilatantia en antihypertensiva.

Bij de aanvang van de studie is ook expliciet naar het gebruik geïnformeerd van vasodilatantia en antihypertensiva, voorgeschreven voor de claudicatie klachten of voor hypertensie (tabel 4.1.7). Tussen beide groepen bestaat geen statistisch significant verschil in het gebruik van vasodilatantia en van antihypertensiva (X^2 -toets, $p>0,1$).

Tabel 4.1.7. Medicatie bij aanvang studie. (n : aantallen, % : percentages van het totale aantal patiënten).

Medicatie	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
Vaatverwijders	26	10	22	9
Antihypertensiva	16	7	27	11

De vaatverwijdende medicatie wordt bij opnemng in het onderzoek gestaakt. Aan huisartsen of behandelend specialisten wordt geadviseerd geen beta-blokkers te gebruiken voor de behandeling van hypertensie. Gebruikt een patiënt al beta-blokkers dan wordt verandering van medicatie voorgesteld om verergering van claudicatieklasten of het optreden van een Raynaud-fenomeen te voorkomen.

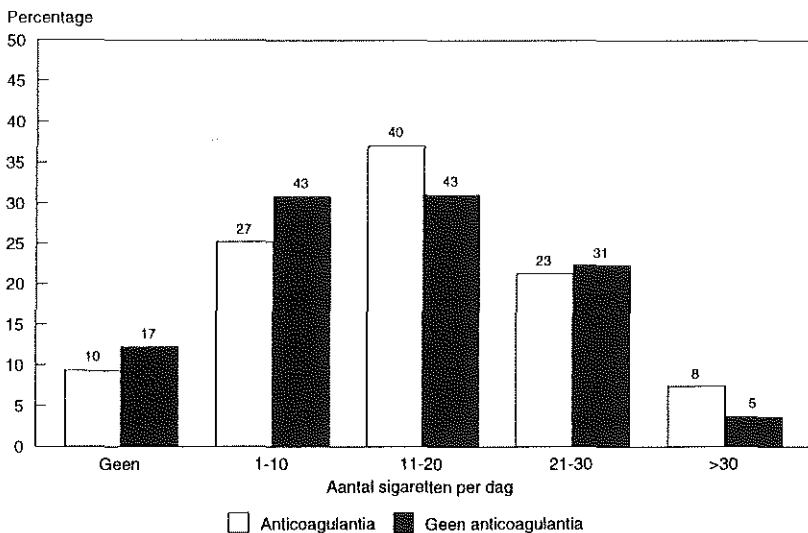
Roken.

Gezien het belang van roken als prognostische factor, is uitvoerig naar de rookgewoonten gevraagd. Dit levert het volgende overzicht op (tabel 4.1.8):

Tabel 4.1.8 Rookgewoonten bij opnemng in de studie. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in beide groepen).

Roken	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
Geen	4	2	9	4
Pijp	2	1	3	1
Sigaren	10	4	11	4
Sigaretten	98	40	122	49
Totaal	114	47	145	58

Opvallend is het geringe aantal patiënten, dat in het geheel niet rookt. Dat in beide behandelingsgroepen samen het totale percentage boven de 100 komt, wordt veroorzaakt door het feit, dat patiënten naast sigaretten ook pijp of sigaren roken. Gezien de geringe aantallen patiënten, die pijp of sigaren roken, is verder onderzoek naar de relatie tussen de ernst of progressie van het vaatlijden en deze vorm van roken niet mogelijk. Dit is wel het geval voor patiënten, die sigaretten roken. In het volgende staafdiagram worden de patiënten gegroepeerd naar de aantallen sigaretten, die zij per dag roken (figuur 4.1.5). Boven de staven staan de aantallen patiënten vermeld. Een statistisch significant verschil tussen beide behandelingsgroepen is niet aantoonbaar (X^2 -toets, $p > 0,5$).



Figuur 4.1.5: Een indeling in aantallen sigaretten, die door patiënten gerookt worden bij aanvang van de studie. Boven de kolommen staan de absolute aantallen patiënten vermeld.

4.1.2.3 Lichamelijk onderzoek.

Bloeddruk.

De bloeddruk wordt na een rustperiode van een half uur voor het verrichten van het Doppleronderzoek gemeten. De volgende vormen van hypertensie worden dan onderscheiden (tabel 4.1.9):

Tabel 4.1.9 Bloeddruk. S : Systolische bloeddruk in mm Hg. D : Diastolische bloeddruk in mm Hg. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Bloeddruk	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
Normaal: S <180, D <100	94	38	115	47
S >180, D <100	4	2	8	3
S <180, D >100	8	3	11	4
S >180, D >100	2	1	5	2

Na herhaalde metingen wordt in de met anticoagulantia behandelde groep bij 13% van de patiënten een hypertensie vastgesteld, in de niet behandelde groep bij 17%. Daarbij zijn voor de systolische bloeddruk 180 mmHg en voor de diastolische bloeddruk 100 mmHg als grenswaarden gehanteerd. Hoewel alle vormen van hypertensie frequenter voorkomen in de onbehandelde groep, blijkt er van een statistisch significant verschil tussen de met anticoagulantia behandelde groep en de onbehandelde groep geen sprake (X^2 -toets, $p=0,7$). Aangezien hypertensie een relatieve contraïndicatie voor het gebruik van anticoagulantia vormt (paragraaf 3.2.2.3.), is bij alle patiënten nagegaan, of zij ook antihypertensiva gebruiken (tabel 4.1.10):

Tabel 4.1.10 Bloeddruk bij patiënten, behandeld met antihypertensiva.
S : Systolische bloeddruk in mm Hg. D : Diastolische bloeddruk in mm Hg. (n: aantallen. Achter deze aantallen in de volgende kolom het aantal patiënten uit de overeenkomstige rubrieken in tabel 4.1.9).

Bloeddruk en antihypertensiva	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	n	n	n
Normaal, S <180, D <100	9	94	19	115
S >180, D <100	2	4	2	8
S <180, D >100	4	8	2	11
S >180, D >100	1	2	4	5

Opvallend is, dat in de met anticoagulantia behandelde groep ongeveer de helft van de patiënten met een verhoogde bloeddruk geen antihypertensiva gebruikt, terwijl dit in de zonder anticoagulantia behandelde groep zelfs in meer dan de helft van het aantal patiënten met een verhoogde bloeddruk het geval is. Bij onbehandelde of matig behandelde hypertensie is er naar gestreefd in overleg met huisarts of specialist antihypertensieve behandeling aan te vangen respectievelijk aan te passen.

Pulsaties.

Zoals beschreven in paragraaf 3.3.2.2 wordt de aanwezigheid van pulsaties in de perifere vaten nagegaan. Tussen beide behandelingsgroepen bestaat noch preoperatief, noch postoperatief een significant verschil in voorkomen van perifere pulsaties (X^2 -toets, $p>0,1$). De perifere pulsaties van alle patiënten, inclusief de geopereerde patiënten, worden vermeld bij de follow-up gegevens als pulsaties op tijdstip 0 en hier niet apart beschreven. Bij patiënten, die geopereerd zijn, wordt de postoperatieve toestand vermeld, aangezien deze toestand de uitgangssituatie van het onderzoek vormt, waarmee de gegevens uit de follow-up vergeleken dienen te worden. De preoperatieve situatie is als aparte tabel bijgevoegd (Addendum: tabel A4.1.1).

Trofische stoornissen.

In de groep patiënten behandeld met anticoagulantia komen zeven patiënten met trofische stoornissen voor (3% van het totale aantal patiënten). In de onbehandelde groep hebben hetzelfde aantal patiënten trofische stoornissen (eveneens 3%). Er is dan ook geen statistisch significant verschil tussen beide groepen aantoonbaar (X^2 -toets, $p=0,8$). De situatie bij opname in de studie zal verder bij de gegevens van de follow-up als de toestand op tijdstip 0 vermeld worden.

4.1.2.4 *Doppleronderzoek.*

De patiënten zijn reeds ingedeeld in de stadia volgens Fontaine op grond van anamnestiche gegevens (paragraaf 4.1.2.2). Deze indeling wordt gecombineerd met de gegevens van het eerste dopplerinspanningsonderzoek, om te onderzoeken of een duidelijke relatie tussen beide aantoonbaar is. In de volgende tabellen worden de resultaten van het doppleronderzoek telkens voor het rechter en het linker been afzonderlijk weergegeven. In een later hoofdstuk bij de bespreking van de resultaten wordt op deze wijze van presentatie nader ingegaan (Hoofdstuk 5). In de eerste tabel wordt de relatie tussen stadiumindeling en de loopafstand, afgelegd bij het doppleronderzoek, weergegeven (tabel 4.1.11):

Tabel 4.1.11 Stadiumindeling en de loopafstand, afgelegd bij het doppleronderzoek bij afwijkende ischaemieindices aan het rechter en linker been. Per stadium worden de gemiddelde afstand (\bar{x}) en de standaard-deviatie (s.d.) in meters vermeld met de aantallen patiënten (n).

Stadium	Dopplerafstand <i>rechter</i> been						Dopplerafstand <i>linker</i> been					
	Anticoagulantia			Anticoagulantia			Anticoagulantia			Anticoagulantia		
	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n
Stadium II	240,1	111,2	72	245,6	108,8	100	236,8	11,7	74	239,9	110,7	97
Stadium III	211,0	133,2	11	215,3	114,9	10	200,8	131,8	12	227,6	113,6	11
Stadium IV	156,0	0	1	333,0	0	4	129,5	37,5	2	333,0	0	2

Bovenstaande gemiddelde loopafstanden zijn alleen bepaald bij afwijkende dopplerindices ($\leq 95\%$) aan het rechter en linker been. De dopplerindices zijn dus afwijkend bij 197 patiënten, bij 49 patiënten normaal. Uit bovenstaande tabel valt op te maken, dat de gemiddelde loopafstand bij patiënten in de stadia III en IV afneemt. Door het geringe aantal patiënten in de stadia III en IV is de spreiding van de waarden per stadium dermate groot, dat nader uitwerken van de relatie tussen de stadiumindeling en de loopafstand weinig zinvol is.

In de volgende tabellen worden de gemiddelde ischaemie index in rust, de gemiddelde ischaemie index na inspanning en de gemiddelde hersteltijd bij het dopplersonderzoek gecombineerd met de stadiumindeling.

Tabel 4.1.12 Stadiumindeling en de ischaemie-index in rust, gemeten aan het **rechter** en **linker** been. Per stadium worden het gemiddelde percentage (\bar{x}) en de standaard-deviatie (s.d.) in procenten vermeld, met de aantallen patiënten (n).

Stadium	Ischaemie-index in rust rechter been						Ischaemie-index in rust linker been					
	Anticoagulantia			Anticoagulantia			Anticoagulantia			Anticoagulantia		
	Wel		n	Geen		n	Wel		n	Geen		n
\bar{x}	s.d	\bar{x}		s.d	\bar{x}		s.d	\bar{x}		s.d		
Stadium II	71,0	21,0	72	74,4	18,6	100	77,8	87,2	74	70,1	18,3	99
Stadium III	61,4	25,0	11	77,5	26,8	10	61,3	24,1	12	59,5	30,1	11
Stadium IV	40,0	0	1	80,0	22,7	4	75,0	7,1	2	70,0	21,2	2

Tabel 4.1.13 Stadiumindeling en de ischaemie-index, gemeten aan het **rechter** en **linker** been na inspanning. Per stadium worden het gemiddelde percentage (\bar{x}) en de standaard-deviatie (s.d.) in procenten vermeld, met de aantallen patiënten (n).

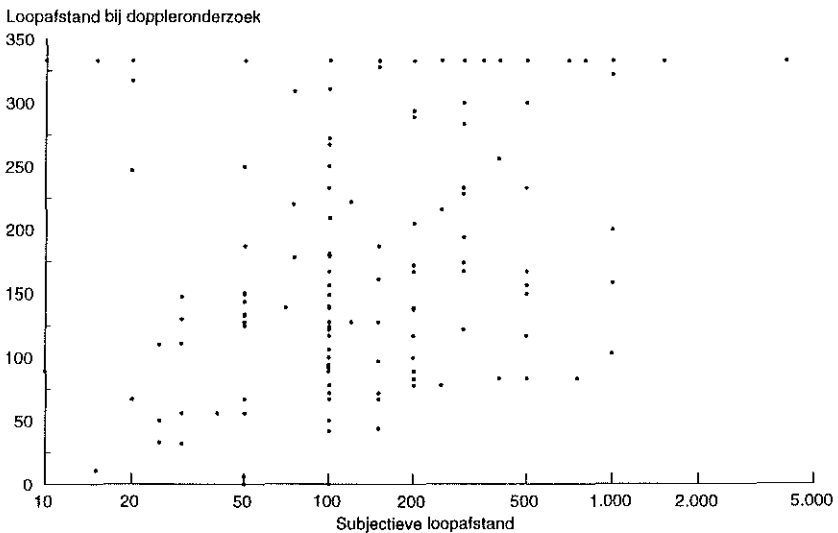
Stadium	Ischaemie-index na inspanning rechter been						Ischaemie-index na inspanning linker been					
	Anticoagulantia			Anticoagulantia			Anticoagulantia			Anticoagulantia		
	Wel		n	Geen		n	Wel		n	Geen		n
\bar{x}	s.d	\bar{x}		s.d	\bar{x}		s.d	\bar{x}		s.d		
Stadium II	48,1	28,3	72	52,8	25,3	100	46,2	29,5	74	48,0	25,9	99
Stadium III	42,3	36,4	11	61,0	31,9	10	40,0	31,9	12	40,9	31,0	11
Stadium IV	0	0	1	57,5	22,2	4	47,5	24,7	2	55,0	42,4	2

Uit bovenstaande tabellen en volgende tabel blijkt, dat noch de gemiddelde ischaemie index in rust, noch de gemiddelde ischaemie index na inspanning, noch de gemiddelde hersteltijd enige samenhang vertonen met de stadiumindeling volgens Fontaine. Ook dit is waarschijnlijk te wijten aan het geringe aantal patiënten in de stadia III en IV, resulterend in een gemiddelde met een grote standaarddeviatie. Overigens is tussen de met anticoagulantia behandelde groep en de onbehandelde groep geen statistisch significant verschil in de verschillende gegevens van het eerste dopplersonderzoek aantoonbaar ($p > 0,1$).

Tabel 4.1.14 Stadiumindeling en de hersteltijd na inspanning, gemeten aan het **rechter** en **linker** been. Per stadium worden de gemiddelde tijd (\bar{x}) en de standaard-deviatie (s.d.) in minuten vermeld, met de aantallen patiënten (n).

Stadium	Hersteltijd na inspanning rechter been						Hersteltijd na inspanning linker been					
	Anticoagulantia			Anticoagulantia			Anticoagulantia			Anticoagulantia		
	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n
Stadium II	10,2	10,1	72	11,6	10,9	100	10,2	9,7	74	10,3	9,9	99
Stadium III	8,9	8,6	11	9,2	9,6	10	11,5	12,2	12	10,7	10,9	11
Stadium IV	30,0	0	1	16,1	16,0	4	17,5	17,7	2	6,7	8,8	2

Als de loopafstand, die door een patiënt opgegeven wordt, wordt vergeleken met de loopafstand, die dezelfde patiënt bij het doppleronderzoek aflegt, dan wordt de in de grafiek weergegeven relatie gevonden (figuur 4.1.6). In deze grafiek vallen de verticale lijnen op bij 50, 100, 200 en 300 meter. Patiënten zijn kennelijk geneigd te schatten in honderdtallen, daarbij het eigen prestatievermogen over- dan wel onderschattend.



Figuur 4.1.6: Grafische weergave van het verband tussen de door patiënt opgegeven loopafstand en de loopafstand, afgelegd bij het doppleronderzoek (in meters).

4.1.2.5 Aanvullend onderzoek.

Laboratoriumonderzoek.

Haemoglobinegehalte.

Het haemoglobine gehalte is bij 95% van de patiënten bepaald. Zoals eerder vermeld volgt bij een te hoog haemoglobine gehalte nader onderzoek en wordt zo nodig behandeling ingesteld. Als de bovengrens van normaal is een gehalte van 10,5 mmol/l aangehouden, zowel voor mannen als vrouwen. Aan de hand van deze grenswaarde zijn de haemoglobinegehalten van de patiënten als normaal of verhoogd beoordeeld. Ook indien er sprake is van een laag haemoglobine, wordt dit als normaal aangemerkt, omdat alleen een verhoogd haemoglobine een risicofactor vertegenwoordigt bij atherosclerotisch vaatlijden. In tabel 4.1.15 wordt de indeling weergegeven:

Tabel 4.1.15. Haemoglobinegehalten. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Haemoglobinegehalte	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
Normaal	94	38	128	52
Verhoogd	8	3	5	2
Niet bepaald	6	2	6	2

Thrombocytenaantal.

Als bovengrens van normaal is een getal van 350×10^9 thrombocyten/mm³ beschouwd. Een indeling in een normaal aantal thrombocyten of in een verhoogd aantal thrombocyten wordt gegeven in tabel 4.1.16.

Tabel 4.1.16. Thrombocytenaantal. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Thrombocytenaantal	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
Normaal	32	12	61	25
Verhoogd	-	-	1	1
Niet bepaald	76	31	77	31

Nierfunctie.

Als afgeleide van de nierfunctie zijn het kreatininegehalte en het ureumgehalte in het serum bepaald. Als bovengrens van normaal zijn aangehouden een kreatininegehalte van 110 $\mu\text{mol/l}$ en een ureumgehalte van 6,0 mmol/l . Aan de hand van de bepalingen is een indeling gemaakt in een normale nierfunctie of een afwijkende nierfunctie. De verkregen indeling wordt weergegeven in tabel 4.1.17.

Tabel 4.1.17. Nierfunctie. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Nierfunctie	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
Normaal	94	38	125	51
Afwijkend	8	3	9	4
Niet bepaald	6	2	5	2

Serumlipiden.

Blijken de bepalingen van sommige serumlipidgehalten te hoge waarden op te leveren, dan worden de bepalingen van deze gehalten herhaald, echter dan in nuchtere toestand. Indien dan nog verhoogde waarden worden gevonden, volgt nader onderzoek en wordt zo mogelijk behandeling ingesteld bij serumwaarden voor cholesterol van > 8,0 mmol/l , voor fosfolipiden van > 3,7 mmol/l en voor triglyceriden van > 1,6 mmol/l . Ook nu weer is een indeling gemaakt in normaal en afwijkend, waarbij een overschrijding van de grenswaarde van één of meer van de serumlipidgehalten de klassificatie afwijkend tot gevolg heeft. Deze indeling levert de volgende tabel op:

Tabel 4.1.18. Serumlipidgehalten. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Serumlipidgehalten	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
Normaal	33	13	39	16
Afwijkend	40	16	52	21
Niet bepaald	35	14	48	19

Een statistisch significant verschil tussen de met anticoagulantia behandelde groep en de onbehandelde groep wordt bij de bepalingen van het haemoglobinegehalte, het trombocytenaantal, de nierfunctie en het serumlipidgehalte niet aangetoond (X^2 toets, p-waarden respectievelijk 0,3, 1,0, 0,9 en 0,9). Voorts blijkt uit de verschillende tabellen, dat bij een aanzienlijk aantal patiënten diverse bepalingen niet zijn verricht. Wanneer hierbij het feit gevoegd wordt, dat slechts bij een gering aantal patiënten afwijkende waarden bij de diverse bepalingen gevonden worden, kan alleen geconcludeerd worden, dat verder onderzoek naar de invloed van deze factoren op het beloop van het atherosclerotisch vaatlijden niet zinvol is.

E.C.G.

Bij 14 procent van de patiënten is geen electrocardiogram vervaardigd. Het betreft uitsluitend conservatief behandelde patiënten. Indien een E.C.G. vervaardigd is, dan is dit E.C.G. beoordeeld op het voorkomen van ritmestoornissen, tekenen van ischaemie of tekenen van een oud infarct. Daarbij wordt het volgende overzicht verkregen (tabel 4.1.19):

Tabel 4.1.19. E.C.G. karakteristieken. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

E.C.G. afwijkingen.	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
Ritmestoornissen	8	3	2	1
Ischaemie	6	2	4	1
Tekenen oud infarct	15	6	7	3
Intraventriculaire-geleidingsstoornissen	1	1	3	1
Totaal afwijkend	30	12	16	6

Een statistisch significant groter aantal ECG afwijkingen in de met anticoagulantia behandelde groep (X^2 -toets, $p < 0,005$) wordt gevonden, gevolg van een significant verschil in voorkomen van ritmestoornissen (X^2 -toets, $p = 0,02$) en een significant verschil in tekenen van een oud infarct (X^2 -toets, $p = 0,02$). Een verklaring voor dit verschil is er niet. Een dergelijk verschil kan een rol spelen bij het voorkomen van sommige studie-eindpunten, als angina pectoris of een myocardinfarct. Een mogelijk verband tussen dit verschil en de vermeldde studie-eindpunten is onderzocht en wordt beschreven bij de bespreking van studie-eindpunten later in dit hoofdstuk.

4.1.2.6 Angiografie.

Bij 193 patiënten wordt angiografisch onderzoek verricht, bij 90 patiënten in de met anticoagulantia behandelde groep en bij 103 patiënten in de onbehandelde groep

(respectievelijk 36,4% en 41,7% van het totale aantal patiënten). Beoordeling van de angiografieën geschiedt met behulp van het in paragraaf 3.2.5. beschreven classificatie-systeem van elkaar uitsluitende klassen.

In dit gebruikte classificatie-systeem betekent klasse

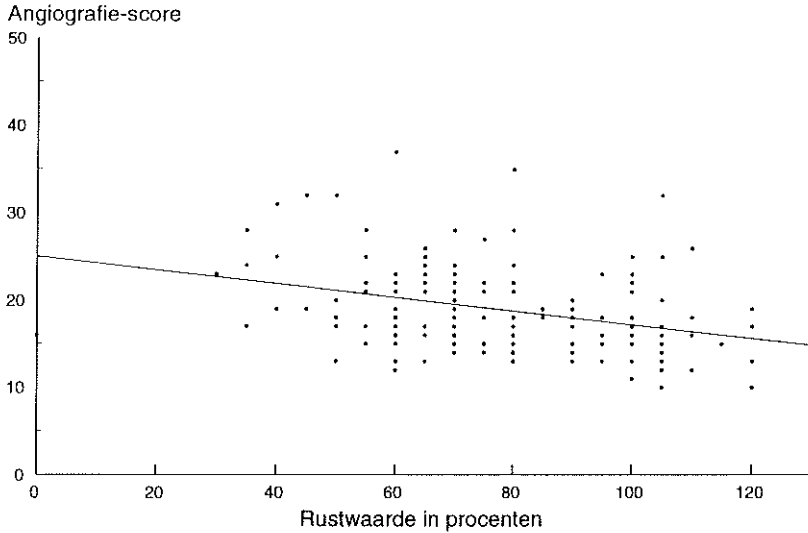
- 1 : Geen afwijkingen
- 2 : Wandstandige afwijkingen
- 3 : Een matig ernstige stenose (<50%)
- 4 : Een ernstige stenose (>50%, <100%)
- 5 : Een totale afsluiting
- 6 : Niet te beoordelen

De aorta en alle been vaten zijn volgens dit classificatiesysteem beoordeeld (blz. 3, registratieformulier, appendix I). Deze beoordeling resulteert in frequentietabellen van voorkomende afwijkingen in aorta en alle been vaten, waarvan hier alleen als voorbeeld de tabel van laesies in de aorta gegeven wordt (tabel 4.1.20). De andere tabellen worden gevoegd bij het addendum (tabellen A4.1.2.-A4.1.11.).

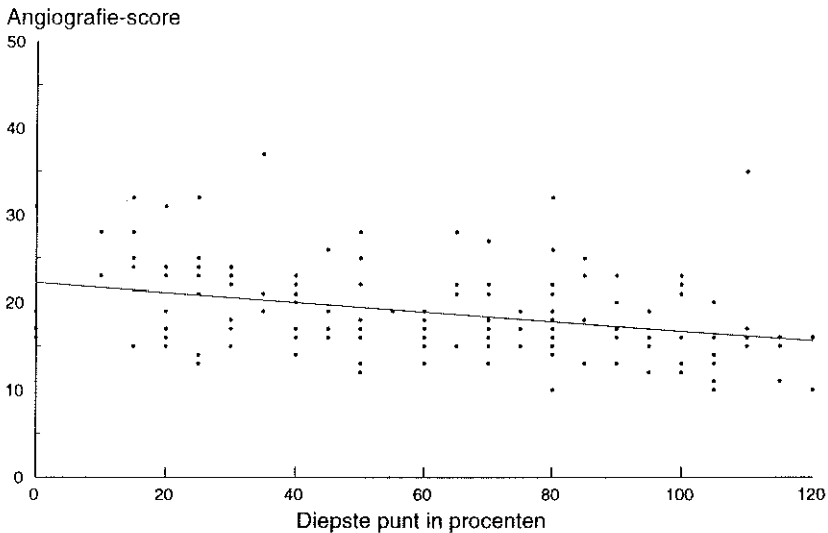
Tabel 4.1.20. *Atherosclerotische laesies in de aorta bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

Afwijkingen aorta	Klasse	Anticoagulantia		Anticoagulantia	
		Wel	Geen	Wel	Geen
		n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	13	7,0	14	7,6
Wandstandige afwijkingen	2	37	20,0	50	27,0
Matig ernstige stenose	3	28	15,1	20	10,8
Ernstige stenose	4	8	4,3	4	2,2
Occlusie	5	2	1,1	9	4,9
Onbekend	0,6	20		42	

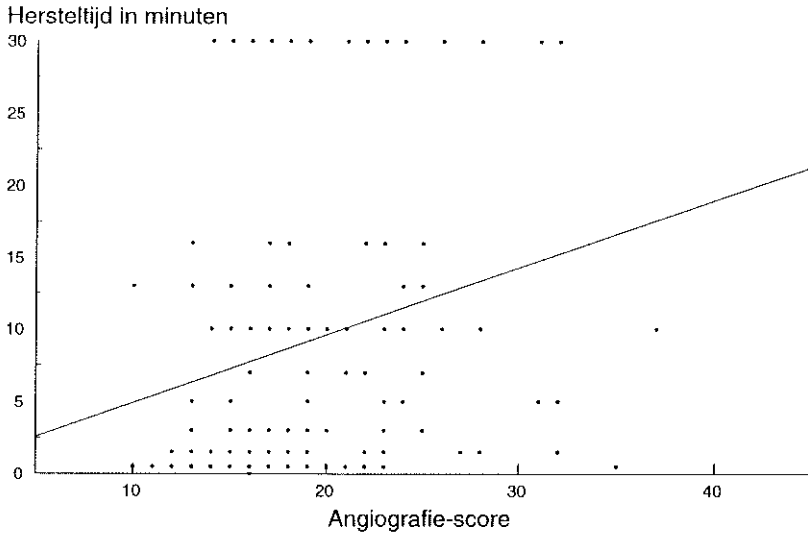
Om de gegevens van het doppleronderzoek te kunnen vergelijken met de uitkomsten van de angiografie zijn een drietal groepen gevormd: een groep van centrale afwijkingen (aorta, arteria iliaca communis en arteria iliaca externa), van afwijkingen in de bloedvaten van het bovenbeen (arteria femoralis communis, arteria femoralis superficialis, arteria femoralis profunda en de afgang van de profunda femoris) en de groep van afwijkingen in de bloedvaten van het onderbeen (arteria poplitea, arteria tibialis posterior en de arteria tibialis anterior). Door het bij een klasse behorende getal te waarderen als puntenaantal en vervolgens het aantal punten van de afzonderlijke vaattrajecten te sommeren is het mogelijk een score voor elk van de vermelde drie groepen te berekenen. De frequentietabellen van deze drie groepen en van een totaal score van zowel het rechter als het linker been zijn eveneens gevoegd bij het addendum (tabellen A4.1.12 - A4.1.15). Vervolgens zijn de relaties onderzocht tussen de ischaemieindex in rust, de ischaemieindex na inspanning en de hersteltijd enerzijds en de totale angiografiescore anderzijds. Alleen de gegevens van het rechter been worden gebruikt voor een grafische presentatie (figuren 4.1.7, 4.1.8 en 4.1.9).



Figuur 4.1.7: Grafische weergave van de relatie tussen de angiografiescore en de ischaemieindex in rust, gemeten aan het rechter been. De score is weergegeven in punten, de index in procenten. De getrokken lijn is de lineaire regressielijn.



Figuur 4.1.8: Grafische weergave van de relatie tussen de angiografiescore en de ischaemieindex bepaald na het lopen aan het rechter been. De score is weergegeven in punten, de index in procenten. De getrokken lijn is de lineaire regressielijn.



Figuur 4.1.9: Grafische weergave van de relatie tussen de angiografiescore en de hersteltijd, gemeten aan het rechter been. De score is weergegeven in punten, de hersteltijd in minuten. De getrokken lijn is de lineaire regressielijn.

Voor beide benen zijn correlatie coëfficiënten berekend met behulp van de Spearman toets. De correlatie coëfficiënt van de ischaemieindex in rust bedraagt $-0,37$, de coëfficiënt van de ischaemieindex na inspanning $-0,36$ en die van de hersteltijd $0,32$. De coëfficiënten van de drie doppler meetpunten van het linker been zijn niet verschillend van de overeenkomstige coëfficiënten van het rechter been. Tussen de dopplergegevens en de uitkomsten van het angiografisch onderzoek wordt dus een, zij het zwak, verband aangetoond.

4.1.2.7 Operatie.

Direkt voor opname in de studie wordt ongeveer de helft van het aantal patiënten operatief behandeld. Een verdeling naar behandeling en soorten operaties wordt in tabel 4.1.21 weergegeven.

Tabel 4.1.21. *Behandeling en soorten operaties. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

Behandeling en operaties	Anticoagulantia				
	Wel		Geen		
	n	%	n	%	
Conservatief	49	20	74	30	
Operatief,	59	24	65	26	
Lumbale sympatectomie	6	3	5	2	
Bifurcatie prothese	35	14	29	11	
Desobstructie	18	7	33	13	

In de met anticoagulantia behandelde groep wordt de lumbale sympatectomie bij 12 patiënten verricht, waarvan maar 6 maal als zelfstandige ingreep. In de onbehandelde groep wordt in totaal bij 9 patiënten een lumbale sympatectomie verricht, waarvan 5 maal als zelfstandige ingreep. Bij de gecombineerde ingrepen worden de resultaten van alleen de vaatreconstructieve procedure beoordeeld. Gezien deze geringe aantallen patiënten lijkt het maken van een verdere onderverdeling naar de zijde, waar de lumbale sympatectomie verricht wordt, niet zinvol. Een statistisch significant verschil in behandelingswijze of soorten operaties wordt niet aangetoond (X^2 -toets, $p > 0,09$).

Bifurcatieprothese

De proximale anastomose van een bifurcatieprothese met de aorta wordt op twee manieren vervaardigd: end-to-end of end-to-side (zie paragraaf 3.3.3.1). De plaats van de distale anastomose is afhankelijk van de kwaliteit van de vaten. De wijze van anastomosen proximaal wordt in de eerste tabel (tabel 4.1.22) weergegeven. In de tweede tabel (tabel 4.1.23) wordt een onderverdeling gemaakt naar de plaats van de distale anastomose.

Tabel 4.1.22. *Proximale anastomose. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

Proximale anastomose	Anticoagulantia				
	Wel		Geen		
	n	%	n	%	
End-To-End	23	36	27	42	
End-To-Side	12	19	2	3	

Door het grote verschil in end-to-side anastomosen is er een significant verschil in samenstelling tussen beide behandelingsgroepen (X^2 -toets, $p = 0,02$). Een goede verklaring voor dit verschil ontbreekt. Een selectie bij de randomisatie procedure heeft beslist geen rol gespeeld.

Tabel 4.1.23. Distale anastomose. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Distale anastomose	Anticoagulancia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
Bi-iliacaal	15	23	13	20
Bi-femoraal	13	20	12	19
R-iliacaal, L-femoraal	4	6	1	2
L-iliacaal, R-femoraal	3	5	3	5

Wat betreft de distale anastomose is er geen statistisch significant verschil tussen beide behandelingsgroepen (X^2 -toets, $p=0,6$).

Desobstructie.

Zoals uit tabel 4.1.21 blijkt, is het aantal uitgevoerde desobstructies lager dan het aantal bifurcatieprothesen. Een onderverdeling naar de plaats van desobstructie levert de volgende tabel op (tabel 4.1.24):

Tabel 4.1.24. Plaats desobstructie. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Plaats desobstructie	Anticoagulancia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
Aorto-bi-iliacaal	12	23	20	39
R-iliacaal	3	6	9	17
L-iliacaal	3	6	4	8

Ook bij de plaats van desobstructie wordt geen significant verschil gevonden tussen de groep behandeld met anticoagulancia en de onbehandelde groep (X^2 -toets, $p=0,67$).

Uit de opsomming van bovenstaande basisgegevens van de patiënten bij opneming in de studie blijkt, dat te onderzoeken groepen patiënten goed vergelijkbaar zijn voor een groot aantal karakteristieken. In de volgende paragrafen worden eerst de follow-up gegevens besproken, waarna de resultaten nader geanalyseerd worden.

4.1.3 Follow-up.

4.1.3.1 Anamnese.

Bij de periodieke controles is specifiek naar claudicatieklachten gevraagd (zie paragraaf 3.3.4.1). De aan- of afwezigheid van claudicatieklachten gedurende de follow-up in relatie tot het gebruik van anticoagulantia wordt weergegeven in tabel 4.1.25.

Tabel 4.1.25. Aan- of afwezigheid van claudicatio intermittens klachten gedurende de follow-up in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).
Met claudicatieklachten Zonder claudicatieklachten

Follow-up duur	Anticoagulantia				Anticoagulantia			
	Wel		Geen		Wel		Geen	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5	62	61	93	71	40	39	39	30
1	44	52	63	62	40	48	38	38
1,5	34	50	46	64	34	50	26	36
2	27	47	44	65	30	53	24	35
2,5	25	50	35	65	25	50	19	35
3	22	35	38	60	41	65	25	40
4	25	41	31	53	35	58	28	47
5	21	36	37	64	37	64	21	36

Bij de controle na drie en vijf jaar blijkt er een significant verschil te bestaan tussen behandelde en onbehandelde groep. Het percentage patiënten mét claudicatieklachten blijkt in de behandelde groep duidelijk lager dan in de onbehandelde groep. Wanneer patiënten echter gevraagd wordt, of zij de ernst van hun klachten waarderen als beter, gelijk of slechter ten opzichte van voorafgaande controles, dan komt dit verschil merkwaardigerwijs niet tot uiting. Deze subjectieve indruk is weergegeven in de volgende tabel (tabel 4.1.26). Tussen beide groepen is nu geen statistisch significant verschil aantoonbaar. Opvallend is, dat na ongeveer twee jaar nog maar weinig patiënten een verandering in de klachten aangeven. Het merendeel van de patiënten is dan kennelijk de mening toegedaan, dat de klachten constant zijn.

Tabel 4.1.26. De subjectieve indruk van de claudicatio intermittens klachten gedurende de follow-up in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Subjectieve indruk											
	Beter				Gelijk				Slechter			
	Anticoagulantia				Anticoagulantia				Anticoagulantia			
	Wel		Geen		Wel		Geen		Wel	Geen		
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
0,5	27	26,5	32	24,2	66	64,7	84	63,6	9	8,8	16	12,1
1	17	20,2	19	18,8	62	73,8	70	69,3	5	6,0	12	11,9
1,5	13	19,1	9	12,5	53	77,9	59	81,9	2	2,9	4	5,6
2	14	24,6	12	17,6	42	73,7	48	70,6	1	1,8	8	11,8
2,5	6	12,0	8	14,8	40	80,0	41	75,9	4	8,0	5	9,3
3	5	7,9	4	6,3	58	92,1	54	85,7	-	-	5	7,9
4	1	1,7	1	1,7	55	91,7	54	91,5	4	6,7	4	6,8
5	4	6,9	4	6,9	51	87,9	45	77,6	3	5,2	9	15,5

De discrepantie tussen beide gegevens, namelijk het al of niet aanwezig zijn van claudicatio intermittens klachten en de indruk, die patiënten zelf over het beloop van hun klachten hebben, is niet goed te verklaren. Een mogelijke verklaring kan zijn, dat patiënten zich de Ausgangssituatie niet meer goed herinneren na een follow-up duur van vijf jaar en de eigen indruk over het beloop van de klachten daarom misleidend is. Waarschijnlijk zijn de meeste patiënten geneigd de klachten op het moment van beoordelen te vergelijken met de situatie, zoals deze een half jaar of een jaar tevoren bestaan heeft. Om te beoordelen of de subjectieve indruk van een patiënt over het beloop ook werkelijk overeenstemt met het beloop, zoals dat geobjectiveerd is met behulp van het dopplersonderzoek, zijn de subjectieve indruk en de beoordeling van het dopplersonderzoek na een follow-up duur van vijf jaar vergeleken (Tabel 4.1.27).

Tabel 4.1.27. Relatie tussen subjectieve indruk en de beoordeling van het dopplersonderzoek ten opzichte van de uitgangscntrole na een follow-up duur van vijf jaar. (n : aantal patiënten).

Beoordeling dopplersonderzoek	Subjectieve indruk		
	Gelijk	Beter	Slechter
	n	n	n
Dopplersonderzoek gelijk	53	5	3
Dopplersonderzoek beter	21	3	1
Dopplersonderzoek slechter	22	-	8
Totaal	96	8	12

Er is een duidelijke discrepantie op te merken tussen het subjectieve en het objectieve gegeven: op grond van het doppleronderzoek wordt de vasculaire toestand vaker als beter of slechter aangemerkt dan op grond van de subjectieve indruk van patiënt zelf. Zoals tevoren betoogd is, kan daarbij de tijdsduur verlopen tussen de aanvang en de beëindiging van de studie een belangrijke rol spelen. Daarom worden ook de subjectieve indruk en de beoordeling van het doppleronderzoek met het direct voorafgaande onderzoek vergeleken (tabel 4.1.28).

Tabel 4.1.28. *Relatie tussen subjectieve indruk en de beoordeling van het doppleronderzoek ten opzichte van de direct voorafgaande controle na een follow-up duur van vijf jaar. (n : aantal patiënten).*

	<i>Subjectieve indruk</i>		
	<i>Gelijk</i>	<i>Beter</i>	<i>Slechter</i>
Beoordeling doppleronderzoek	n	n	n
Doppleronderzoek gelijk	62	7	5
Doppleronderzoek beter	17	1	2
Doppleronderzoek slechter	17	-	5
Totaal	96	8	12

Er blijkt dan nog geen goede overeenstemming tussen beide gegevens te bestaan, hoewel de verschillen kleiner zijn. Door deze geringe mate van overeenstemming kan het objectieve gegeven geen hulp bieden bij het vinden van een mogelijke verklaring voor het gesignaleerde verschil. Wel valt op grond van deze gegevens te concluderen, dat de subjectieve indruk van een patiënt over het beloop een gegeven is met betrekkelijke waarde.

Lokalisatie klachten.

In tabel 4.1.2 (paragraaf 4.1.2.2) is de lokalisatie van de klachten aan het begin van de studie weergegeven. Of gedurende de follow-up de klachten ook in hetzelfde been of beide benen gelokaliseerd blijven, is nagegaan. De resultaten zijn in tabel 4.1.29 weergegeven. Een belangrijke verandering in de indeling naar lokalisatie is tijdens de follow-up niet opgetreden.

Tabel 4.1.29. De lokalisatie van claudicatio intermittens klachten gedurende de follow-up in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Anticoagulantia								Geen anticoagulantia							
	R		L		Beide		Geen		R		L		Beide		Geen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5	17	16,7	24	23,5	21	20,6	40	39,2	34	25,8	30	22,7	29	22,0	39	29,5
1	11	13,1	16	19,0	17	20,2	40	47,6	21	20,8	16	15,8	26	25,7	38	37,6
1,5	9	13,2	14	20,6	11	16,2	34	50,0	15	20,8	13	18,1	18	25,0	26	36,1
2	5	8,8	12	21,1	11	19,3	29	50,9	15	22,1	12	17,6	17	25,0	24	35,3
2,5	6	12,0	12	24,0	7	14,0	25	50,0	13	24,1	8	14,8	14	25,9	19	35,2
3	4	6,3	10	15,9	8	12,7	41	65,1	13	20,6	12	19,0	13	20,6	25	39,7
4	4	6,7	11	18,3	10	16,7	35	58,3	6	10,2	14	23,7	11	18,6	28	47,5
5	4	6,9	9	15,5	7	12,1	38	65,5	10	17,2	14	24,1	13	22,4	21	36,2

Loopafstand

De loopafstanden, die door de patiënten tijdens de follow-up opgegeven werden, zijn op dezelfde wijze als in hoofdstuk 4.1.2.2. ingedeeld in actieradiusklassen. Deze indeling wordt eerst gegeven voor de groep patiënten, die anticoagulantia gebruiken (tabel 4.1.30a), vervolgens voor de groep patiënten, die geen anticoagulantia gebruiken (tabel 4.1.30b).

Tabel 4.1.30a. De indeling in actieradiusklassen van de subjectieve loopafstand gedurende de follow-up in de groep patiënten, die anticoagulantia gebruiken. Actieradiusklasse 1 betekent een loopafstand van 0 tot 50 meter, klasse 2 van 50 tot 100 meter, klasse 3 van 100 tot 250 meter, klasse 4 van 250 tot 500 meter, klasse 5 van 500 tot 1000 meter, klasse 6 van 1000 tot 9995 meter en klasse 7 een onbepaalde loopafstand. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Actieradius klasse	Anticoagulantia															
	1		2		3		4		5		6		7			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
0	-	-	2	1,9	30	27,8	11	10,2	10	9,3	16	14,8	39	36,1		
0,5	1	1,0	1	1,0	10	10,3	6	6,2	13	13,4	19	19,6	47	48,5		
1	1	1,3	1	1,3	6	7,5	5	6,3	11	13,8	14	17,5	42	52,5		
1,5	-	-	-	-	4	6,2	7	10,8	6	9,2	11	16,9	37	56,9		
2	-	-	1	1,9	3	5,7	1	1,9	4	7,5	11	20,8	33	62,3		
2,5	2	4,1	-	-	2	4,1	6	12,2	3	6,1	9	18,4	27	55,1		
3	-	-	-	-	-	-	4	6,6	2	3,3	10	16,4	45	73,8		
4	-	-	-	-	3	5,0	3	5,0	3	5,0	11	18,3	40	66,7		
5	-	-	1	1,7	2	3,4	3	5,2	1	1,7	6	10,3	45	77,6		

Tabel 4.1.30b. De indeling in actieradiusklassen van de subjectieve loopafstand gedurende de follow-up in de groep patiënten, die geen anticoagulantia gebruiken. Actieradiusklasse 1 betekent een loopafstand van 0 tot 50 meter, klasse 2 van 50 tot 100 meter, klasse 3 van 100 tot 250 meter, klasse 4 van 250 tot 500 meter, klasse 5 van 500 tot 1000 meter, klasse 6 van 1000 tot 9995 meter en klasse 7 een onbeperkte loopafstand. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Actieradius klasse	Geen anticoagulantia													
	1		2		3		4		5		6		7	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	2	1,4	9	6,5	33	23,7	23	16,5	14	10,1	10	7,2	48	34,5
0,5	-	-	3	2,4	16	12,9	18	14,5	16	12,9	25	20,2	46	37,1
1	2	2,1	2	2,1	11	11,5	6	6,3	13	13,5	17	17,7	45	46,9
1,5	1	1,5	1	1,5	6	9,2	8	12,3	9	13,8	10	15,4	30	46,2
2	1	1,7	1	1,7	3	5,1	7	11,9	8	13,6	10	16,9	29	49,2
2,5	3	6,7	1	2,2	2	4,4	5	11,1	4	8,9	8	17,8	22	48,9
3	1	1,8	1	1,8	2	3,5	3	5,3	6	10,5	11	19,3	33	57,9
4	-	-	1	1,8	3	5,4	4	7,1	9	16,1	8	14,3	31	55,4
5	1	1,8	2	3,6	6	10,9	6	9,1	5	9,1	8	14,5	27	49,1

Een andere weergave van een verschil in loopafstand wordt verkregen, wanneer de loopafstand, vermeld bij een controlebezoek, wordt vergeleken met de afstand, die een patiënt bij het begin van het onderzoek opgeeft. Er wordt dan een indeling verkregen in een toename, een gelijk blijven en een afname van de loopafstand. Dit verschil in loopafstand is weergegeven in tabel 4.1.31.

Tabel 4.1.31. Het verschil in subjectieve loopafstand bij elk follow-up bezoek ten opzichte van de uitgangscntrole in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

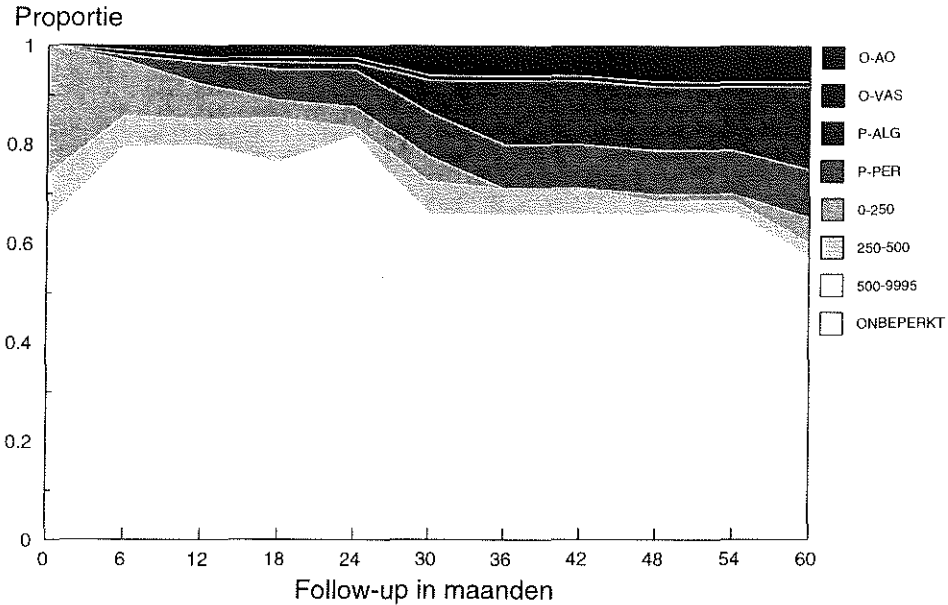
Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	Toename		Gelijk		Afname		Toename		Gelijk		Afname	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5	8	8,2	84	86,6	5	8,2	5	4,0	114	91,9	5	4,0
1	7	8,8	69	86,3	4	5,0	4	4,2	83	86,5	9	9,4
1,5	6	9,2	54	83,1	5	7,7	5	7,7	54	83,1	6	9,2
2	4	7,5	45	84,9	4	7,5	3	5,1	51	86,4	5	8,5
2,5	5	10,2	38	77,6	6	12,2	4	8,9	35	77,8	6	13,3
3	4	6,6	54	88,5	3	4,9	2	3,5	50	87,7	5	8,8
4	5	8,3	50	83,3	5	8,3	4	7,1	47	83,9	5	8,9
5	5	8,6	50	86,2	3	5,2	2	3,6	46	83,6	7	12,7

Een statistisch significant verschil in (subjectieve) loopafstand tussen de behandelde en de onbehandelde groep is op geen enkel tijdstip in de follow-up aan te tonen.

Bovenstaande gegevens zijn onderzocht met behulp van de χ^2 toets (tabellen 4.1.30a en 4.1.30b) en de Mann-Whitney-U test (tabel 4.1.31) op elk tijdstip tijdens de follow-up. Een nadeel bij het toepassen van beide toetsen is, dat geen rekening kan worden gehouden met de voorgeschiedenis. Waarom dit nadelig is, kan aan de hand van de volgende voorbeelden verduidelijkt worden. Wanneer op het controle tijdstip van twee jaar drie mensen een afname van hun loopafstand melden van 100 naar 50 meter, terwijl tevens drie mensen een toename van hun loopafstand aangeven van 50 naar 100 meter, dan blijven de aantallen patiënten in de categorieën 50 en 100 meter gelijk, waardoor een wezenlijke en belangrijke verandering niet aantoonbaar is. Bij een volgend controle tijdstip is in de nieuwe indeling van de loopafstand in categorieën niet meer te achterhalen of de patiënten, die bij de vorige controle een afname van de loopafstand melden, nog verdere achteruitgang of juist herstel van de loopafstand aangeven.

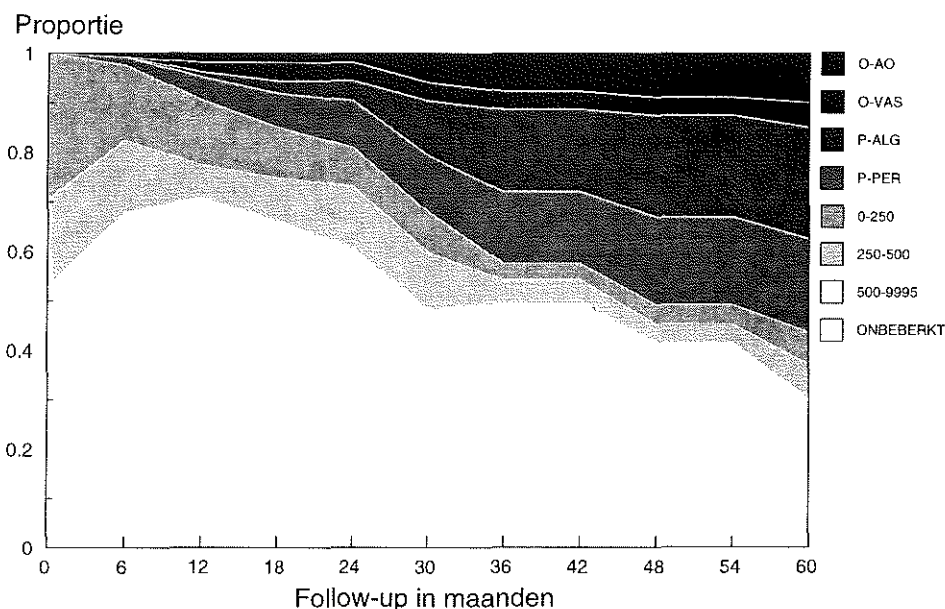
Onderzoek van deze gegevens met inachtneming van de voorgeschiedenis is wel mogelijk met behulp van een non-homogene Markov analyse. Bij deze analyse wordt een aantal discrete, elkaar uitsluitende toestanden gedefinieerd. Daarbij wordt een onderscheid gemaakt tussen reversibele toestanden (als de verschillende loopafstand categorieën) en irreversibele toestanden (als overlijden). Wordt nu de toestand van elke patiënt op elk controle tijdstip bepaald, dan kan op elk controle tijdstip een matrix van overgangskansen tussen de verschillende toestanden berekend worden. Met behulp van deze matrices worden de verdere berekeningen uitgevoerd. De gegevens betreffende de door een patiënt opgegeven loopafstand zijn op deze wijze geanalyseerd en in figuur 4.1.10 verwerkt voor de groep patiënten behandeld met anticoagulantia. In figuur 4.1.11 zijn de resultaten weergegeven voor de groep patiënten behandeld zonder anticoagulantia.

Bij de analyse van de subjectieve loopafstand is van 4 reversibele toestanden (vier loopafstand categorieën) en 4 irreversibele toestanden uitgegaan. De studieeindpunten overlijden en progressie van vaatlijden zijn gedefinieerd in de paragrafen 3.2.4.1 en 3.2.4.2. Op de frequentie van de verschillende studieeindpunten wordt in een latere paragraaf nader ingegaan (paragraaf 4.1.4).



Figuur 4.1.10: Grafische weergave van de subjectieve loopafstand in meters, ingedeeld in verschillende categorieën gedurende de follow-up voor de groep patiënten behandeld met anticoagulantia. Onder P-PER wordt progressie van perifeer vaatlijden, onder P-ALG progressie van algemeen vaatlijden, onder O-VAS overlijden aan vasculaire oorzaken en O-AO overlijden aan andere oorzaken verstaan.

In de eerste anderhalf jaar na opname in de studie wordt door patiënten een spontane toename van de loopafstand gemeld ongeacht de toegepaste medicamenteuze behandeling. Deze toename is echter meer uitgesproken in de groep patiënten behandeld met anticoagulantia. Na deze anderhalf jaar treedt in de groep patiënten behandeld zonder anticoagulantia een gestage afname op in de proporties patiënten met een onbeperkte loopafstand en een loopafstand groter dan 500 meter. De overeenkomstige proporties in de groep patiënten behandeld met anticoagulantia blijven constant gedurende de studie, resulterend in een verschil van 20 procent ten gunste van de anticoagulantia groep bij het beëindigen van de follow-up. De proporties patiënten met progressie van algemeen en perifeer vaatlijden nemen in de groep behandeld zonder anticoagulantia opvallend toe gedurende de follow-up en zijn aan het eind van de studie aanzienlijk groter dan in de anticoagulantia groep.



Figuur 4.1.11: Grafische weergave van de subjectieve loopafstand in meters, ingedeeld in verschillende categorieën gedurende de follow-up voor de groep patiënten behandeld zonder anticoagulantia. Onder P-PER wordt progressie van perifeer vaatlijden, onder P-ALG progressie van algemeen vaatlijden, onder O-VAS overlijden aan vasculaire oorzaken en O-AO overlijden aan andere oorzaken verstaan.

Aangezien van iedere patiënt de toestand op elk moment tijdens de follow-up bekend is, kan de tijdsperiode, waarin een patiënt in een bepaalde toestand verkeert, berekend worden. Dientengevolge is het ook mogelijk de gemiddelde tijd te berekenen, die patiënten in een bepaalde toestand doorbrengen. In de volgende tabel (4.1.32) zijn de verwachte gemiddelde duur en de verwachte cumulatieve duur, doorgebracht in de verschillende toestanden, voor beide behandelingsgroepen afzonderlijk weergegeven. In de categorieën met een loopafstand groter dan 500 meter overtreft de verwachte tijdsduur in de anticoagulantia groep de tijdsduur in de zonder anticoagulantia behandelde groep met bijna één jaar. De verwachte tijdsduur doorgebracht in de andere, minder wenselijke toestanden is daarentegen aanzienlijk groter in de groep behandeld zonder anticoagulantia. Door het toekennen van een waarderingsfactor aan iedere toestand kan de verwachte duur omgerekend worden tot QUALY (Quality Adjusted Life Years, het produkt van verwachte duur en waarderingsfactor). Deze berekening is echter achterwege gelaten, omdat de behandeling met anticoagulantia voor elke toestand betere resultaten tot gevolg heeft dan behandeling zonder anticoagulantia. Omrekening van de verwachte duur tot Qualy 's leidt dan alleen nog tot verdere accentuering van de al bestaande verschillen ten gunste van de anticoagulantia groep:

Tabel 4.1.32. De gemiddelde en cumulatieve verwachte duur, die een patiënt in een aantal discrete loopafstand categorieën doorbrengt gedurende de follow-up. (v.d: verwachte duur in maanden, c.v.d: cumulatieve verwachte duur in maanden).

Toestand	Wel		Geen	
	v.d	c.v.d	v.d	c.v.d
Subjectieve loopafstand				
Onbeperkt	28,4	28,4	19,8	19,8
500 - 9995 m	13,8	42,2	11,8	31,6
250 - 500 m	3,0	45,2	5,1	36,7
0 - 250 m	3,1	48,3	5,3	42,0
Progressie vaatlijden				
Perifeer	4,1	52,4	6,6	48,6
Algemeen	4,3	56,7	6,4	55,0

Op grond van deze gegevens kan men concluderen, dat patiënten met perifeer vaatlijden door de behandeling met anticoagulantia een aanzienlijk grotere kans hebben op een zo groot mogelijke loopafstand gedurende zo lang mogelijke tijd.

Stadiumindeling

Aan de hand van bovenstaande gegevens betreffende het klachtenpatroon is voor elk controletijdstip in de follow-up een indeling in stadia volgens Fontaine gemaakt (zie paragraaf 4.1.2.2.). De verkregen stadiumindelingen zijn verwerkt tot tabel 4.1.33.

Tabel 4.1.33. Stadiumindeling gedurende de follow-up in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Stadium Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	I		II		III		I		II		III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5	40	39,2	62	60,8	-	-	41	31,1	91	68,9	-	-
1	40	47,6	43	51,2	1	1,2	38	37,6	63	62,4	-	-
1,5	34	50,0	34	50,0	-	-	27	37,5	43	59,7	2	2,8
2	30	51,7	28	48,3	-	-	24	35,3	44	64,7	-	-
2,5	26	52,0	24	48,0	-	-	19	35,2	35	64,8	-	-
3	41	65,1	22	34,9	-	-	27	42,9	36	57,1	-	-
4	35	58,3	25	41,7	-	-	28	47,1	31	52,5	-	-
5	37	63,8	21	36,2	-	-	21	36,2	36	62,1	1	1,7

Hoewel een statistisch significant verschil in stadiumindeling tussen beide behandelingsgroepen niet is aan te tonen, valt wel op, dat de aantallen (en percentages) patiënten in stadium I en in stadium II precies tegengesteld zijn in beide groepen. Het aantal asymptomatische patiënten in de met anticoagulantia behandelde groep is en blijft hoog tijdens de follow-up, wordt en blijft laag in de onbehandelde groep.

Roken

Door de medewerkers van het vaatlaboratorium is tijdens elk dopplersonderzoek aan de patiënten gevraagd, of zij het roken gestaakt hadden. Bij een ontkennend antwoord is vervolgens niet getracht nadere informatie te krijgen over het aantal gerookte sigaretten, aangezien dit onbetrouwbare gegevens oplevert. Het percentage patiënten, dat nog immer rookt gedurende de follow-up wordt weergegeven in tabel 4.1.34.

Tabel 4.1.34. Roken tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).

Follow-up duur	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
0	104	96,3	130	93,5
0,5	64	65,3	79	61,7
1	64	66,7	68	57,6
1,5	59	65,6	71	64,0
2	58	67,4	63	62,4
2,5	54	65,9	62	63,9
3	48	64,9	52	61,2
4	49	70,0	49	63,6
5	44	72,1	36	59,0

Hoewel het percentage patiënten, dat rookt, iets hoger is in de met anticoagulantia behandelde groep, blijkt er geen statistisch significant verschil tussen beide groepen aantoonbaar. Teleurstellend is het feit, dat gedurende de follow-up slechts een klein gedeelte van de patiënten het roken staakt en dat niet meer patiënten te motiveren zijn het roken op te geven.

Complicaties antistollingsbehandeling

De complicaties van de antistollingsbehandeling gedurende de follow-up zijn in groepen ingedeeld naar aard en frequentie. In de eerste tabel (tabel 4.1.35) wordt de frequentie van optredende complicaties opgegeven gedurende de aangegeven periode

van de follow-up. Het betreft in de meeste gevallen éénmalige gebeurtenissen met een tijdsduur, die beperkt is tot de vermelde follow-up periode. Patiënten kunnen ook meerdere malen met verschillende complicaties in de tabel voorkomen (drie patiënten).

Tabel 4.1.35. *Complicaties van de antistollingsbehandeling tijdens follow-up. (n: aantal patiënten en aantal complicaties, follow-up duur : jaren).*

	Aantal patiënten	Aantal complicaties
Follow-up duur	n	n
0,5	7	7
1	4	5
1,5	1	1
2	1	1
2,5	2	2
3	3	4
4	2	2
5	4	5

In de volgende tabel (tabel 4.1.36) wordt de aard van de complicaties vermeld. Omdat één patiënt meerdere complicaties op eenzelfde tijdstip kan ondervinden, is het mogelijk, dat een patiënt meerdere malen in onderstaande tabel voorkomt, hoewel zich tijdens de follow-up maar éénmaal een dergelijke periode met complicaties behoeft te hebben voorgedaan. De bloedingscomplicaties zijn gerangschikt in afnemende volgorde van ernst.

Tabel 4.1.36. *Aard complicaties antistollingsbehandeling tijdens follow-up. (n: absolute aantal complicaties, f: frequentie per 1000 behandelingsjaren).*

Complicaties	n	f
Intracranieële bloeding	2	4,4
Tractus digestivus bloeding	5	10,9
- bovenste	2	4,4
- onderste	3	6,6
Haematomen	6	13,1
Epistaxis	6	13,1
Subconjunctivale bloedingen	4	8,7
Haematurie	1	2,2
Haemoptoëe	1	2,2
Spierbloeding	1	2,2
Slecht instelbare antistolling	1	2,2

In de met anticoagulantia behandelde groep patiënten hebben zich vier maal neurologische "gebeurtenissen" voorgedaan. Twee patiënten hebben een CVA doorgemaakt. Eén van deze patiënten vertoont restverschijnselen van een CVA in het stroomgebied van de linker arteria carotis bij lichamelijk onderzoek, doch verder onderzoek in de vorm van een lumbaal punktie of CT-scan bij het optreden van het CVA is niet verricht. De oorzaak van het neurologische beeld is in dit geval niet opgehelderd. De tweede patiënt heeft restverschijnselen van een CVA in het stroomgebied van de rechter arteria cerebri media met bij CT-onderzoek atrofie van de rechter temporaal kwab, géén tekenen van een bloeding. De neurologische verschijnselen bij beide patiënten zijn niet te klassificeren als complicatie van de behandeling en zijn dus niet in bovenstaande tabel vermeld. Twee patiënten zijn aan de gevolgen van een intracranieële bloeding overleden. Een subarachnoïdale bloeding, aangetoond met behulp van een lumbaal punktie en angiografie is bij één patiënt de oorzaak van overlijden geweest. De tweede patiënt is overleden aan een bloeding in de linker hemisfeer, geobjectiveerd door middel van een lumbaal punktie en CT-scan. Beide intracranieële bloedingen zijn wel als complicatie van de antistollingsbehandeling in bovenstaande tabel vermeld.

Om een beter inzicht te verkrijgen is een aantal relevante gegevens, als het tijdstip van optreden van de verschillende complicaties, het onderzoek, dat ingesteld wordt naar de oorzaken van de complicaties en het al of niet staken van de anticoagulantia na het optreden van een complicatie, vervat in tabel A 4.1.16., die bij het addendum is gevoegd. Uit deze tabel blijkt, dat de diverse complicaties willekeurig verspreid over de gehele follow-up periode voorkomen. Een duidelijke relatie tussen het begin van de behandeling met anticoagulantia en het optreden van een complicatie is er niet. Slechts bij twee patiënten heeft een complicatie het staken van de behandeling met anticoagulantia tot gevolg gehad.

Bij geen der bloedingscomplicaties zijn haemodynamische problemen opgetreden, of is chirurgische interventie noodzakelijk geweest. Correctie van het antistollingsniveau met vierfactoren concentraat heeft niet plaats gevonden, volstaan is in de meeste gevallen met het onderbreken van de behandeling, eventueel aangevuld met het geven van aangepaste doseringen vitamine K.

Bijkomende ziekten

Tijdens de follow-up is telkens geïnformeerd naar het voorkomen van begeleidende aandoeningen, waarvan de prevalentie bij het begin van het onderzoek reeds is weergegeven (tabel 4.1.5, paragraaf 4.1.2.2.). Aan de hand van deze informatie zijn voor alle beschreven bijkomende aandoeningen frequentietabellen vervaardigd, die bij het addendum zijn gevoegd. (Tabellen A4.1.17. - A4.1.26., Addendum). Een belangrijke verandering in voorkomen van deze bijkomende aandoeningen tussen de mét anticoagulantia en zonder anticoagulantia behandelde groep heeft zich tijdens de follow-up niet voorgedaan.

4.1.3.2 Lichamelijk onderzoek

Bloeddruk

Bij elk dopplersonderzoek wordt de bloeddruk gemeten. In beide behandelingsgroepen heeft een redelijk constant percentage patiënten een of andere vorm van verhoogde bloeddruk. De tabel (tabel 4.1.37) geeft de indeling weer van de verschillende vormen van hypertensie tijdens de follow-up in beide groepen patiënten. Als er een verhoogde bloeddruk geconstateerd wordt, dan wordt de huisarts of de behandelend specialist verzocht antihypertensieve medicatie voor te schrijven, of doseringen van al gebruikte antihypertensiva aan te passen. Bij twee patiënten is de behandeling met anticoagulantia gestaakt wegens ernstige, onvoldoend behandelde hypertensie. Nadien is bij één patiënt de behandeling met anticoagulantia na enige tijd hervat, overigens zonder behandeling van de hypertensie. Bij de tweede patiënt is de behandeling met anticoagulantia niet hervat.

Tabel 4.1.37. De bloeddruk bij elke follow-up controle in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren. S: systolische bloeddruk in mm Hg, D: diastolische bloeddruk in mm Hg).

Follow-up duur	Anticoagulantia				Geen anticoagulantia											
	S < 180		S > 180		S < 180		S > 180									
	n	%	n	%	n	%	n	%								
0	94	87,0	4	3,7	8	7,4	2	1,9	115	82,7	8	5,8	11	7,9	5	3,6
0,5	87	83,7	4	3,8	9	8,7	4	3,8	106	81,5	5	3,8	12	9,2	7	5,4
1	75	76,5	6	6,1	11	11,2	6	6,1	89	77,4	6	5,2	12	10,4	8	7,0
1,5	69	78,4	5	5,7	9	10,2	5	5,7	86	76,8	6	5,4	13	11,6	7	6,3
2	69	80,2	3	3,5	8	9,3	6	7,0	82	81,2	5	5,0	8	7,9	6	5,9
2,5	60	73,2	4	4,9	13	15,9	5	6,1	76	78,4	6	6,2	9	9,3	6	6,2
3	64	87,7	3	4,1	4	5,5	2	2,7	62	73,8	6	7,1	9	10,7	7	8,3
4	59	85,5	4	5,8	2	2,9	4	5,8	68	88,3	2	2,6	4	5,2	3	3,9
5	47	77,0	8	13,1	1	1,6	5	8,2	52	85,2	2	3,3	3	4,9	4	6,6

Pulsaties

Bij elke controle is het voorkomen van pulsaties in de perifere vaten nagegaan. Voor alle onderzochte vaten is het voorkomen van pulsaties in tabelvorm weergegeven (tabellen A4.1.27. - A4.1.34., Addendum). De aan- of afwezigheid van pulsaties in de betrokken vaten bij opname in de studie is eveneens in deze tabellen aangegeven: deze worden vermeld als pulsaties op tijdstip 0. Het voorkomen van pulsaties in de arteria carotis is alleen vermeld bij opname in de studie. Tijdens de follow-up vindt alleen controle op pulsaties in de arteria carotis plaats, indien daar op grond van anamnestiche gegevens aanleiding toe is. Het voorkomen van een asymptomatische

souffle over een arteria carotis of een totale afsluiting van een arteria carotis zonder symptomen vormt in onze kliniek namelijk geen aanleiding tot het verrichten van nader onderzoek. Systematische controle op souffles of pulsaties in de arteria carotis is bij afwezigheid van symptomen dan ook nauwelijks zinvol. Bij het bestuderen van de tabellen vallen twee dingen op:

Ten eerste zijn de percentages al of niet aanwezige pulsaties opmerkelijk konstant gedurende de follow-up. Een verandering in percentages aanwezige of afwezige pulsaties tussen de met anticoagulantia en de zonder anticoagulantia behandelde groep treedt niet op.

Ten tweede zijn de percentages in de groep "niet bepaald" in de tabel van pulsaties in de arteria poplitea hoog. Ongeveer de helft van het aantal patiënten wordt ingedeeld in deze groep. Het is niet duidelijk, wat de oorzaak van dit fenomeen is. Misschien is een verklaring, dat controle op het voorkomen van pulsaties in de arteria poplitea lastiger is dan in andere vaten, dientengevolge meer tijd kost en daarom achterwege gelaten wordt. Wat ook de verklaring is, door dit gegeven is de betrouwbaarheid van het onderzoek naar pulsaties in de arteria poplitea maar betrekkelijk.

Trofische stoornissen

Bij het onderzoek zijn alleen ernstige trofische stoornissen als ulcera genoteerd. Vaker voorkomende afwijkingen als verlies van haargroei, droge schilferende huid en stoornissen in de nagelgroei zijn buiten beschouwing gelaten, omdat deze symptomen ook het gevolg kunnen zijn van andere aandoeningen. De frequentietabel van trofische stoornissen tijdens de follow-up is als volgt:

Tabel 4.1.38. *Ulcera tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).*

<i>Ulcera cruris</i>	<i>Anticoagulantia</i>	
	n	%
Follow-up duur		
0,5	2	1,9
1	1	1,0
1,5	-	-
2	1	1,1
2,5	2	2,5
3	1	1,5

Alleen in de groep patiënten behandeld met anticoagulantia komen ulcera voor. Bij de controle bezoeken na 4 en 5 jaar worden ook in de groep behandeld met anticoagulantia geen ulcera waargenomen. Bij statistische analyse wordt geen significant verschil tussen beide groepen gevonden als gevolg van de kleine aantallen patiënten. Het percentage ulcera is opmerkelijk laag. Een verklaring hiervoor kan zijn,

dat hernieuwde analyse en/of operatieve behandeling plaatsvindt, wanneer zich tijdens de follow-up nieuwe ulcera cruris ontwikkelen. Een operatieve behandeling voor ulcera houdt dan het bereiken van een studie-eindpunt in, met als gevolg, dat een dergelijke patiënt voor de verdere follow-up duur niet meer in bovenstaande tabel voorkomt.

4.1.3.3 Doppleronderzoek

Loopafstand

De patiënten zijn op grond van de loopafstand, afgelegd bij het doppleronderzoek, ingedeeld in actieradiusklassen vergelijkbaar met de indeling van de subjectieve loopafstand (zie paragrafen 4.1.2.2 en 4.1.8.1). Deze indeling is weergegeven in tabel 4.1.39.

Tabel 4.1.39. De indeling in actieradiusklassen van de loopafstand bij doppleronderzoek gedurende de follow-up in relatie tot de behandeling. Actieradiusklasse 1 betekent een loopafstand van 0 tot 50 meter, klasse 2 van 50 tot 100 meter, klasse 3 van 100 tot 250 meter, klasse 4 van 250 tot 333 meter en klasse 5 van meer dan 333 meter. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren, loopafstanden in meters).

Klasse	Anticoagulantia					Geen anticoagulantia														
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5										
Follow-up duur	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
0	1	0,9	7	6,5	17	15,7	5	4,6	78	72,2	2	1,4	5	3,6	25	18,0	4	2,9	103	74,1
0,5	2	1,9	4	3,8	14	13,5	2	1,9	82	78,8	2	1,6	8	6,2	11	8,5	5	3,9	103	79,8
1	-	-	4	4,2	6	6,3	1	1,0	85	88,5	2	1,7	4	3,5	11	9,6	3	2,6	95	82,6
1,5	1	1,1	1	1,1	6	6,7	3	3,3	79	87,8	2	1,8	4	3,6	10	8,9	1	0,9	95	84,8
2	-	-	2	2,3	6	6,9	-	-	79	90,8	1	1,0	5	4,9	6	5,9	1	1,0	89	87,3
2,5	-	-	2	2,5	4	5,0	1	1,3	73	91,3	2	2,1	1	1,0	5	5,2	1	1,0	87	90,6
3	-	-	1	1,4	1	1,4	1	1,4	66	91,7	1	1,2	1	1,2	4	4,8	1	1,2	77	91,7
4	-	-	2	3,0	4	6,0	2	3,0	59	88,1	3	4,0	-	-	1	1,3	2	2,7	69	92,0
5	-	-	-	-	5	8,2	-	-	56	91,8	-	-	-	-	4	6,6	1	1,6	56	91,8

Tijdens de follow-up is op de verschillende controletijdstoppen geen statistisch significant verschil in loopafstand bij het doppleronderzoek te constateren tussen de met anticoagulantia behandelde groep en de zonder anticoagulantia behandelde groep. Wanneer men de dopplerafstand bij elk controletijdstop vergelijkt met de dopplerafstand, afgelegd bij de uitgangscntrole, dan is het verschil in afstand uit te drukken als een toename, een afname of gelijk blijven van de loopafstand ten opzichte van de uitgangscntrole. Wordt dit afstandsverschil vervolgens vergeleken in beide behandelingsgroepen, dan is geen statistisch significant verschil aantoonbaar (Mann-Whitney-U test $p > 0,36$). Het afstandsverschil is weergegeven in tabel 4.1.40.

Tabel 4.1.40. Het verschil in de loopafstand bij elk dopplersonderzoek gedurende de follow-up ten opzichte van de uitgangscntrole in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	Toename		Gelijk		Afname		Toename		Gelijk		Afname	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5	19	18,3	75	72,1	10	9,6	22	17,1	90	69,8	17	13,3
1	19	19,8	72	75,0	5	5,2	22	19,1	80	69,6	13	11,3
1,5	17	18,9	66	73,3	7	7,8	20	17,9	82	73,2	10	8,9
2	15	17,2	66	75,9	6	6,9	18	17,6	77	75,5	7	6,9
2,5	17	21,3	58	72,5	5	6,3	15	15,6	74	77,1	7	7,3
3	13	18,1	55	76,4	4	5,6	15	17,9	64	76,2	5	6,0
4	12	17,9	49	73,1	6	9,0	13	17,3	57	76,0	5	6,7
5	12	19,7	47	77,0	2	3,3	11	18,0	46	75,4	4	6,6

Ischaemie-indices

Zoals reeds beschreven is in hoofdstuk 3.3.2.3., worden bij het dopplerinspanningsonderzoek met regelmatige intervallen de ischaemie-indices aan beide benen bepaald na de inspanningsproef. Door deze ischaemie-indices grafisch uit te zetten tegen de tijdsintervallen, wordt de beschreven curve verkregen, die gekarakteriseerd wordt door drie meetpunten:

- de ischaemie index in rust
- de ischaemie index na de inspanningsproef
- de hersteltijd

Door deze drie meetpunten bij ieder herhaald dopplersonderzoek in de follow-up te vergelijken met de overeenkomstige meetpunten van het uitgangsonderzoek wordt een beoordeling verkregen van het resultaat van dit herhaalde dopplersonderzoek. Deze beoordeling wordt uitgedrukt als beter, gelijk of slechter dan het uitgangsonderzoek (zie hoofdstuk 3, paragraaf 3.3.2.3. voor de criteria om een onderzoek als beter of slechter te beoordelen dan het uitgangsonderzoek). In Tabel 4.1.41 wordt een overzicht gegeven van de beoordeling van de dopplersonderzoeken tijdens de follow-up voor het rechter been ten opzichte van het uitgangsonderzoek.

Tabel 4.1.41. De resultaten van de beoordeling van het doppleronderzoek ten opzichte van het **uitgangsonderzoek** voor het **rechter** been bij elk follow-up bezoek in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	Toename		Gelijk		Afname		Toename		Gelijk		Afname	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5	22	21,2	70	67,3	12	11,5	16	12,3	92	70,8	22	16,9
1	18	18,6	69	71,1	10	10,3	25	21,7	71	61,7	19	16,5
1,5	20	22,2	61	67,8	9	10,0	24	21,2	67	59,3	22	19,5
2	21	24,1	60	69,0	6	6,9	25	24,3	58	56,3	20	19,4
2,5	22	26,8	49	59,8	11	13,4	21	21,6	50	51,5	26	26,8
3	15	20,5	48	65,8	10	13,7	20	23,8	48	57,1	16	19,0
4	19	27,5	39	56,5	11	15,9	14	18,2	36	46,8	27	35,1
5	16	26,2	33	54,1	12	19,7	10	16,4	32	52,5	19	31,1

Eenzelfde overzicht is vervaardigd voor de beoordeling van de resultaten van het doppleronderzoek voor het **linker** been ten opzichte van het uitgangsonderzoek (Tabel 4.1.42).

Tabel 4.1.42. De resultaten van de beoordeling van het doppleronderzoek ten opzichte van het **uitgangsonderzoek** voor het **linker** been bij elk follow-up bezoek in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	Toename		Gelijk		Afname		Toename		Gelijk		Afname	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5	18	17,3	75	72,1	11	10,6	20	15,4	87	66,9	23	17,7
1	22	22,7	64	66,0	11	11,3	26	22,6	72	62,6	17	14,8
1,5	22	24,4	56	62,2	12	13,3	29	25,7	66	58,4	18	15,9
2	20	23,0	56	64,4	11	12,6	19	18,4	64	62,1	20	19,4
2,5	18	22,0	55	67,1	9	11,0	20	20,6	54	55,7	23	23,7
3	23	31,5	39	53,4	11	15,1	15	17,9	47	56,0	22	26,2
4	20	29,0	37	53,6	12	17,4	15	19,5	40	51,9	22	28,6
5	14	23,0	32	52,5	15	24,6	8	13,1	35	57,4	18	29,5

Vergelijking van de meetpunten van het dopplersonderzoek bij elk follow-up bezoek is, behalve met de overeenkomstige punten van het uitgangsonderzoek, ook mogelijk met de meetpunten van elk voorafgaand onderzoek. Ook deze vergelijking wordt in termen als beter, gelijk en slechter uitgedrukt. Op deze wijze zijn de Tabellen 4.1.43 en 4.1.44 vervaardigd, die de resultaten van de beoordeling van het rechter been en vervolgens van het linker been weergeven ten opzichte van elk voorafgaand dopplersonderzoek.

Tabel 4.1.43. De resultaten van de beoordeling van het dopplersonderzoek ten opzichte van het **voorafgaande** onderzoek voor het **rechter** been bij elk follow-up bezoek in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

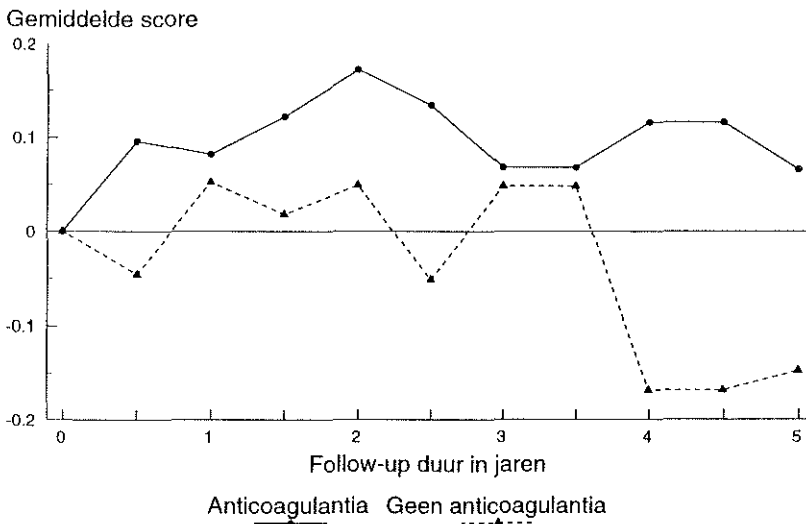
Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	Toename		Gelijk		Afname		Toename		Gelijk		Afname	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	10	10,3	76	78,4	11	11,3	18	15,7	80	69,6	17	14,8
1,5	9	10,0	75	83,3	6	6,7	18	15,9	77	68,1	18	15,9
2	14	16,1	63	72,4	10	11,5	12	11,7	72	69,9	19	18,4
2,5	12	14,6	57	69,5	13	15,9	16	16,5	65	67,0	16	16,5
3	5	6,8	59	80,8	9	12,3	15	17,9	54	64,3	15	17,9
4	9	13,0	52	75,4	8	11,6	10	13,0	47	61,0	20	26,0
5	11	18,0	42	68,9	8	13,1	9	14,8	38	62,3	14	23,0

Tabel 4.1.44. De resultaten van de beoordeling van het dopplersonderzoek ten opzichte van het **voorafgaande** onderzoek voor het **linker** been bij elk follow-up bezoek in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

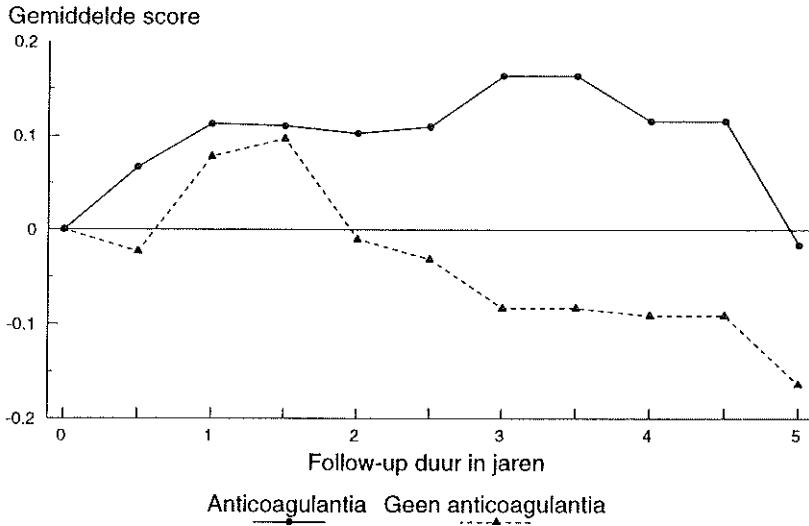
Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	Toename		Gelijk		Afname		Toename		Gelijk		Afname	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	15	15,5	70	72,2	12	12,4	22	19,1	82	71,3	11	9,6
1,5	10	11,1	72	80,0	8	8,9	14	12,4	81	71,7	18	15,9
2	14	16,1	66	75,9	7	8,0	10	9,7	72	69,9	21	20,4
2,5	7	8,5	64	78,0	11	13,4	11	11,3	71	73,2	15	15,5
3	8	6,8	55	75,3	10	13,7	18	21,4	54	64,3	12	14,3
4	8	11,0	52	75,4	9	13,0	7	9,1	56	72,7	14	18,2
5	5	11,6	42	68,9	14	23,0	7	11,5	44	72,1	10	16,4

Bij de bestudering van de uitkomsten van de beoordeling ten opzichte van het uitgangsonderzoek valt op, dat het aantal patiënten met een **slechter** doppleronderzoek zowel in absolute zin (in aantal patiënten) als in relatieve zin (percentages van het totaal) in de groep, behandeld met anticoagulantia lager is dan in de groep, die zonder anticoagulantia behandeld wordt. Dit verschil in beoordeling tussen beide groepen blijkt voor het rechter been alleen op de tijdstippen 0,5 jaar en 4 jaar follow-up statistisch significant met behulp van de Mann-Whitney-U test met p-waarden van respectievelijk 0,05 en 0,01. Op de andere controle tijdstippen wordt geen significant verschil in beoordeling gevonden, hoewel de p-waarden van de M-W-U test op de controle tijdstippen 2,5 en 5 jaar de 0,05 dicht naderen (p-waarden van respectievelijk 0,06 en 0,08). Bij het linker been is het verschil in beoordeling ten opzichte van het uitgangsonderzoek tussen beide behandelingsgroepen minder uitgesproken: alleen bij de controle na drie jaar wordt een statistisch significant verschil gevonden in het voordeel van de groep, behandeld met anticoagulantia ($p = 0,02$, M-W- U test).

Door aan de beoordeling "beter" een score van 1, "gelijk" een score van 0 en "slechter" een score van -1 toe te kennen, kan voor beide benen afzonderlijk, rekening houdend met de toegepaste antistollingsbehandeling, een gemiddelde score op elk controletijdstip berekend worden. De berekening van deze gemiddelde score is uitgevoerd voor de beoordeling van het doppleronderzoek ten opzichte van het uitgangsonderzoek. De resultaten zijn grafisch weergegeven (Figuren 4.1.12, 4.1.13).



Figuur 4.1.12: Grafische weergave van de gemiddelde score van het doppleronderzoek voor het **rechter** been ten opzichte van het **uitgangsonderzoek** tijdens follow-up.

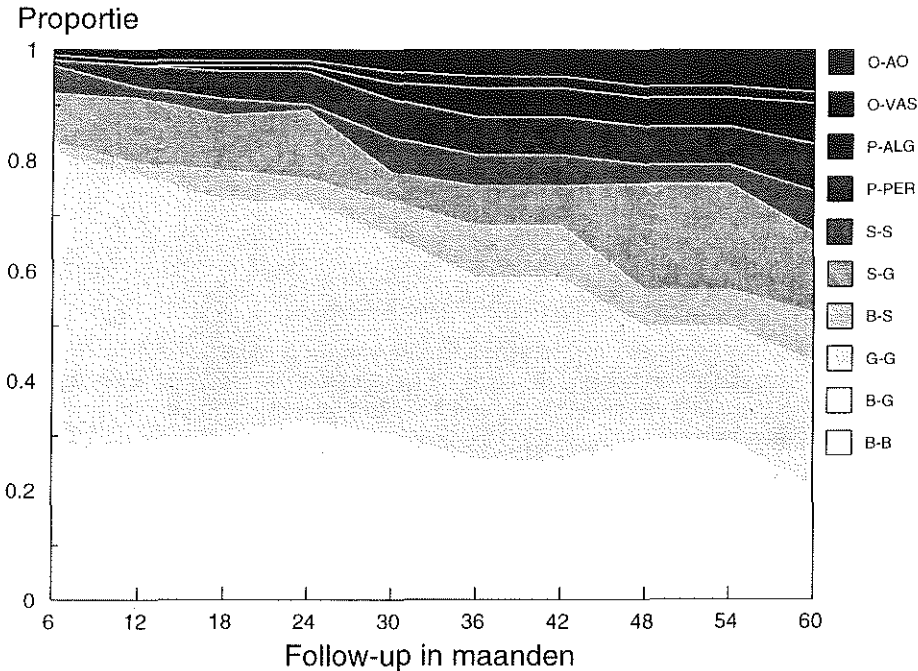


Figuur 4.1.13: Grafische weergave van de gemiddelde score van het dopplersonderzoek voor het linker been ten opzichte van het uitgangsonderzoek tijdens follow-up.

In de grafieken van het rechter been en het linker been, die de gemiddelde score ten opzichte van het uitgangsonderzoek in de vorm van een curve weergeven, blijkt de curve van de patiënten, die anticoagulantia gebruiken, continue boven de curve te liggen van de patiënten, die geen anticoagulantia gebruiken. Worden de effecten van het tijdsverloop en van het anticoagulantia gebruik op het scoreverloop van het dopplersonderzoek van beide benen onderzocht met een techniek, genaamd analysis of variance (ANOVA) voor herhaalde metingen, dan wordt gevonden, dat zowel het anticoagulantia gebruik als het tijdsverloop een statistisch significant hoofdeffect hebben, met een p-waarde van respectievelijk 0,03 en 0,001. Dit houdt met andere woorden in, dat het gebruik van anticoagulantia een significant beter scoreverloop tot gevolg heeft en dat dit effect aanwezig blijft in de loop van de tijd. Dit effect is voor beide benen gelijk (geen hoofdeffect of interactie-effect van één of beide benen). Uit deze gegevens valt af te leiden, dat het gebruik van orale anticoagulantia de progressie van perifere vaatafwijkingen, geobjectiveerd met behulp van het dopplersonderzoek, vertraagt of belemmert.

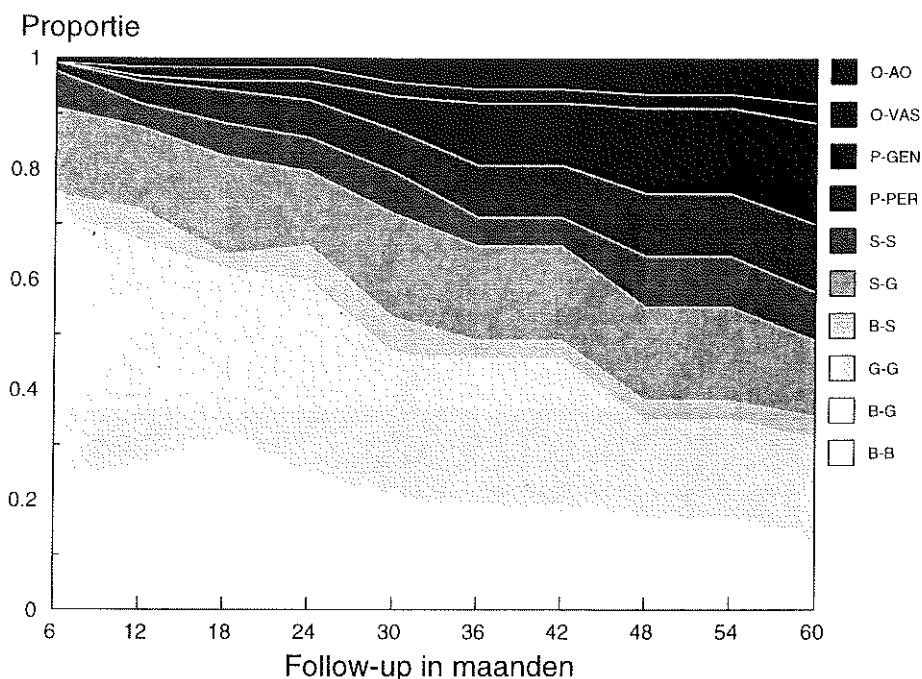
Ondanks het toepassen van een aantal toetsen om het effect van het gebruik van anticoagulantia op de verschillende parameters van het dopplersonderzoek te evalueren blijft het moeilijk de uitkomsten te interpreteren. Gedeeltelijk is dit een gevolg van het al in paragraaf 4.1.3.1.2 vermelde bezwaar van de toegepaste toetsen: tijdsafhankelijke veranderingen kunnen onvoldoende vervolgd worden. Een tweede probleem vormt het analyseren van fenomenen, die in één of beide benen kunnen optreden. De gebruikte toetsen zijn niet geschikt om het beloop van het ziekteproces in beide benen in onderlinge samenhang te onderzoeken. Dit vormt dan ook de reden de resultaten van het statistisch

onderzoek telkens voor elk been afzonderlijk weer te geven. Met behulp van de in paragraaf 4.1.3.1.2 geïntroduceerde non-homogene Markov analyse kan echter wel een dergelijk dubbelzijdig voorkomend ziekteproces in de loop van de tijd vervolgd worden. Bij de analyse van de resultaten van het doppler onderzoek zijn alle mogelijke combinaties van beoordeling van de toestand van beide benen samengevoegd tot 6 reversibele categorieën en 4 irreversibele categorieën. De resultaten van de Markov analyse bij de patiënten, die anticoagulantia gebruiken, zijn weergegeven in figuur 4.1.14, de resultaten bij de patiënten, die geen anticoagulantia gebruiken, in figuur 4.1.15.



Figuur 4.1.14: Grafische weergave van de Markov analyse van de resultaten van het doppleronderzoek gedurende de follow-up voor de groep patiënten behandeld met anticoagulantia. Legende afkortingen:

<i>B-B</i>	<i>beide benen beter</i>
<i>B-G</i>	<i>één been beter, één been gelijk</i>
<i>G-G</i>	<i>beide benen gelijk</i>
<i>B-S</i>	<i>één been beter, één been slechter</i>
<i>S-G</i>	<i>één been slechter, één been gelijk</i>
<i>S-S</i>	<i>beide benen slechter</i>
<i>P-PER</i>	<i>progressie van perifeer vaatlijden</i>
<i>P-ALG</i>	<i>progressie van algemeen vaatlijden</i>
<i>O-VAS</i>	<i>overlijden aan vasculaire oorzaken</i>
<i>O-AO</i>	<i>overlijden aan andere oorzaken</i>



Figuur 4.1.15: Grafische weergave van de Markov analyse van de resultaten van het dopplersonderzoek gedurende de follow-up voor de groep patiënten behandeld zonder anticoagulantia. Legende afkortingen:

<i>B-B</i>	<i>beide benen beter</i>
<i>B-G</i>	<i>één been beter, één been gelijk</i>
<i>G-G</i>	<i>beide benen gelijk</i>
<i>B-S</i>	<i>één been beter, één been slechter</i>
<i>S-G</i>	<i>één been slechter, één been gelijk</i>
<i>S-S</i>	<i>beide benen slechter</i>
<i>P-PER</i>	<i>progressie van perifere vaatlijden</i>
<i>P-ALG</i>	<i>progressie van algemeen vaatlijden</i>
<i>O-VAS</i>	<i>overlijden aan vasculaire oorzaken</i>
<i>O-AO</i>	<i>overlijden aan andere oorzaken</i>

De studieeindpunten overlijden en progressie van vaatlijden zijn gedefiniëerd in de paragrafen 3.2.4.1 en 3.2.4.2. Op de frequentie van de verschillende studieeindpunten wordt in een latere paragraaf nader ingegaan (paragraaf 4.1.4). In het eerste jaar na opname in de studie wordt in beide behandelingsgroepen nog enige toeneming waargenomen van de proporties patiënten met een gelijk blijvend of een in één of beide benen verbeterd dopplersonderzoek. Na dit eerste jaar treedt in de groep patiënten behandeld zonder anticoagulantia een meer uitgesproken afname op in de proporties patiënten met een gelijk blijvend of een in één of beide benen verbeterd dopplersonderzoek dan in de overeenkomstige proporties in de groep patiënten behandeld met anticoagulantia. Dit resulteert in een verschil van 15 procent ten gunste van de anticoagulantia groep bij het beëindigen van de follow-up. De proporties

patiënten met progressie van algemeen en perifeer vaatlijden nemen in de zonder anticoagulantia behandelde groep opvallend toe gedurende de follow-up en zijn aan het eind van de studie aanzienlijk groter dan in de anticoagulantia groep.

Aangezien van elke patiënt de categorie indeling en de tijdsduur, doorgebracht in een dergelijke categorie, bekend zijn, kan net als voor de subjectieve loopafstand (paragraaf 4.1.3.1.2) de gemiddelde verwachte duur doorgebracht in elke categorie berekend worden. In tabel 4.1.45 zijn de gemiddelde verwachte duur en de cumulatief verwachte duur voor beide behandelingsgroepen afzonderlijk weergegeven.

Tabel 4.1.45. De gemiddelde en cumulatieve verwachte duur, die een patiënt in een aantal discrete categorieën, verkregen op grond van de resultaten van het dopplersonderzoek, doorbrengt gedurende de follow-up. (v.d: verwachte duur in maanden, c.v.d: cumulatieve verwachte duur in maanden).

Toestand	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	v.d	c.v.d	v.d	c.v.d
Beoordeling dopplersonderzoek				
Beide benen beter	4,9	4,9	3,5	3,5
Eén been beter, één been gelijk	10,5	15,4	7,9	11,4
Beide benen gelijk	20,6	36,0	17,2	28,6
Eén been beter, één been slechter	3,4	39,4	2,4	31,0
Eén been slechter, één been gelijk	6,7	46,1	9,2	40,2
Beide benen slechter	2,4	48,6	3,9	44,1
Progressie vaatlijden				
Perifeer	3,3	51,9	4,5	48,6
Algemeen	1,8	53,7	4,7	53,3

Vooraf in de eerste categorieën is de verwachte duur in de groep patiënten behandeld met anticoagulantia beduidend langer dan in de groep patiënten behandeld zonder anticoagulantia. Bij de minder wenselijke categorieën perifere en algemene progressie is de situatie precies omgekeerd: een aanzienlijk verschil in duur ten nadele van de groep behandeld zonder anticoagulantia. Evenmin als bij de subjectieve loopafstand (paragraaf 4.1.3.1.2) is omrekening in QALY 's zinvol, daar dan alleen maar de verschillen ten gunste van de behandeling met anticoagulantia geaccentueerd worden. Het effect van de behandeling met anticoagulantia is dus niet alleen op de subjectieve loopafstand aantoonbaar, doch kan ook geobjectiveerd worden met behulp van het dopplersonderzoek.

Onderzocht is voorts nog, of het dopplersonderzoek in de volgende subgroepen nog andere resultaten oplevert: de groep patiënten, die conservatief behandeld wordt, de groep patiënten behandeld met een bifurcatieprothese, de groep patiënten, die een desobstructie ondergaat en de groep patiënten, bij wie een lumbale sympatectomie verricht wordt. Er wordt geen statistisch significant verschil in dopplerresultaten in de

vermelde subgroepen gevonden tussen de mét en zonder anticoagulantia behandelde groep. Deze uitkomsten dienen wel met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden, gezien de geringe aantallen patiënten in deze subgroepen (vooral in de groep patiënten, die een lumbale sympatectomie ondergaat).

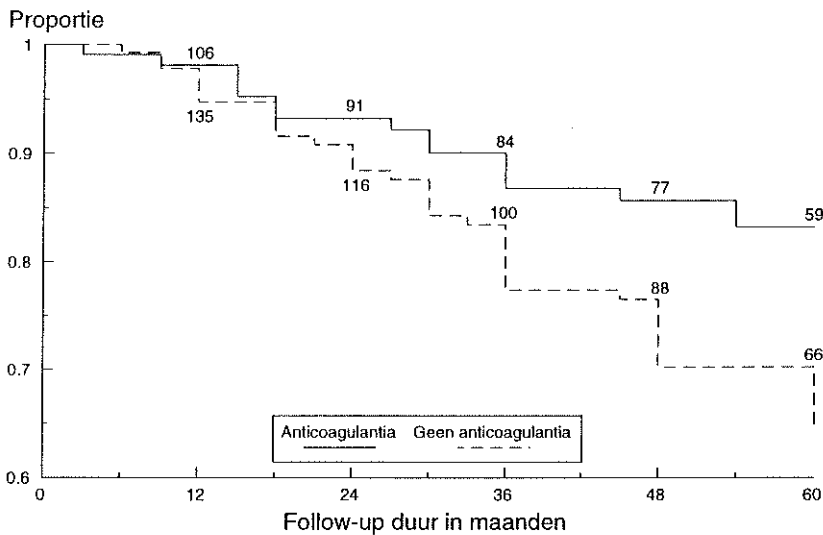
4.1.4 Studie-eindpunten.

Om een meer volledig inzicht te krijgen in het effect van het gebruik van orale anticoagulantia op de progressie van atherosclerotisch vaatlijden, is een frequentietabel gemaakt van studie-eindpunten (zie paragraaf 3.2.4. voor de definitie van de studie-eindpunten). In tabel 4.1.46 wordt de situatie weergegeven na een follow-up van vijf jaar. Eenzelfde tabel is voor ieder controletijdstip vervaardigd, waardoor een indruk verkregen kan worden over de tijdsduur, die verstrijkt tussen opname in de studie en het optreden van verschillende eindpunten (Tabellen A4.1.35. - A4.1.41.).

Tabel 4.1.46. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van vijf jaar. (n: aantal patiënten, f: frequentie studie-eindpunt per 1000 behandelingsjaren).

Studie-eindpunten.	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	f	n	f
Progressie vaatlijden	15		37	
Angina pectoris	1	2,2	3	5,5
Myocard infarkt	2	4,4	15	27,3
TIA	2	4,4	2	3,6
CVA	2	4,4	3	5,5
Indicatie tot vaatreconstructie	8	17,5	12	21,9
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	-	2	3,6
Overlijden	9		13	
Myocardinfarkt	-	-	3	5,5
CVA	2	4,4	1	1,8
Carcinoom	3	6,6	1	1,8
Andere oorzaak	-	-	1	1,8
Oorzaak onbekend	4	8,7	7	12,8
Verandering medicatie	10		6	
Gestaakt wegens bloeding	2	4,4	-	-
Medicatie gestart op:				
harde indicatie	-	-	4	7,3
dubieuze indicatie	-	-	2	3,6
Medicatie gestaakt op:				
harde indicatie	2	4,4	-	-
dubieuze indicatie	6	13,1	-	-

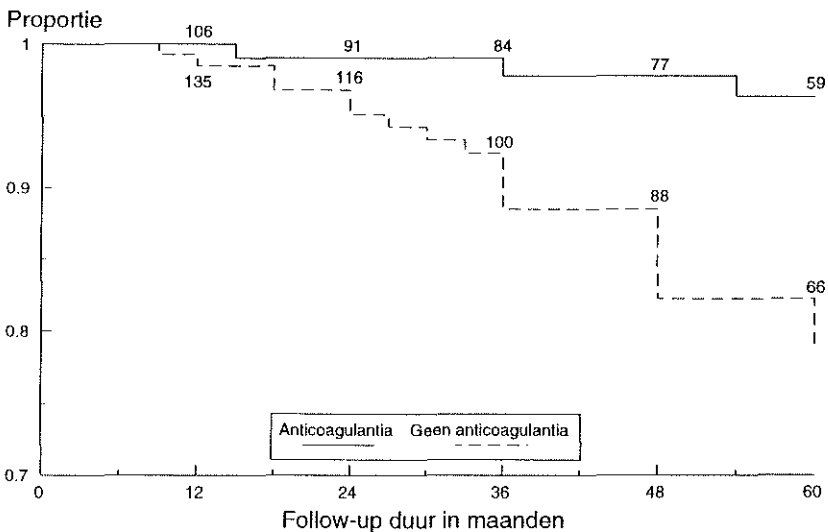
Om een effect van de behandeling met anticoagulantia op de progressie van het vaatlijden te onderzoeken, is een aantal van de studie-eindpunten samengevoegd tot één groep. Tot deze groep worden de volgende eindpunten gerekend: angina pectoris, myocardinfarkt, TIA, CVA, thromboseran van een vasculaire reconstructie zonder indicatie tot reoperatie, indicatie tot vaatoperaties, overlijden tengevolge van een myocardinfarkt en tenslotte overlijden tengevolge van een CVA. Deze groep wordt verder aangeduid met de term "progressie van (algemeen) vaatlijden". Het effect op de progressie van het vaatlijden, zoals tevoren gedefinieerd, in de groep patiënten behandeld met anticoagulantia en in de groep patiënten, die niet met anticoagulantia worden behandeld, is in grafische vorm weergegeven in een Kaplan-Meier curve (Figuur 4.1.16.). Met behulp van de logranktoets wordt een statistisch significant verschil tussen beide groepen vastgesteld ($p = 0,011$).



Figuur 4.1.16: Kaplan-Meier curves, weergevend de proporties van patiënten **zonder** progressie van **algemeen** vaatlijden. Boven de curves staan de aantallen patiënten at risk vermeld. De schaal van de y-as is aangepast.

De voornaamste determinanten van dit verschil zijn het aantal myocardinfarcten en het aantal indicaties tot vaatoperaties (tabel 4.1.46). Van de patiënten, die een hartinfarkt doormaken, is nagegaan of zij een voorgeschiedenis van cardiovasculaire afwijkingen hebben en of afwijkingen op het ECG bestaan bij opname in de studie. De beide patiënten behandeld met anticoagulantia, die een hartinfarkt doormaken, hebben een blanco voorgeschiedenis. Van de vijftien zonder anticoagulantia behandelde patiënten, die een hartinfarkt doormaken, heeft één patiënt een hartinfarkt in de voorgeschiedenis en hebben twee patiënten angina pectoris. Slechts één patiënt in de groep behandeld zonder anticoagulantia heeft bij opname in het onderzoek ECG

afwijkingen, namelijk intraventriculaire geleidingsstoornissen. Alle andere patiënten ontwikkelen dus een hartinfarkt zonder enige aanwijzing in de voorgeschiedenis of ECG afwijkingen, duidend op coronair vaatlijden. Enigszins anders is de situatie bij patiënten, die overlijden tengevolge van een myocardinfarkt. De drie vermelde patiënten hebben alle angina pectoris bij opname in het onderzoek, waarbij twee patiënten ook vroeger een myocard infarkt doorgemaakt hebben. Alle drie patiënten hebben een afwijkend ECG: twee patiënten vertonen tekenen van een oud infarkt en één patiënt tekenen van ischaemie. Overigens is er bij alle patiënten met angina pectoris sprake van een stabiele situatie bij opname in de studie, reden om bij deze patiënten geen coronaire angiografie of coronaire vaatchirurgie te verrichten. Bij opname in de studie is het aantal patiënten in de niet met anticoagulantia behandelde groep met een hartinfarkt in de voorgeschiedenis lager, met angina pectoris daarentegen hoger dan de overeenkomstige aantallen in de met anticoagulantia behandelde groep. Het aantal patiënten in de groep behandeld zonder anticoagulantia met een afwijkend ECG is eveneens lager dan in de met anticoagulantia behandelde groep. Het hogere aantal hartinfarkten in de groep behandeld zonder anticoagulantia wordt dus niet verklaard door een verschil in prevalentie van coronair vaatlijden bij opname in de studie. Een afdoende verklaring vormt het verschil in behandeling: zet men de progressie van alleen coronair vaatlijden (angina pectoris, myocardinfarkten en overlijden aan myocardinfarkten) uit in een Kaplan- Meier curve, dan krijgt men de figuur 4.1.17.



Figuur 4.1.17: Kaplan-Meier curves, weergevend de proporties van patiënten **zonder** progressie van **coronair** vaatlijden. Boven de curves staan de aantallen patiënten at risk vermeld. De schaal van de y-as is aangepast.

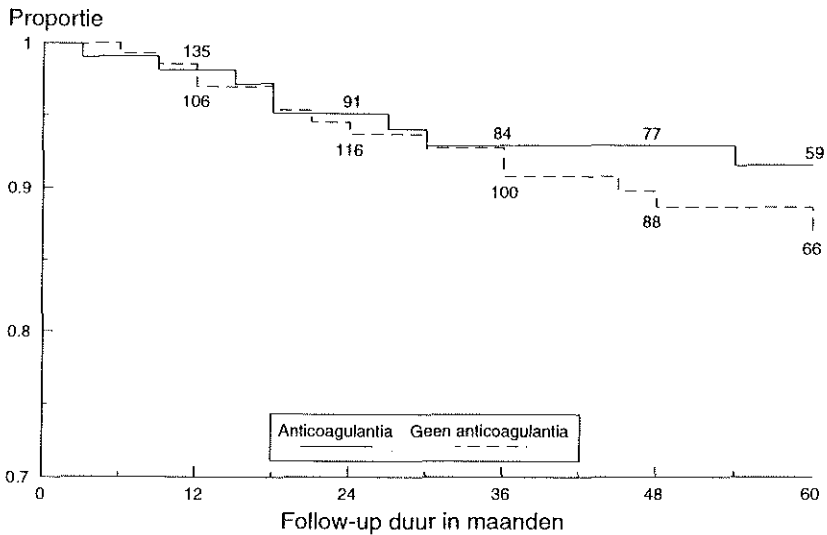
Met behulp van de logranktoets wordt een p-waarde van $< 0,001$ berekend. Dat de voorgeschiedenis daarbij wel enige rol speelt, blijkt, wanneer de invloed van verschillende combinaties van voorgeschiedenis en behandeling wordt nagegaan. De bij deze analyse toegepaste logranktoets levert een p-waarde op van 0,09. Uit deze gegevens kan men afleiden, dat het gebruik van orale anticoagulantia enige bescherming biedt aan patiënten, die een positieve voorgeschiedenis van coronair vaatlijden hebben.

Bij bestudering van de groep patiënten, die hetzij voor de eerste maal, hetzij opnieuw geopereerd moet worden, blijkt, dat de noodzaak of indicatie voor het verrichten van een vasculaire operatie niet altijd even duidelijk is. Een aantal patiënten wordt geopereerd, omdat zijzelf aangeven, dat de claudicatieklachten toenemen. Deze achteruitgang kan echter in lang niet alle gevallen met behulp van dopplersonderzoek geobjectiveerd worden. Dit blijkt in zowel de mét anticoagulantia als de zonder anticoagulantia behandelde groep het geval. Of een indicatie tot operatie, behalve op grond van subjectieve klachten, ook gesteld is op grond van een achteruitgang in het dopplersonderzoek, is uitgezocht.

Tabel 4.1.47. *Relatie tussen subjectieve klachten en objectieve bevindingen bij dopplersonderzoek in de groep patiënten, bij wie een vasculaire reconstructie verricht wordt. (n : aantal patiënten).*

Subjectief slechter	Anticoagulantia	
	Wel n	Geen n
Dopplersonderzoek gelijk	4	3
Dopplersonderzoek slechter	4	9
Totaal	8	12

Wordt de progressie van alleen het perifere vaatlijden (indicatie tot vaatoperatie, thromboserende vasculaire reconstructie niet gevolgd door reoperatie) in een Kaplan-Meier curve uitgezet voor alle patiënten, dan blijkt het resultaat berekend met behulp van de logranktoets niet significant verschillend, met een p-waarde van 0,41 (figuur 4.1.18.). Worden de 7 patiënten, die op vooral subjectieve gronden geopereerd worden, niet in de analyse betrokken, dan blijkt het verschil evenmin statistisch significant ($p = 0,23$).



Figuur 4.1.18: Kaplan-Meier curves, weergevend de proporties van patiënten **zonder** progressie van **perifeer** vaatlijden. Bij de curves staan de aantallen patiënten at risk vermeld. De schaal van de y-as is aangepast.

Om het effect van de behandeling met anticoagulantia op de progressie van alleen het perifeer vaatlijden te evalueren in de groep patiënten, die conservatief behandeld wordt en de groep patiënten, die voor opname in het onderzoek geopereerd zijn, zijn Kaplan-Meier Curves vervaardigd en logrank-toetsen berekend. Het verschil in progressie tussen de operatief en conservatief behandelde patiënten in de groep, behandeld zonder anticoagulantia, is niet significant ($p = 0,059$). Geen verschil in progressie is aantoonbaar, wanneer operatief en conservatief behandelde patiënten anticoagulantia gebruiken ($p = 0,73$). De logranktoets, die beide resultaten combineert levert dan ook geen significant verschil op ($p = 0,19$). Gezien deze resultaten lijkt het er echter op, dat conservatief behandelde patiënten een wat ongunstiger prognose hebben dan operatief behandelde patiënten, indien zij geen anticoagulantia gebruiken.

Een aantal andere rubrieken in de tabel met studie-eindpunten (tabel 4.1.46) verdient nog de aandacht:

- Ten eerste de rubriek met de groep patiënten overleden aan onbekende oorzaak. Bij 2 patiënten is de doodsoorzaak niet te achterhalen, omdat nadere gegevens aangaande de doodsoorzaak verloren zijn gegaan. Alle andere patiënten overlijden acuut, waarbij de oorzaak van overlijden niet door nader onderzoek geëvalueerd is.

- Ten tweede de rubriek met patiënten, bij wie de medicatie veranderd is. De twee patiënten, bij wie de anticoagulantia gestaakt zijn wegens een bloeding, zijn reeds vermeld in de paragraaf complicaties (paragraaf 4.1.8.1.). Behandeld met anticoagulantia zijn 4 patiënten op de volgende indicaties: tweemaal een diepe veneuze

thrombose, éénmaal een longembolie en éénmaal een perifere embolie in een teen. Bij één van de twee patiënten, die op dubieuze indicatie orale antistolling gekregen hebben, is de reden van voorschrijven geheel onduidelijk. Bij de tweede patiënt is hernieuwd optreden van claudicatie klachten na een tijdelijke remissie de reden geweest om behandeling met anticoagulantia te beginnen.

Tweemaal is de behandeling op indicatie gestaakt: éénmaal bij een patiënt met cholestase, bij de tweede patiënt is een slecht te behandelen hypertensie de reden de behandeling te stoppen.

De behandeling is op dubieuze indicatie gestaakt bij zes patiënten: Een duidelijke motivering van de behandelend arts om de behandeling te stoppen wordt bij geen van de zes gegeven. Mogelijk is het feit, dat de zes patiënten geen klachten meer hebben en de follow-up bijna voltooid is, de aanleiding geweest de behandeling te staken.

4.1.4.1 *Prognostische factoren*

Om het effect van een aantal factoren op het beloop van atherosclerotisch vaatlijden te evalueren, zijn Kaplan-Meier curves vervaardigd, waarbij telkens het verloop van de curves, met de te onderzoeken factor als variabele, vergeleken is. Onderzocht is de invloed van :

- Ten eerste factoren, die uit de anamnese bij opneming in het onderzoek naar voren komen. Nagegaan is de invloed van:

- de leeftijd
- het geslacht
- het progressieve karakter van de klachten
- het roken
- de aantallen gerookte sigaretten
- diabetes mellitus
- de voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten
- de operatieve behandeling
- hypertensie
- de Quetelet index (gewicht)

- Ten tweede factoren, verkregen uit nader onderzoek. Van de laboratoriumbepalingen zijn alleen de bepalingen van het lipidspectrum bruikbaar. Bij de hemoglobine-, trombocyten- en nierfunctie bepalingen worden zo weinig afwijkende waarden gevonden, dat nadere analyse van de invloed van deze factoren niet zinvol is.

- Ten derde factoren, verkregen door technisch onderzoek. Het betreft een aantal factoren, afgeleid van de resultaten van:

- angiografisch onderzoek en
- het dopplersonderzoek

Om nu de prognostische waarde van alle vermelde factoren voor de progressie van het vaatlijden te onderzoeken, is gebruik gemaakt van statistisch analyse met behulp van het proportional hazards model. **Bij deze analyse blijkt de voornaamste prognostische factor het anticoagulantia gebruik.** Aan de factoren voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten en operatieve behandeling wordt een lagere waardering toegekend. De andere onderzochte factoren hebben zo goed als geen prognostische waarde.

Het belang van een bepaalde factor kan uitgedrukt worden in een relatief risico, d.w.z. de kans, dat zich bij een patiënt tijdens de follow-up een studie-eindpunt voordoet, wanneer deze factor bij die patiënt voorkomt. Onderstaande tabel geeft de relatieve risico's van de vermelde drie factoren:

Tabel 4.1.48. *Relatieve risico 's van een aantal prognostische factoren voor de progressie van (algemeen) vaatlijden.*

Prognostische factor	Relatieve risico	P-waarde
Geen anticoagulantia ⁽¹⁾	2,0	0,01
Positieve voorgeschiedenis ⁽²⁾	1,6	0,10
Conservatieve behandeling ⁽³⁾	0,9	0,80

(1) Ten opzichte van behandeling met anticoagulantia.

(2) Ten opzichte van negatieve voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.

(3) Ten opzichte van operatieve behandeling.

4.1.5 *Uitval uit de studie.*

Gedurende de follow-up verschijnt een aantal patiënten niet meer voor controle. Zo goed mogelijk is getracht deze patiënten weer te motiveren aan het onderzoek deel te nemen om de uitval uit het onderzoek te beperken. In tabel 4.1.49 zijn een aantal redenen voor uitval uit de studie weergegeven.

Tabel 4.1.49. *Redenen van uitval uit de studie. (n: aantal patiënten, %: percentage van het totale aantal patiënten in de betreffende behandelingsgroep).*

Reden uitval	Wel		Geen	
	n	%	n	%
Verhuizing	1	1	4	3
Weigeren therapie	2	2	-	-
Geen follow-up	8	7	12	9

In de bovenstaande tabel is de totale uitval na vijf jaar weergegeven. Daar uitval door niet meer verschijnen voor verdere follow-up verspreid over de totale follow-up duur voorkomt, zijn van de vermelde 8 en 12 patiënten nog aanzienlijke hoeveelheden follow-up gegevens in de analyse verwerkt. Complete remissie van claudicatieklachten is voor een aantal patiënten reden geweest om van verdere deelneming aan het onderzoek af te zien. In de niet met anticoagulantia behandelde groep is een aantal patiënten gedemotiveerd geraakt, omdat geen enkele medicamenteuze behandeling werd voorgeschreven. Uiteindelijk is de totale uitval uit de studie binnen acceptabele grenzen ($\leq 10\%$) gebleven.

4.1.6 *Samenvatting resultaten Studie I*

In studie I zijn voornamelijk buiten Rotterdam woonachtige patiënten met zowel conservatief als operatief behandelde claudicatio intermittens klachten opgenomen met inachtneming van een aantal exclusiecriteria. Na opneming in de studie is gerandomiseerd tussen behandeling met en behandeling zonder anticoagulantia. Beide groepen patiënten zijn halfjaarlijks gecontroleerd gedurende de eerste drie jaar, daarna jaarlijks tot een follow-up duur van vijf jaar. Bij elke controle is de anamnese genoteerd, een lichamelijk onderzoek verricht en een dopplerinspanningsonderzoek uitgevoerd. Tijdens het verloop van de studie zijn de complicaties van de antistollingsbehandeling en het voorkomen van tevoren gedefinieerde studie-eindpunten geverifieerd en geregistreerd.

De groep patiënten behandeld met anticoagulantia is wat betreft de gegevens uit anamnese, lichamelijk onderzoek en technisch onderzoek bij opneming in de studie goed vergelijkbaar met de groep patiënten behandeld zonder anticoagulantia. In beide groepen patiënten wordt ongeveer de helft van de patiënten voor opneming in de studie geopereerd, waarbij de verdeling in verschillende operatieve behandelingen, namelijk bifurcatie prothese, desobstructie en lumbale sympatectomie, vergelijkbaar is. De follow-up is bij vrijwel alle patiënten voltooid.

Uit de analyse van follow-up gegevens blijkt, dat behandeling met anticoagulantia invloed heeft op het klachtenpatroon. Aan het eind van de controle blijkt een groter aantal patiënten in de anticoagulantia groep geen claudicatie klachten meer te hebben dan in de onbehandelde groep. Daar geen essentieel verschil aangetoond kan worden in de subjectieve indruk, die patiënt zelf over het beloop van de klachten geeft, is niet helemaal duidelijk, hoe dit verschil in voorkomen van claudicatie klachten verklaard moet worden. Met behulp van een non-homogene Markov analyse wordt echter wel een effect van de behandeling met anticoagulantia aangetoond op de loopafstand, zoals deze door de patiënt opgegeven wordt. Patiënten behandeld met anticoagulantia vermelden een grotere loopafstand gedurende een langere periode dan zonder anticoagulantia behandelde patiënten. De indeling in stadia tenslotte is bij beide behandelingsgroepen niet verschillend.

In beide behandelingsgroepen heeft slechts een gering aantal patiënten het roken na opneming in de studie gestaakt. Het percentage patiënten, dat blijft roken, is gedurende de follow-up vrij constant.

Het aantal complicaties van de antistollingsbehandeling, zeker het aantal ernstiger bloedingen, is laag: slechts bij twee patiënten zijn de anticoagulantia wegens een bloeding gestaakt. Een duidelijke relatie tussen het begin van de antistollingsbehandeling en het optreden van complicaties wordt niet waargenomen.

Gedurende de follow-up treden geen statistisch significante veranderingen tussen beide behandelingsgroepen op in de bevindingen van het lichamenlijk onderzoek noch in het voorkomen van perifere pulsaties of trofische stoornissen.

De loopafstand, afgelegd bij doppleronderzoek, blijkt gedurende de follow-up in beide behandelingsgroepen niet te verschillen. De vergelijking van de curves, verkregen bij elk doppleronderzoek tijdens de follow-up, met de curve van het uitgangsonderzoek of de curve van het voorgaande doppleronderzoek, levert wel een verschil tussen beide groepen op. Het percentage patiënten, bij wie het doppleronderzoek als slechter beoordeeld wordt dan het uitgangsonderzoek, is in de onbehandelde groep continue hoger dan in de met anticoagulantia behandelde groep. Met behulp van technieken als Anova en non-homogene Markov analyse kan aangetoond worden, dat het gebruik van anticoagulantia de progressie van perifeer vaatlijden, geobjectiveerd met behulp van het doppleronderzoek belemmert. Dit effect komt al na een follow-up duur van 1 jaar tot uiting.

Wordt de invloed van behandeling met anticoagulantia op het voorkomen van die studie-eindpunten nagegaan, die als progressie van atherosclerotisch vaatlijden aan te merken zijn, dan wordt een statistisch significant verschil ten voordele van de met anticoagulantia behandelde groep gevonden. Het aantal hartinfarcten in de behandelde groep blijkt beduidend lager, ondanks het feit, dat in deze groep meer patiënten voorkomen met een voorgeschiedenis van coronair vaatlijden en bovendien meer patiënten ECG afwijkingen vertonen dan in de onbehandelde groep. Het aantal malen, dat een indicatie tot vaatoperatie gesteld wordt, is in de onbehandelde groep hoger dan in de behandelde groep, doch dit verschil is niet statistisch significant.

Wordt de invloed van een groot aantal factoren uit anamnese, lichamenlijk onderzoek en technisch onderzoek geëvalueerd via het proportional hazards model, dan worden drie factoren met elk een verschillende prognostische waarde voor de progressie van atherosclerotisch vaatlijden gevonden. *De belangrijkste factor is het anticoagulantia gebruik.* Indien geen anticoagulantia gebruikt worden, is de kans op progressie van algemeen atherosclerotisch vaatlijden 2 maal groter, dan wanneer wel anticoagulantia gebruikt worden. Factoren met een lagere prognostische waarde zijn de voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten en de conservatieve behandeling.

Evaluatie van de resultaten van het doppleronderzoek en van het voorkomen van studie-eindpunten in de verschillende subgroepen van geopereerde patiënten levert geen andere uitkomsten op dan in de studie-populatie als geheel: de behandeling met anticoagulantia blijkt ook in de onderzochte subgroepen effectiever dan de behandeling zonder anticoagulantia. Enige voorzichtigheid bij deze uitspraak is wel geboden, gezien de geringe aantallen patiënten in de verschillende subgroepen.

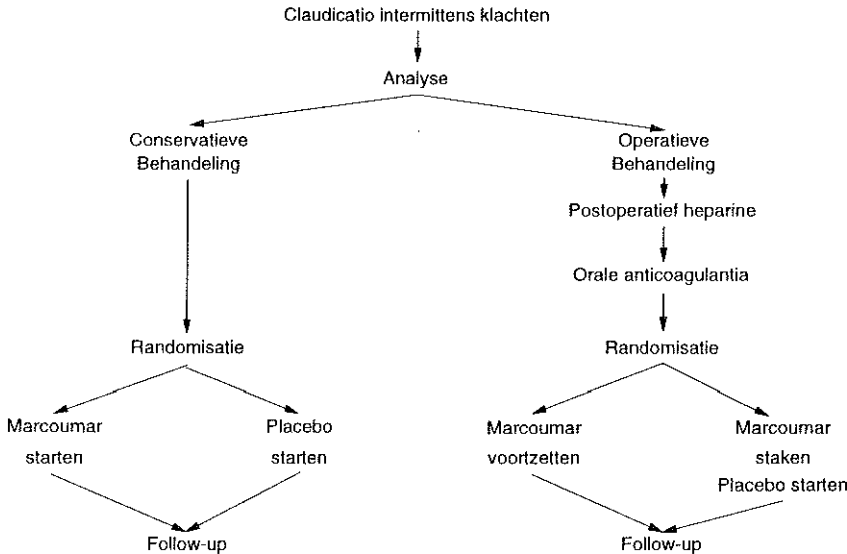
De uitval van patiënten uit de studie tenslotte is binnen acceptabele grenzen gebleven.

4.2 Resultaten studie II

4.2.1 Algemeen

In studie II zijn alleen patiënten opgenomen, die in Rotterdam wonen. Na opnemng van zowel operatief als conservatief behandelde patiënten in het onderzoek, is gerandomiseerd tussen behandeling met orale anticoagulantia en placebo. De randomisatieprocedure is in figuur 4.2.1 schematisch weergegeven. Controle van het niveau van antistolling is door één thrombosedienst uitgevoerd. Gedurende de follow-up is regelmatig de vasculaire toestand vervolgd en geobjectiveerd met behulp van het doppleronderzoek.

In de volgende paragrafen wordt eerst de praktische uitvoering van de behandeling met anticoagulantia besproken, worden vervolgens de gegevens van de patiënten beschreven bij opnemng in de studie, waarna tenslotte de follow-up gegevens met de uitkomsten van statistisch onderzoek besproken worden.



Figuur 4.2.1: Randomisatie schema studie II

4.2.1.1 *Anticoagulantia en placebotabletten.*

Alle patiënten in studie II worden behandeld met **fenprocoumon** (Marcoumar[®]) of **placebotabletten**. Zoals reeds beschreven is (zie paragraaf 3.3.6.), is pas na goedkeuring van het onderzoek en het studieprotocol de beschikking verkregen over placebotabletten. Deze placebotabletten zijn ons ter beschikking gesteld door de firma Hoffmann-La Roche. Aangezien alleen de werkzame stof in de placebotabletten ontbreekt, zijn uiterlijk, geur, kleur en smaak identiek aan de fenprocoumontabletten. Verpakking in eenheden van honderd tabletten is door de apotheek van het Dijkzigt ziekenhuis verzorgd. Uitreiking van de tabletten geschiedde door de thrombosedienst.

4.2.1.2 *Praktische uitvoering*

Door aspecten, verbonden aan de uitvoering van deze studie, zoals toekenning van de behandeling, controle en uitreiking van de placebotabletten, is het verstandiger geoordeeld de patiënten te laten controleren door één thrombosedienst. Dit is aanvankelijk de thrombosedienst van het Dijkzigt ziekenhuis geweest, later de thrombosedienst van de Stichting Klinisch Chemisch Laboratorium te Rotterdam (Glashaven). Om praktische (geografische) redenen is het onderzoek beperkt tot patiënten woonachtig in Rotterdam. De randomisatieprocedure is reeds in een eerdere paragraaf besproken (zie paragraaf 3.2.3.2.). Bij de behandeling met fenprocoumon is gestreefd naar een therapeutisch niveau van antistolling met een thrombotestwaarde tussen de vijf en tien procent. Dit therapeutisch niveau van antistolling en de controle op dat niveau is voor de onderzochte patiëntengroep niet verschillend geweest van het niveau en de controle voor patiënten, die niet in het onderzoek zijn opgenomen. Bij het gebruik van placebo is gestreefd naar een willekeurige regeling van controle en dosering. Gedurende de loop van de studie is een dergelijk controle en doseringsschema een probleem gebleken door de kennelijk telkens opkomende neiging de placebotabletten met zekere regelmaat te doseren. De oplossing van dit probleem heeft bestaan uit de koppeling van het controle- en doseringsschema van een placebo-patiënt aan het controle- en doseringsschema van een fenprocoumon patiënt. Met andere woorden, als de thrombotest-waarde van een marcoumar gebruikende patiënt niet in de therapeutische marge valt en om die reden de controlefrequentie wordt opgevoerd en de dosering van de medicatie wordt aangepast, dan wordt ook de controlefrequentie veranderd en de dosering aangepast bij de placebo-gebruikende patiënt (één marcoumar-patiënt en één placebo-patiënt vormen op die manier een zogenaamd behandelingspaar). Regelmatig overleg tussen Thrombosedienst en onderzoeker heeft plaats gevonden bij problemen aangaande de behandeling en bij het voorkomen van studie-eindpunten, waarbij de onderzoeker echter **niet** op de hoogte gebracht is van de toegekende behandeling.

4.2.1.3 *Conservatief behandelde patiënten.*

Indien besloten werd een patiënt met claudicatio intermittens conservatief te behandelen, dan werd deze bij de Thrombosedienst aangemeld. Patiënt werd door de Thrombosedienst voor een eerste contact opgeroepen, waarna randomisatie op de beschreven wijze plaatsvond. Controle van de behandeling met marcoumar of placebo

werd vervolgens uitsluitend door de Thrombosedienst verricht. Onafhankelijk van deze behandeling, vond regelmatig controle op onze polikliniek plaats volgens het reeds eerder beschreven schema (zie paragraaf 3.3.1.). Daarnaast kregen de patiënten het advies het roken te staken, een aantal malen per dag te gaan wandelen en zorg te dragen voor gewichtsvermindering in geval van overgewicht.

4.2.1.4 *Operatief behandelde patiënten.*

Het perioperatieve en postoperatieve gebruik van anticoagulantia werd reeds in paragraaf 3.3.3.4 beschreven. Postoperatief werd profylactisch intraveneus heparine toegediend in een dosering van 12.000 E per 24 uur met behulp van een infusiepomp. Zodra mogelijk, werd behandeling met marcoumar aangevangen. Bij het bereiken van een adequaat niveau van antistolling (TT < 15%), werd de intraveneuze toediening van heparine gestaakt. De antistollingsbehandeling werd gedurende het verdere verloop van de opname voortgezet tot ontslag. Alle patiënten, die een lumbale sympatectomie ondergingen, werden postoperatief behandeld met marcoumar. Na ontslag werden de patiënten verwezen naar de Thrombosedienst, alwaar randomisatie plaatsvond zonder enige vorm van stratificatie. Afhankelijk van de toewijzing werd bij de ene groep patiënten de behandeling met marcoumar voortgezet en werd bij de andere groep de behandeling met marcoumar vervangen door placebotabletten. De verdere controle en behandeling van geopereerde patiënten week niet af van de controle en behandeling van conservatief behandelde patiënten (zie paragraaf 4.2.1.3.).

4.2.2 Basisgegevens bij aanvang studie.

4.2.2.1 Algemene gegevens.

Manlijke en vrouwelijke patiënten zijn over beide behandelingsgroepen verdeeld, zoals in tabel 4.2.1 vermeld :

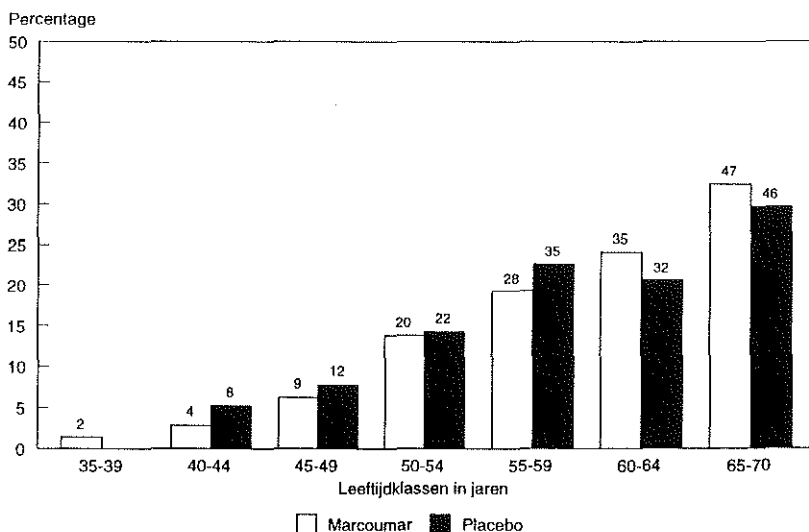
Tabel 4.2.1. Verhouding mannen-vrouwen. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Mannen	128	43	113	38
Vrouwen	27	9	32	10
Totaal	155	52	145	48

Een duidelijk verschil tussen beide groepen is niet aantoonbaar ($p=0,4$, X^2 toets).

Leeftijd.

In figuur 4.2.2 wordt een indeling naar leeftijd in klassen voor beide behandelingsgroepen weergegeven. Met de X^2 toets wordt geen statistisch significant verschil tussen beide groepen gevonden ($p=0,6$).



Figuur 4.2.2: Leeftijdsindeling in klassen. Boven de kolommen staan de absolute aantallen patiënten vermeld.

4.2.2.2 Anamnese

Symptomen van claudicatio intermittens zijn gelokaliseerd in één of beide benen. Een indeling naar lokalisatie wordt in tabel 4.2.2 gegeven:

Tabel 4.2.2. Lokalisatie claudicatieklachten. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Lokalisatie	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Rechterbeen	50	17	36	12
Linkerbeen	42	14	45	15
Beide benen	63	21	64	21
Totaal	155	52	145	48

Een verschil tussen beide behandelingsgroepen wat betreft lokalisatie is niet aantoonbaar (X^2 toets, $p=0,4$).

Ernst klachten.

Afhankelijk van de ernst van de klachten zijn patiënten ingedeeld in de verschillende stadia van Fontaine. Deze indeling is als volgt:

- Stadium I : patiënten met afwijkingen, doch zonder klachten.
- Stadium II : patiënten met claudicatio intermittens
- Stadium III: patiënten met claudicatio klachten en nachtelijke pijn.
- Stadium IV: patiënten met rustpijn en/of gangreen.

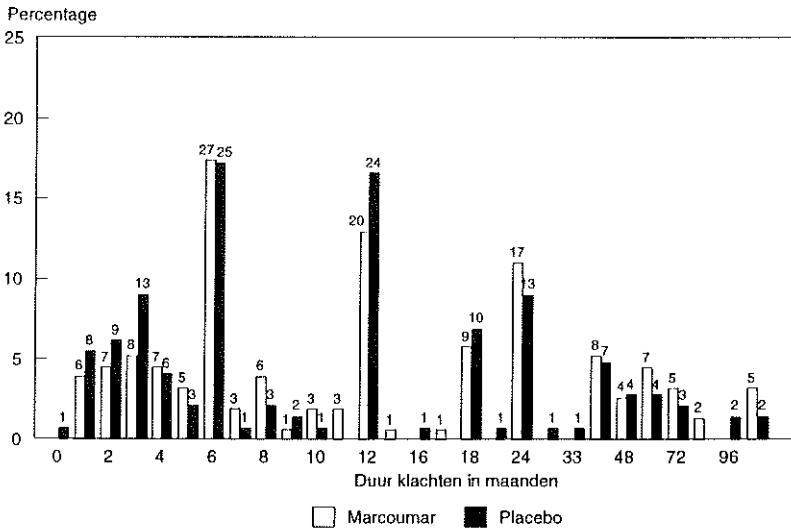
Asymptomatische patiënten (stadium I) worden niet in de studie opgenomen. De tabel (tabel 4.2.3) geeft de stadiumindeling voor beide behandelingsgroepen bij aanvang van de studie. Er is geen significant verschil tussen beide groepen in stadiumindeling (X^2 toets, $p=0,9$).

Tabel 4.2.3. Stadiumindeling bij aanvang van de studie. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Stadiumindeling	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Stadium II	144	48	135	44
Stadium III	8	3	8	3
Stadium IV	3	1	2	1
Totaal	155	52	145	48

Duur klachten.

De duur van de klachten voor aanvang van de behandeling vertoont een grote spreiding van minimaal 1 maand tot 10 jaar. In de frequentieverdeling van de klachtenduur valt een drietal pieken op: bij een klachtenduur van 6 maanden, 12 maanden en 24 maanden. In beide behandelingsgroepen geven de meeste patiënten een klachtenduur van 6 maanden op. De gemiddelde klachtenduur in de marcoumar groep bedraagt 20 maanden, in de placebo groep 17 maanden. In figuur 4.2.3 is de duur van de klachten voor beide behandelingsgroepen grafisch weergegeven. Een statistisch significant verschil in klachtenduur is niet aan te tonen (X^2 toets, $p=0,68$).



Figuur 4.2.3: De duur van de claudicatio intermittens klachten voor aanvang van de behandeling. Boven de kolommen staan de absolute aantallen patiënten vermeld.

Progressie van klachten.

Anamnestic geeft 63,7% van de patiënten bij aanvang van de studie te kennen, dat de klachten progressief zijn, terwijl 34,3% aangeeft, dat de klachten stabiel zijn. Bij 2% van de patiënten is niet naar progressie van de klachten geïnformeerd (tabel 4.2.4).

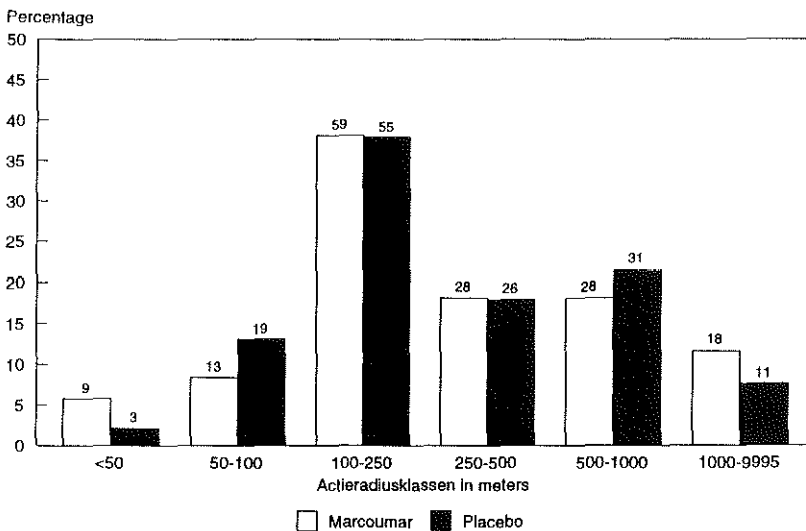
Tabel 4.2.4 Progressie van klachten. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Progressie	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Ja	101	34	90	30
Nee	52	17	51	17
Onbekend	2	1	4	1
Totaal	155	52	145	48

Met een p-waarde van 0,6 (X^2 toets) is er geen sprake van een statistisch significant verschil tussen beide groepen. Overigens houdt het feit, dat de klachten progressief zijn, niet automatisch in, dat operatieve behandeling ingesteld wordt. In de marcoumar groep worden 47 patiënten (16%) geopereerd, in de placebo groep bedraagt dit aantal 40 (13%).

Loopafstand.

De door patiënten opgegeven loopafstand wisselt sterk. Het totale bereik van afstanden, van onbepaald tot 0 meter, is onderverdeeld in een aantal discrete klassen met een telkens toenemende beperking van de actieradius. De grenswaarden van deze klassen zijn arbitrair gekozen. Een indeling in actieradiusklassen van de door patiënten opgegeven loopafstanden wordt weergegeven in een staafdiagram (figuur 4.2.4).



Figuur 4.2.4: Een indeling in actieradiusklassen van de door patiënten opgegeven loopafstanden voor aanvang van de behandeling. Boven de kolommen staan de absolute aantallen patiënten vermeld.

Er is geen verschil tussen beide groepen patiënten (X^2 toets, $p=0,3$). Het grootste aantal patiënten bevindt zich in de klasse 100-250 meter.

Bijkomende ziekten.

Naar andere cardiovasculaire aandoeningen is expliciet gevraagd, evenals naar niet gerelateerde bijkomende ziekten. Van de aldus verkregen gegevens is het volgende overzicht samengesteld (tabel 4.2.5):

Tabel 4.2.5. *Bijkomende ziekten. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

Bijkomende ziekten.	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Myocardinfarct	13	4	17	6
Angina pectoris	20	7	20	7
Ritmestoornissen	4	1	5	2
Transient Ischaemic Attack	-	-	4	1
Cerebrovasculair accident	4	1	1	0,5
Nierfunctiestoornissen	5	2	6	2
Diabetes mellitus	7	2	13	4
CARA	29	10	23	8
Ulcuslijden	24	8	27	9
Potentiële stoornissen	31	11	31	11

Gezien het belang van ulcuslijden als relatieve contra-indicatie voor het gebruik van orale anticoagulantia is opvallend, dat een redelijk aantal patiënten in beide behandelingsgroepen, hetzij in het verleden een operatie heeft ondergaan voor ulcuslijden, hetzij medicamenteus behandeld is voor een peptisch ulcus. Er bestaat tussen beide groepen patiënten geen statistisch significant verschil in samenstelling (X^2 toets, $p>0,1$). Gezien het belang, dat aan het voorkomen van diabetes mellitus als risicofactor bij de behandeling van het perifeer vaatlijden in de literatuur toegekend wordt, wordt deze bijkomende aandoening in de volgende paragraaf apart besproken.

Diabetes mellitus.

De wijze, waarop de diabetes mellitus behandeld wordt, is een graadmeter voor de ernst van de diabetes en daarom van belang voor de progressie van het vaatlijden. Door een onderscheid te maken tussen behandeling met alleen diëet, behandeling met diëet en orale antidiabetica en behandeling met diëet en insuline, wordt het volgende overzicht verkregen:

Tabel 4.2.6. *Diabetes mellitus. (n : aantal patiënten).*

Diabetes mellitus	Marcoumar		Placebo	
	n		n	
Totaal aantal	7		14	
Geen behandeling	2		2	
Alleen diëet	1		3	
Orale antidiabetica + diëet	4		7	
Insuline + diëet	-		2	

In de marcoumar groep komen geen patiënten voor, die insuline gebruiken, dit in tegenstelling tot de placebo groep. Een statistisch significant verschil levert dit niet op (X^2 toets, $p > 0,1$).

Vasodilatantia en antihypertensiva.

Bij de aanvang van de studie is ook expliciet geïnformeerd naar het gebruik van vasodilatantia en antihypertensiva, voorgeschreven voor de claudicatie klachten of voor hypertensie:

Tabel 4.2.7. *Medicatie bij aanvang studie. (n : aantallen, % : percentages van het totale aantal patiënten).*

Medicatie	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Vaatverwijders	22	7	17	6
Antihypertensiva	28	9	30	10

Tussen beide groepen bestaat geen statistisch significant verschil in het gebruik van vasodilatantia en van antihypertensiva (X^2 toets, $p=0,6$). De vaatverwijdende medicatie is bij opnemings in het onderzoek gestaakt. Aan huisartsen of behandelend specialisten is geadviseerd geen beta-blokkers te gebruiken voor de behandeling van hypertensie. Gebruikte een patiënt al beta-blokkers dan is verandering van medicatie voorgesteld om verergering van claudicatieklachten of het optreden van een Raynaud-fenomeen te voorkomen.

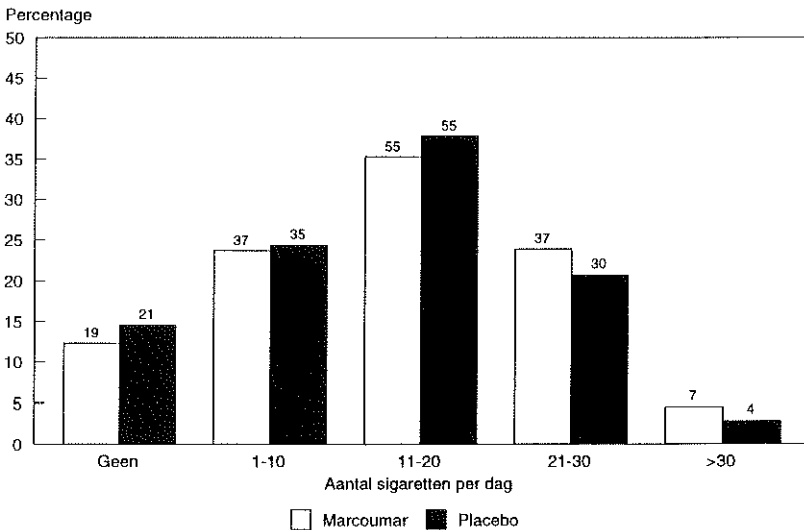
Roken.

Gezien het belang van roken als prognostische factor, is uitvoerig naar de rookgewoonten gevraagd. Dit levert het volgende overzicht op (tabel 4.2.8):

Tabel 4.2.8 Roken. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten van beide groepen).

Roken	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Geen	15	5	16	5
Pijp	2	1	3	1
Sigaren	8	3	6	2
Sigaretten	134	45	123	41

Opvallend is het geringe aantal patiënten, dat in het geheel niet rookt. Dat in beide behandelingsgroepen samen het totale percentage boven de 100 komt, wordt veroorzaakt door het feit, dat patiënten naast sigaretten ook pijp of sigaren roken. Gezien de geringe aantallen patiënten, die pijp of sigaren roken, is verder onderzoek naar de relatie tussen de ernst of progressie van het vaatlijden en deze vorm van roken niet mogelijk. Dit is wel het geval voor patiënten, die sigaretten roken. In het volgende staafdiagram worden de patiënten gegroepeerd naar de aantallen sigaretten, die zij bij aanvang van de studie per dag roken (figuur 4.2.5).



Figuur 4.2.5: Een indeling in aantallen sigaretten, die door patiënten gerookt worden bij aanvang van de studie. Boven de kolommen staan de absolute aantallen patiënten vermeld.

Een statistisch significant verschil tussen beide behandelingsgroepen is niet aantoonbaar, noch in de aantallen patiënten die roken, noch in de aantallen sigaren of sigaretten, die gerookt worden (X^2 toets, $p > 0,2$).

4.2.2.3 Lichamelijk onderzoek

Bloeddruk.

De bloeddruk wordt na een rustperiode van een half uur voor het verrichten van het Dopplersonderzoek gemeten. Na herhaalde metingen wordt in de met placebo behandelde groep bij 13% van de patiënten een hypertensie vastgesteld, in de met Marcoumar behandelde groep bij 19%. Daarbij zijn voor de systolische bloeddruk 180 mmHg en voor de diastolische bloeddruk 100 mmHg als grenswaarden gehanteerd. De volgende vormen van hypertensie worden dan onderscheiden (tabel 4.2.9):

Tabel 4.2.9 *Bloeddruk. S : Systolische bloeddruk in mm Hg. D : Diastolische bloeddruk in mm Hg. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

Bloeddruk	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Normaal, S <180, D <100	126	42	126	42
S >180, D <100	5	2	7	2
S <180, D >100	15	5	7	2
S >180, D >100	9	3	5	2

Een statistisch significant verschil tussen beide groepen in voorkomen van hypertensie wordt niet aangetoond (X^2 toets, $p=0,3$). Aangezien hypertensie een relatieve contra-indicatie voor het gebruik van anticoagulantia vormt (paragraaf 3.2.2.3.), is bij alle patiënten nagegaan, of zij ook antihypertensiva gebruiken (tabel 4.2.10):

Tabel 4.2.10 *Bloeddruk bij patiënten, behandeld met antihypertensiva. S : Systolische bloeddruk in mm Hg. D : Diastolische bloeddruk in mm Hg. (n: aantallen. Achter deze aantallen in de volgende kolom het aantal patiënten uit de overeenkomstige rubrieken in tabel 4.2.9).*

Bloeddruk en antihypertensiva	Marcoumar		Placebo	
	n	n	n	n
Normaal, S <180, D <100	20	126	22	126
S >180, D <100	3	5	3	7
S <180, D >100	4	15	2	7
S >180, D >100	1	9	3	5

Uit deze tabel valt op te maken, dat in beide groepen ongeveer de helft van de patiënten met een verhoogde bloeddruk geen antihypertensiva gebruikt. Bij onbehandelde of matig behandelde hypertensie is er naar gestreefd in overleg met huisarts of specialist antihypertensieve behandeling aan te vangen respectievelijk aan te passen.

Pulsaties

Zoals beschreven in paragraaf 3.3.2.2 wordt de aanwezigheid van pulsaties in de perifere vaten nagegaan. Tussen beide behandelingsgroepen bestaat noch preoperatief, noch postoperatief een significant verschil in voorkomen van perifere pulsaties (X^2 toets, $p>0,3$). De perifere pulsaties van alle patiënten, inclusief de geopereerde patiënten, worden vermeld bij de follow-up gegevens als pulsaties op tijdstip 0 en hier niet apart beschreven. Bij patiënten, die geopereerd zijn, wordt de postoperatieve toestand vermeld, aangezien deze toestand de uitgangssituatie van het onderzoek vormt, waarmee de gegevens uit de follow-up vergeleken dienen te worden. De preoperatieve situatie is als aparte tabel bijgevoegd. (Addendum: tabel A4.2.1).

Trofische stoornissen

In de groep patiënten behandeld met marcoumar komen tien patiënten voor met trofische stoornissen (7% van het totale aantal patiënten). In de placebogroep hebben vijf patiënten trofische stoornissen (3% van het totale aantal patiënten). Er is geen statistisch significant verschil tussen beide groepen aantoonbaar (X^2 toets, $p=0,2$). Van de 10 patiënten in de marcoumargroep met trofische stoornissen worden er 6 operatief behandeld, van de 5 patiënten in de placebogroep 4. De situatie bij opnemings in de studie zal verder bij de gegevens van de follow-up als de toestand op tijdstip 0 vermeld worden.

4.2.2.4 Doppleronderzoek

De patiënten zijn reeds ingedeeld in de stadia volgens Fontaine op grond van anamnestiche gegevens (paragraaf 4.2.2.2). Deze indeling wordt gecombineerd met de gegevens van het eerste dopplerinspanningsonderzoek, om te onderzoeken of een duidelijke relatie tussen beide aantoonbaar is. In de eerste tabel wordt de relatie tussen stadiumindeling en de loopafstand, afgelegd bij het doppleronderzoek, weergegeven (tabel 4.2.11).

Tabel 4.2.11 Stadiumindeling en de loopafstand, afgelegd bij het doppleronderzoek bij afwijkende ischaemieindices aan het **rechter** en **linker** been. Per stadium worden de gemiddelde afstand (\bar{x}) en de standaard-deviatie (s.d.) in meters vermeld met de aantallen patiënten (n).

Stadium	Dopplerafstand rechter been						Dopplerafstand linker been					
	Marcoumar			Placebo			Marcoumar			Placebo		
	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n
Stadium II	269,9	92,4	130	251,0	101,4	126	264,2	98,9	124	257,0	97,9	124
Stadium III	176,4	98,9	8	197,6	117,7	8	176,4	98,9	8	197,6	117,7	8
Stadium IV	120,0	105,8	3	166,5	235,5	2	100,0	141,4	2	166,5	235,5	2

Bovenstaande gemiddelde loopafstanden zijn alleen bepaald bij afwijkende dopplerindices ($\leq 95\%$) aan het rechter en linker been. Deze indices zijn dus afwijkend bij 277 patiënten, normaal bij 23. Uit de tabel valt op te maken, dat de gemiddelde loopafstand bij de stadia III en IV afneemt. Door het geringe aantal patiënten in de stadia III en IV is de spreiding van de waarden per stadium dermate groot, dat nader uitwerken van de relatie tussen de stadiumindeling en de loopafstand weinig zinvol is.

In de volgende tabellen worden de gemiddelde ischaemie index in rust, de gemiddelde ischaemie index na inspanning en de gemiddelde hersteltijd bij het doppleronderzoek gecombineerd met de stadiumindeling.

Tabel 4.2.12 Stadiumindeling en de ischaemie-index in rust, gemeten aan het **rechter** en **linker** been. Per stadium worden het gemiddelde percentage (\bar{x}) en de standaard-deviatie (s.d.) in procenten vermeld, met de aantallen patiënten (n).

Stadium	Ischaemie-index in rust rechter been						Ischaemie-index in rust linker been					
	Marcoumar			Placebo			Marcoumar			Placebo		
	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n
Stadium II	67,3	18,5	130	71,5	17,7	126	69,3	19,8	124	68,6	18,9	124
Stadium III	48,1	27,9	5	71,3	20,7	8	48,8	22,3	8	69,4	23,1	8
Stadium IV	78,3	2,9	3	67,5	17,7	2	60,0	14,1	2	75,0	35,4	2

Tabel 4.2.13 Stadiumindeling en de ischaemie-index, gemeten aan het **rechter** en **linker** been na inspanning. Per stadium worden het gemiddelde percentage (\bar{x}) en de standaard-deviatie (s.d.) in procenten vermeld, met de aantallen patiënten (n).

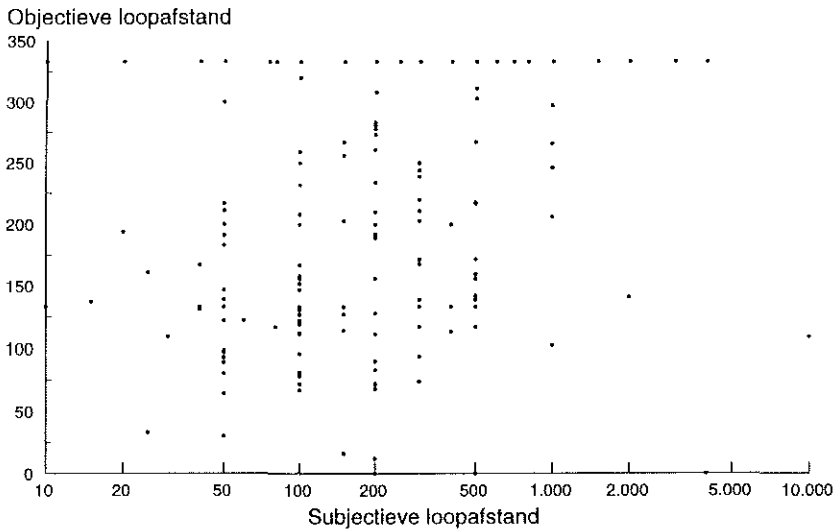
Stadium	Ischaemie-index na inspanning rechter been						Ischaemie-index na inspanning linker been					
	Marcoumar			Placebo			Marcoumar			Placebo		
	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n	\bar{x}	s.d	n
Stadium II	46,6	25,3	130	50,2	24,9	126	49,1	27,0	124	53,8	70,9	124
Stadium III	31,3	14,6	8	48,8	33,6	8	28,8	23,7	8	42,5	28,3	8
Stadium IV	61,7	27,5	3	65,0	35,4	2	52,8	38,9	2	60,0	28,3	2

Uit bovenstaande tabellen en volgende tabel blijkt, dat noch de gemiddelde ischaemie index in rust, noch de gemiddelde ischaemie index na inspanning, noch de gemiddelde hersteltijd enige samenhang vertonen met de stadiumindeling volgens Fontaine. Ook dit is waarschijnlijk te wijten aan het geringe aantal patiënten in de stadia III en IV, resulterend in een gemiddelde met grote standaarddeviatie. Overigens is tussen de met marcoumar behandelde groep en de met placebotabletten behandelde groep geen statistisch significant verschil in de verschillende gegevens van het eerste doppleronderzoek aantoonbaar ($p > 0,5$, X^2 toets).

Tabel 4.2.14 Stadiumindeling en de hersteltijd na inspanning, gemeten aan het **rechter** en **linker** been. Per stadium worden de gemiddelde tijd (\bar{x}) en de standaard-deviatie (s.d.) in minuten vermeld, met de aantallen patiënten (n).

Stadium	Hersteltijd na inspanning rechter been						Hersteltijd na inspanning linker been					
	Marcoumar			Placebo			Marcoumar			Placebo		
	\bar{x}	s.d.	n	\bar{x}	s.d.	n	\bar{x}	s.d.	n	\bar{x}	s.d.	n
Stadium II	9,8	9,0	130	12,1	11,3	126	11,6	11,0	124	11,6	10,9	124
Stadium III	15,7	12,4	8	14,3	13,6	8	17,3	11,1	8	10,3	9,4	8
Stadium IV	2,3	2,4	3	8,8	10,3	2	7,5	3,5	2	8,8	10,3	2

Als de loopafstand, die door een patiënt opgegeven wordt, wordt vergeleken met de loopafstand, die dezelfde patiënt bij het dopplersonderzoek aflegt, dan wordt de in de grafiek weergegeven relatie gevonden (figuur 4.2.6). In deze grafiek vallen de verticale lijnen op bij 50, 100, 200 en 300 meter. Patiënten zijn kennelijk geneigd te schatten in honderdtallen, daarbij het eigen prestatievermogen over- dan wel onderschattend.



Figuur 4.2.6 : Grafiek, weergevend het verband tussen de door patiënt opgegeven loopafstand en de loopafstand, afgelegd bij het dopplersonderzoek (in meters).

4.2.2.5 Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek

Haemoglobinegehalte.

Het haemoglobinegehalte is bij 93% van de patiënten bepaald. Zoals eerder vermeld volgt bij een te hoog haemoglobinegehalte nader onderzoek en wordt zo nodig behandeling ingesteld. Als de bovengrens van normaal is een gehalte van 10,5 mmol/l aangehouden, zowel voor mannen als vrouwen. Aan de hand van deze grenswaarde zijn de haemoglobinegehalten van de patiënten als normaal of verhoogd beoordeeld. Ook indien er sprake is van een laag haemoglobine, wordt dit als normaal aangemerkt, omdat alleen een verhoogd haemoglobine een risicofactor vertegenwoordigt bij atherosclerotisch vaatlijden. In tabel 4.2.15 wordt de indeling weergegeven:

Tabel 4.2.15. Haemoglobinegehalten. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Haemoglobinegehalte	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Normaal	135	45	130	43
Verhoogd	8	3	6	2
Niet bepaald	12	4	9	3

Thrombocytenaantal.

Als bovengrens van normaal is een getal van 350×10^9 thrombocyten/mm³ beschouwd. Een indeling in een normaal aantal thrombocyten of in een verhoogd aantal thrombocyten wordt gegeven in tabel 4.2.16.

Tabel 4.2.16. Thrombocytenaantal. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Thrombocytenaantal	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Normaal	85	28	75	25
Verhoogd	1	1	-	-
Niet bepaald	69	23	70	23

Nierfunctie.

Als afgeleide van de nierfunctie zijn het kreatininegehalte en het ureumgehalte in het serum bepaald. Als bovengrens van normaal zijn aangehouden een kreatininegehalte van 110 $\mu\text{mol/l}$ en een ureumgehalte van 6,0 mmol/l. Aan de hand van de bepalingen is een indeling gemaakt in een normale nierfunctie of een afwijkende nierfunctie. De verkregen indeling wordt weergegeven in tabel 4.2.17.

Tabel 4.2.17. Nierfunctie. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Nierfunctie	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Normaal	133	44	126	42
Afwijkend	14	5	6	2
Niet bepaald	8	3	13	4

Serumlipiden.

Blijken de bepalingen van sommige serumlipidgehalten te hoge waarden op te leveren, dan worden de bepalingen van deze gehalten herhaald in nuchtere toestand. Indien dan opnieuw verhoogde waarden worden gevonden, volgt nader onderzoek en wordt zo mogelijk behandeling ingesteld bij serumwaarden voor cholesterol van > 8,0 mmol/l, voor fosfolipiden van > 3,7 mmol/l en voor triglyceriden van > 1,6 mmol/l. Ook nu weer is een indeling gemaakt in normaal en afwijkend, waarbij een overschrijding van de grenswaarde van één of meer van de serumlipidgehalten de klassificatie afwijkend tot gevolg heeft. Deze indeling levert de volgende tabel op:

Tabel 4.2.18. Serumlipidgehalten. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Serumlipidgehalten	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Normaal	52	17	65	22
Afwijkend	33	11	29	10
Niet bepaald	70	23	51	17

Een statistisch significant verschil tussen de marcoumar groep en de placebogroep wordt bij de bepalingen van het haemoglobinegehalte, het trombocytenaantal, de nierfunctie en het serumlipidgehalte niet aangetoond (X^2 toets, p-waarden respectievelijk 0,8, 1,0, 0,2 en 0,3). Voorts blijkt uit de verschillende tabellen, dat bij een aanzienlijk aantal patiënten diverse bepalingen niet zijn verricht. Wanneer hierbij het feit gevoegd wordt, dat slechts bij een gering aantal patiënten afwijkende waarden

bij de diverse bepalingen gevonden wordt, dan kan alleen geconcludeerd worden, dat verder onderzoek naar de invloed van deze factoren op het beloop van het atherosclerotisch vaatlijden niet zinvol is.

E.C.G.

Bij 20% van de patiënten is geen electrocardiogram vervaardigd. Het betreft uitsluitend conservatief behandelde patiënten. Indien een E.C.G. vervaardigd is, dan is dit E.C.G. beoordeeld op het voorkomen van ritmestoornissen, tekenen van ischaemie of tekenen van een oud infarct. Daarbij wordt het volgende overzicht verkregen (tabel 4.2.19):

Tabel 4.2.19. E.C.G. karakteristieken. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

E.C.G. afwijkingen.	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Ritmestoornissen	9	3	4	1
Ischaemie	1	0,5	-	-
Tekenen oud infarct	13	4	13	4
Intraventriculaire-geleidingsstoornissen	-	-	3	1
Totaal afwijkend	23	8	20	7

Tussen beide groepen patiënten blijkt geen statistisch significant verschil in E.C.G. afwijkingen te bestaan (X^2 toets, $p > 0,3$).

4.2.2.6 Angiografie

Bij 175 patiënten wordt angiografisch onderzoek verricht, bij 92 patiënten in de marcoumar groep en bij 83 patiënten in de placebogroep (respectievelijk 30,7% en 27,7% van het totale aantal patiënten). Beoordeling van de angiografieën geschiedt met behulp van het in paragraaf 3.2.5. beschreven classificatie-systeem van elkaar uitsluitende klassen.

In dit gebruikte classificatie-systeem betekende klasse

- 1 : Geen afwijkingen
- 2 : Wandstandige afwijkingen
- 3 : Een matig ernstige stenose (<50%)
- 4 : Een ernstige stenose (>50%, <100%)
- 5 : Een totale afsluiting
- 6 : Niet te beoordelen

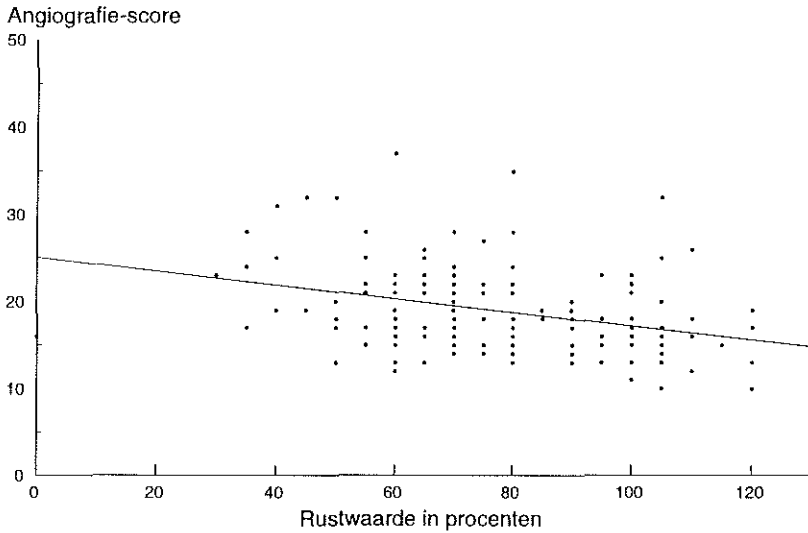
De aorta en alle been vaten zijn volgens dit classificatiesysteem beoordeeld (blz. 3, registratieformulier, appendix I). Deze beoordeling resulteerde in frequentietabellen van voorkomende afwijkingen in aorta en alle been vaten, waarvan hier alleen als voorbeeld de tabel van laesies in de aorta gegeven wordt (tabel 4.2.20). De andere tabellen worden gevoegd bij het addendum (tabellen A4.2.2.-A4.2.11.).

Tabel 4.2.20. *Atherosclerotische laesies in de aorta bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

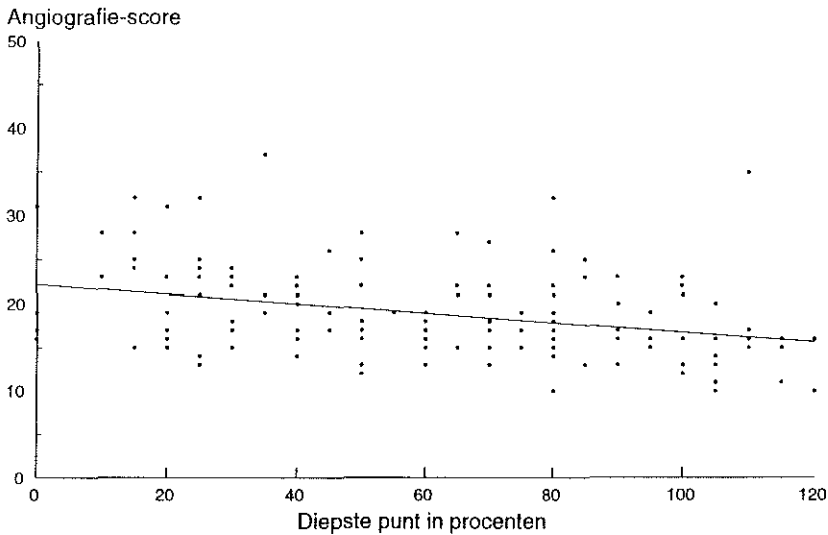
Afwijkingen aorta	Klasse	Marcoumar		Placebo	
		n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	9	5,2	5	2,9
Wandstandige afwijkingen	2	47	27,0	44	25,3
Matig ernstige stenose	3	23	13,2	28	16,1
Ernstige stenose	4	7	4,0	4	2,3
Occlusie	5	4	2,3	3	1,7
Onbekend	0,6	65		61	

Om de gegevens van het dopplersonderzoek te kunnen vergelijken met de uitkomsten van de angiografie zijn een drietal groepen gevormd: een groep van centrale afwijkingen (aorta, arteria iliaca communis en arteria iliaca externa), van afwijkingen in de bloedvaten van het bovenbeen (arteria femoralis communis, arteria femoralis superficialis, arteria femoralis profunda en de afgang van de profunda femoris) en de groep van afwijkingen in de bloedvaten van het onderbeen (arteria poplitea, arteria tibialis posterior en de arteria tibialis anterior). Door het bij een klasse behorende getal te waarden als puntenaantal en vervolgens het aantal punten van de afzonderlijke vaattrajecten te sommeren is het mogelijk een score voor elk van de vermelde drie groepen te berekenen. De frequentietabellen van deze drie groepen en van een totaal score van zowel het rechter als het linker been zijn eveneens gevoegd bij het addendum (tabellen A4.2.12 - A4.2.15). Vervolgens zijn de relaties onderzocht tussen de ischaemieindex in rust, de ischaemieindex na inspanning en de hersteltijd enerzijds en de totale angiografiescore anderzijds. Alleen de gegevens van het rechter been worden gebruikt voor een grafische presentatie (figuren 4.2.7, 4.2.8 en 4.2.9).

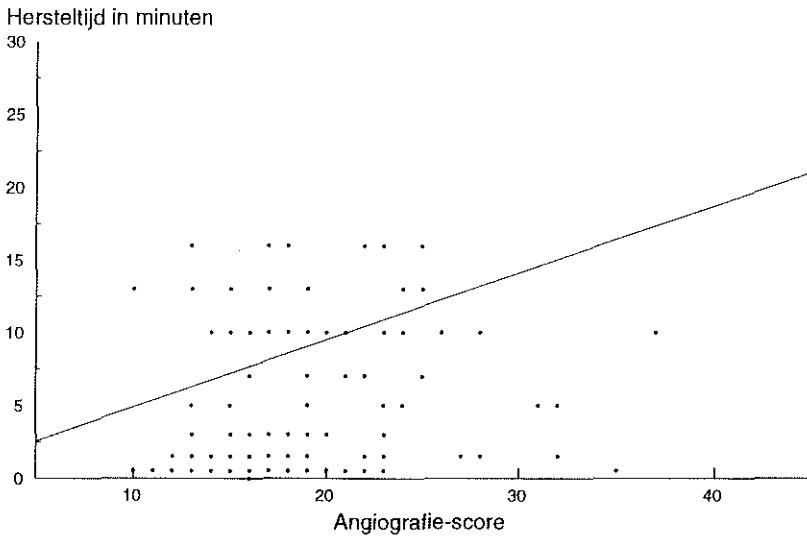
Voor beide benen zijn correlatie coëfficiënten berekend met behulp van de Spearman toets. De correlatie coëfficiënt van de ischaemieindex in rust bedraagt -0,39, de coëfficiënt van de ischaemieindex na inspanning -0,43 en die van de hersteltijd 0,36. De coëfficiënten van de drie doppler meetpunten van het linker been zijn niet verschillend van de overeenkomstige coëfficiënten van het rechter been. Tussen de dopplergegevens en de uitkomsten van het angiografisch onderzoek wordt dus een, zij het zwak, verband aangetoond.



Figuur 4.2.7: Grafische weergave van de relatie tussen de angiografie-score en de ischaemieindex in rust, gemeten aan het rechter been. De score is weergegeven in punten, de index in procenten. De getrokken lijn is de lineaire regressielijn.



Figuur 4.2.8: Grafische weergave van de relatie tussen de angiografie-score en de ischaemieindex bepaald na het lopen aan het rechter been. De score is weergegeven in punten, de index in procenten. De getrokken lijn is de lineaire regressielijn.



Figuur 4.2.9: Grafische weergave van de relatie tussen de angiografie-score en de hersteltijd, gemeten aan het rechter been. De score is weergegeven in punten, de hersteltijd in minuten. De getrokken lijn is de lineaire regressielijn.

4.2.2.7 Operatie

Voor opname in de studie zijn 87 patiënten (29% van het totale aantal patiënten) operatief behandeld. Een verdeling naar behandeling en soorten operaties wordt in tabel 4.2.21 weergegeven.

Tabel 4.2.21. Behandeling en soorten operaties. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Behandeling en operaties	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Conservatief	108	36	105	35
Operatief,	47	16	40	13
Lumbale sympatectomie	4	2	8	3
Bifurcatie prothese	30	10	19	6
Desobstructie	13	4	13	4

In de met marcoumar behandelde groep wordt de lumbale sympatectomie 8 maal verricht, waarvan maar 4 maal als zelfstandige ingreep. In de met placebo behandelde groep wordt in totaal 12 maal een lumbale sympatectomie verricht, waarvan 8 maal als zelfstandige ingreep. Bij de gecombineerde ingrepen worden de resultaten van alleen de vaatreconstructieve procedure beoordeeld. Gezien het geringe aantal patiënten lijkt het maken van een verdere onderverdeling naar de zijde, waar de lumbale sympatectomie verricht wordt, niet zinvol. Een statistisch significant verschil in behandelingswijze of soorten operaties wordt niet aangetoond (X^2 toets, $p > 0,2$).

Bifurcatieprothese

De proximale anastomose van een bifurcatieprothese met de aorta wordt op twee manieren vervaardigd: end-to-end of end-to-side (zie paragraaf 3.3.3.1). De plaats van de distale anastomose is afhankelijk van de kwaliteit van de vaten. De wijze van anastomoserem proximaal wordt in de eerste tabel (tabel 4.2.22) weergegeven. In de tweede tabel (tabel 4.2.23) wordt een onderverdeling gemaakt naar de plaats van de distale anastomose.

Tabel 4.2.22. Proximale anastomose. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Proximale anastomose	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
End-To-End	14	29	14	29
End-To-Side	16	32	5	10

Hoewel het aantal proximale end-to-side anastomosen in de marcoumar groep driemaal hoger is dan het overeenkomstige aantal in de placebogroep, blijkt dit verschil niet statistisch significant ($p = 0,12$, X^2 toets).

Tabel 4.2.23. Distale anastomose. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Distale anastomose	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Bi-iliacaal	12	25	6	12
Bi-femoraal	13	27	10	20
R-iliacaal, L-femoraal	4	8	1	2
L-iliacaal, R-femoraal	1	2	2	4

Wat betreft de distale anastomose is er geen statistisch significant verschil tussen beide behandelingsgroepen ($p = 0,54$, X^2 toets).

Desobstructie.

Zoals uit tabel 4.2.21 blijkt, is het aantal uitgevoerde desobstructies lager dan het aantal bifurcatieprothesen. Een onderverdeling naar de plaats van desobstructie levert de volgende tabel op (tabel 4.2.24):

Tabel 4.2.24. *Plaats desobstructie. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

Plaats desobstructie	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Aorto-bi-iliacaal	8	32	7	27
R-iliacaal	3	11	3	11
L-iliacaal	2	8	3	11

Ook bij de plaats van desobstructie wordt geen significant verschil gevonden tussen de groep behandeld met marcoumar en de groep behandeld met placebo ($p = 0,87$, X^2 toets).

Uit de opsomming van bovenstaande basisgegevens van de patiënten bij opneming in de studie blijkt, dat te onderzoeken groepen patiënten goed vergelijkbaar zijn voor een groot aantal karakteristieken. In de volgende paragrafen worden eerst de follow-up gegevens besproken, waarna de resultaten nader geanalyseerd worden.

4.2.3 Follow-up.

4.2.3.1 Anamnese

Bij de periodieke controles is specifiek naar de claudicatiëklachten gevraagd (zie paragraaf 3.3.4.1). De aan- of afwezigheid van claudicatiëklachten gedurende de follow-up in relatie tot het gebruik van anticoagulantia wordt weergegeven in tabel 4.2.25.

Tabel 4.2.25. Aan- of afwezigheid van claudicatio intermittens klachten gedurende de follow-up in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Met claudicatiëklachten				Zonder claudicatiëklachten			
	Marcoumar		Placebo		Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5	105	75	103	79	36	26	27	21
1	82	70	83	77	35	30	25	23
1,5	64	63	70	79	37	37	19	21
2	53	57	64	74	40	43	22	26
2,5	48	64	45	78	27	36	13	22
3	46	62	45	66	28	38	23	34
4	38	57	30	59	29	43	21	41
5	30	53	31	66	27	47	16	34

De indruk, die patiënten zelf van de claudicatiëklachten hebben bij elke controle, is weergegeven in de volgende tabel (tabel 4.2.26). Een statistisch significant verschil tussen de met marcoumar behandelde groep en de placebogroep is niet aantoonbaar, noch in voorkomen van claudicatiëklachten, noch in subjectieve indruk (X^2 -toets, $p > 0,1$). Opvallend is, dat na ongeveer twee jaar nog maar weinig patiënten een verandering in de klachten aangeven. Het merendeel van de patiënten is dan kennelijk de mening toegedaan, dat de klachten constant zijn.

Tabel 4.2.26. De subjectieve indruk van de claudicatio intermittens klachten gedurende de follow-up in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Subjectieve indruk											
	Beter				Gelijk				Slechter			
	Marcoumar		Placebo		Marcoumar		Placebo		Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5	57	40,4	44	33,8	78	55,3	75	57,7	6	4,3	11	8,5
1	30	25,6	25	22,9	81	69,2	73	67,0	6	5,1	11	10,1
1,5	21	20,8	18	20,2	76	75,2	60	67,4	4	4,0	11	12,4
2	13	13,8	14	16,3	76	80,9	61	70,9	5	5,3	11	12,8
2,5	9	11,8	12	20,7	59	77,6	37	63,8	8	10,5	9	15,5
3	6	8,1	5	7,4	62	83,8	53	77,9	6	8,1	10	14,7
4	4	6,0	-	-	60	89,6	46	90,2	3	4,5	5	9,8
5	2	3,5	2	4,3	53	93,0	40	85,1	2	3,5	5	10,6

Lokalisatie klachten.

In tabel 4.2.2 (paragraaf 4.2.2.2) is de lokalisatie van de klachten aan het begin van de studie weergegeven. Of gedurende de follow-up de klachten ook in hetzelfde been of beide benen gelokaliseerd blijven, is nagegaan. De resultaten zijn in tabel 4.2.27 weergegeven. Een belangrijke verandering in de indeling naar lokalisatie is tijdens de follow-up niet opgetreden ($p > 0,1$, X^2 toets).

Tabel 4.2.27. De lokalisatie van claudicatio intermittens klachten gedurende de follow-up in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Marcoumar								Placebo							
	R		L		Beide		Geen		R		L		Beide		Geen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5	36	25,5	34	24,1	34	24,1	37	26,2	28	21,5	34	26,2	41	31,5	27	20,8
1	29	24,8	23	19,7	29	24,8	36	30,8	23	21,1	26	23,9	35	32,1	25	22,9
1,5	23	22,8	14	13,9	28	27,7	36	35,6	22	24,7	19	21,3	29	32,6	19	21,3
2	17	18,1	15	16,0	24	25,5	38	40,4	18	20,9	14	16,3	32	37,2	22	25,6
2,5	18	23,7	11	14,5	21	27,6	26	34,2	13	22,4	11	19,0	21	36,2	13	22,4
3	15	20,3	12	16,2	19	25,7	28	37,8	12	17,6	12	17,6	21	30,9	23	33,8
4	14	20,9	6	9,0	18	26,9	29	43,3	6	11,8	9	17,6	15	29,4	21	41,2
5	11	19,3	3	5,3	16	28,1	27	47,4	9	19,6	9	19,6	12	26,1	16	34,8

Loopafstand.

De loopafstanden, die door de patiënten tijdens de follow-up opgegeven zijn, zijn op dezelfde wijze als in hoofdstuk 4.2.2.2. ingedeeld in actieradiusklassen. Deze indeling wordt eerst gegeven voor de groep patiënten die marcoumar gebruiken (tabel 4.2.28a), dan voor de groep patiënten die placebo gebruiken (tabel 4.2.28b).

Tabel 4.2.28a. De indeling in actieradiusklassen van de subjectieve loopafstand gedurende de follow-up in de groep patiënten, die marcoumar gebruiken. Actieradiusklasse 1 betekent een loopafstand van 0 tot 50 meter, klasse 2 van 50 tot 100 meter, klasse 3 van 100 tot 250 meter, klasse 4 van 250 tot 500 meter, klasse 5 van 500 tot 1000 meter, klasse 6 van 1000 tot 9995 meter en klasse 7 een onbeperkte loopafstand. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

		Marcoumar													
Actieradius klasse		1		2		3		4		5		6		7	
Follow-up duur		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0		6	3,9	5	3,2	41	26,5	21	13,5	25	16,1	20	12,9	37	23,9
0,5		2	1,6	3	2,4	17	13,6	11	8,8	20	16,0	21	16,8	51	40,8
1		4	3,9	2	1,9	10	9,7	3	2,9	9	8,7	22	21,4	53	51,5
1,5		-	-	1	1,1	4	4,4	6	6,6	12	13,2	21	23,1	47	51,6
2		1	1,2	2	2,3	7	8,1	3	3,5	8	9,3	16	18,6	49	57,0
2,5		-	-	1	1,5	6	9,0	4	6,0	7	10,4	12	17,9	37	55,2
3		-	-	-	-	6	8,7	4	5,8	3	4,3	14	20,3	42	60,9
4		-	-	1	1,6	5	7,9	2	3,2	6	9,5	11	17,5	38	60,3
5		-	-	1	1,8	5	9,1	1	1,8	2	3,6	10	18,2	36	65,5

Een andere weergave van een verschil in loopafstand wordt verkregen, wanneer de loopafstand, vermeld bij een controlebezoek, wordt vergeleken met de afstand, die een patiënt bij het begin van het onderzoek opgegeven heeft. Er wordt dan een indeling verkregen in een toename, een gelijk blijven en een afname van de loopafstand. Dit verschil in loopafstand is weergegeven in tabel 4.2.29. Een statistisch significant verschil in (subjectieve) loopafstand tussen de marcoumar en de placebo groep is op geen enkel tijdstip in de follow-up aan te tonen (X^2 -toets, $p > 0,05$).

Tabel 4.2.28b. De indeling in actieradiusklassen van de subjectieve loopafstand gedurende de follow-up in de groep patiënten, die placebo-tabletten gebruiken. Actieradiusklasse 1 betekent een loopafstand van 0 tot 50 meter, klasse 2 van 50 tot 100 meter, klasse 3 van 100 tot 250 meter, klasse 4 van 250 tot 500 meter, klasse 5 van 500 tot 1000 meter, klasse 6 van 1000 tot 9995 meter en klasse 7 een onbeperkte loopafstand. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

		Placebo													
Actieradius klasse		1		2		3		4		5		6		7	
Follow-up duur		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0		3	2,1	15	10,3	36	24,8	19	13,1	28	19,3	13	9,0	31	21,4
0,5		-	-	4	3,5	28	24,3	13	11,3	14	12,2	22	19,1	34	29,6
1		-	-	1	1,0	17	17,2	11	11,1	14	14,1	18	18,2	38	38,4
1,5		1	1,2	1	1,2	16	19,0	8	9,5	16	19,0	14	16,7	28	33,3
2		-	-	4	5,1	13	16,5	8	10,1	14	17,7	15	19,0	25	31,6
2,5		4	7,8	-	-	6	11,8	3	5,9	11	21,6	8	15,7	19	37,3
3		2	3,3	-	-	7	11,5	7	11,5	6	9,8	11	18,0	28	45,9
4		-	-	1	2,1	5	10,4	8	16,7	2	4,2	8	16,7	24	50,0
5		2	4,8	1	2,4	5	11,9	3	7,1	4	9,5	8	19,0	19	45,2

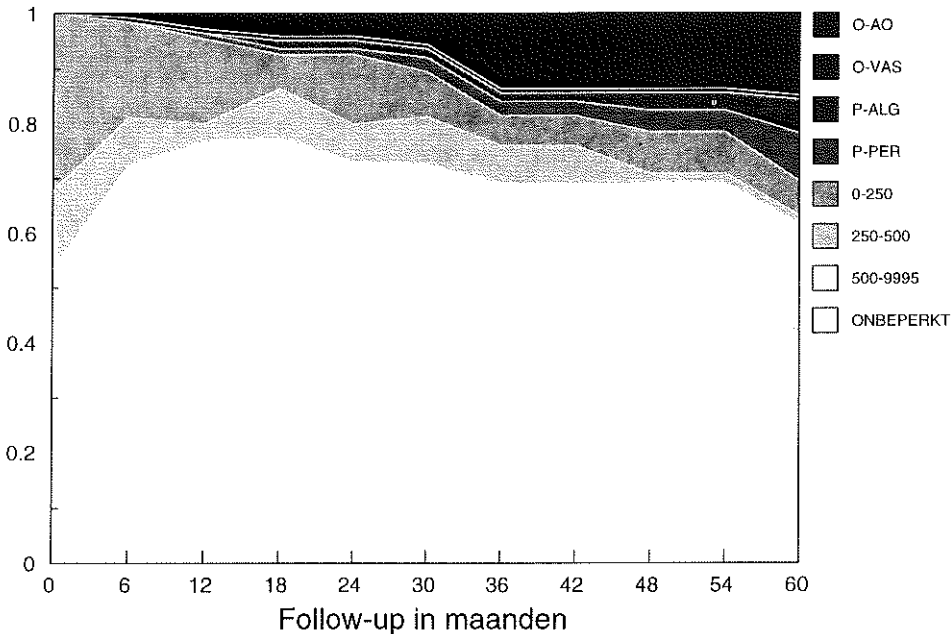
Tabel 4.2.29. Het verschil in subjectieve loopafstand bij elk follow-up bezoek ten opzichte van de uitgangscntrole in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

		Marcoumar						Placebo					
		Toename		Gelijk		Afname		Toename		Gelijk		Afname	
Follow-up duur		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5		3	2,4	120	96,0	2	1,6	4	3,5	107	93,0	4	3,5
1		2	1,9	96	93,2	5	4,9	3	3,0	92	92,9	4	4,0
1,5		2	2,2	87	95,6	2	2,2	4	4,8	75	89,3	5	6,0
2		2	2,3	80	93,0	4	4,7	4	5,1	71	89,9	4	5,1
2,5		-	-	64	95,5	3	4,5	2	3,9	43	84,3	6	11,8
3		3	4,3	64	92,8	2	2,9	3	4,9	54	88,5	4	6,6
4		1	1,6	58	92,1	4	6,3	4	8,3	39	81,3	5	10,4
5		-	-	51	92,7	4	7,3	3	7,1	33	78,6	6	14,3

Bovenstaande gegevens zijn onderzocht met behulp van de χ^2 toets (tabellen 4.2.28a en 4.2.28b) en de Mann-Whitney-U test (tabel 4.2.29) op elk tijdstip tijdens de follow-up. Een nadeel bij het toepassen van beide toetsen is, dat geen rekening kan worden gehouden met de voorgeschiedenis. Waarom dit nadelig is, kan aan de hand van de volgende voorbeelden verduidelijkt worden. Wanneer op het controle tijdstip

van twee jaar drie mensen een afname van hun loopafstand melden van 100 naar 50 meter, terwijl tevens drie mensen een toename van hun loopafstand aangeven van 50 naar 100 meter, dan blijven de aantallen patiënten in de categorieën 50 en 100 meter gelijk, waardoor een wezenlijke en belangrijke verandering niet aantoonbaar is. Bij een volgend controle tijdstip is in de nieuwe indeling van de loopafstand in categorieën niet meer te achterhalen of de patiënten, die bij de vorige controle een afname van de loopafstand melden, nog verdere achteruitgang of juist herstel van de loopafstand aangeven. Onderzoek van deze gegevens met inachtneming van de voorgeschiedenis is wel mogelijk met behulp van een non-homogene Markov analyse. Bij deze analyse wordt een aantal discrete, elkaar uitsluitende toestanden gedefinieerd. Daarbij wordt een onderscheid gemaakt tussen reversibele toestanden (als de verschillende loopafstand categorieën) en irreversibele toestanden (als overlijden). Wordt nu de toestand van elke patiënt op elk controle tijdstip bepaald, dan kan op elk controle tijdstip een matrix van overgangskansen tussen de verschillende toestanden berekend worden. Met behulp van deze matrices worden de verdere berekeningen uitgevoerd. De gegevens betreffende de door een patiënt opgegeven loopafstand zijn op deze wijze geanalyseerd en in figuur 4.2.10 verwerkt voor de groep patiënten behandeld met marcoumar.

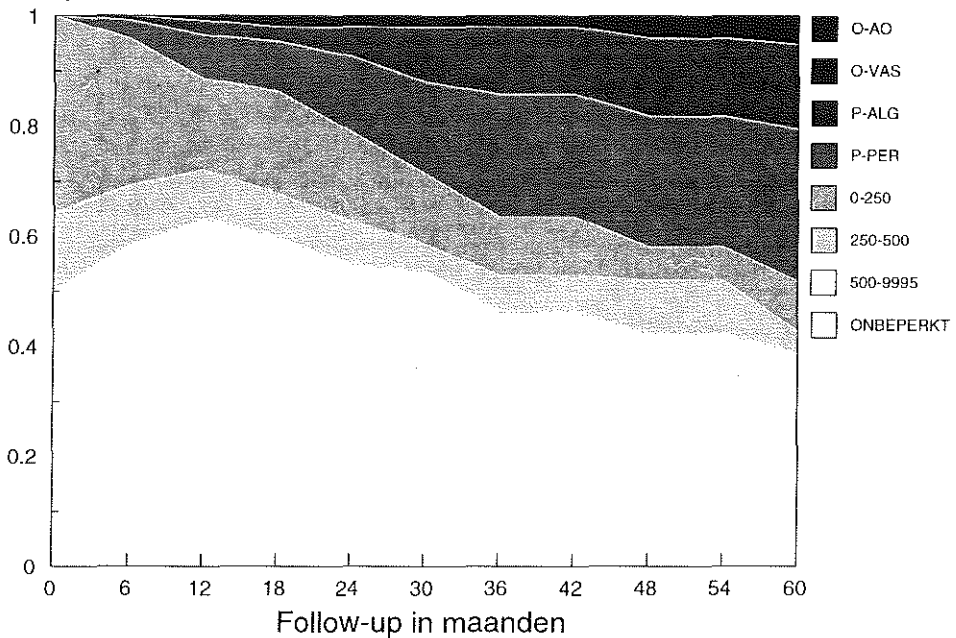
Proportie



Figuur 4.2.10: Grafische weergave van de subjectieve loopafstand in meters, ingedeeld in verschillende categorieën gedurende de follow-up voor de groep patiënten behandeld met marcoumar. Onder P-PER wordt progressie van perifeer vaatlijden, onder P-ALG progressie van algemeen vaatlijden, onder O-VAS overlijden aan vasculaire oorzaken en O-AO overlijden aan andere oorzaken verstaan.

In figuur 4.2.11 zijn de resultaten weergegeven voor de groep patiënten behandeld met placebo. Bij de analyse van de subjectieve loopafstand is van 4 reversibele toestanden (vier loopafstand categorieën) en 4 irreversibele toestanden uitgegaan. De studieeindpunten overlijden en progressie van vaatlijden zijn gedefinieerd in de paragrafen 3.2.4.1 en 3.2.4.2. Op de frequentie van de verschillende studieeindpunten wordt in een latere paragraaf nader ingegaan (paragraaf 4.2.4).

Proportie



Figuur 4.2.11: Grafische weergave van de subjectieve loopafstand in meters, ingedeeld in verschillende categorieën gedurende de follow-up voor de groep patiënten behandeld met placebotabletten. Onder P-PER wordt progressie van perifeer vaatlijden, onder P-ALG progressie van algemeen vaatlijden, onder O-VAS overlijden aan vasculaire oorzaken en O-AO overlijden aan andere oorzaken verstaan.

In het eerste jaar na opname in de studie wordt door patiënten een spontane toename van de loopafstand gemeld ongeacht de toegepaste medicamenteuze behandeling. Deze toename is echter meer uitgesproken in de groep patiënten behandeld met marcoumar. Na dit eerste jaar treedt in de groep patiënten behandeld met placebotabletten een gestage afname op in de proporties patiënten met een onbeperkte loopafstand en een loopafstand groter dan 500 meter. De overeenkomstige proporties in de groep patiënten behandeld met marcoumar blijven constant gedurende de studie, resulterend in een verschil van 20 procent ten gunste van de anticoagulantia groep bij het beëindigen van de follow-up. De proporties patiënten met progressie van

algemeen en perifeer vaatlijden nemen in de placebo groep opvallend toe gedurende de follow-up en zijn aan het eind van de studie aanzienlijk groter dan in de marcoumar groep.

Aangezien van iedere patiënt de toestand op elk moment tijdens de follow-up bekend is, kan de tijdsperiode waarin een patiënt in een bepaalde toestand verkeert berekend worden. Dientengevolge is het ook mogelijk de gemiddelde tijd te berekenen, die patiënten in een bepaalde toestand doorbrengen. In de volgende tabel (4.2.30) zijn de verwachte gemiddelde duur en de verwachte cumulatieve duur, doorgebracht in de verschillende toestanden, voor beide behandelingsgroepen afzonderlijk weergegeven. De verwachte cumulatieve duur is de som van de verwachte gemiddelde duur in een bepaalde categorie en de verwachte gemiddelde duur in alle voorafgaande betere categorieën.

Tabel 4.2.30. De gemiddelde en cumulatieve verwachte duur, die een patiënt in een aantal discrete loopafstand categorieën doorbrengt gedurende de follow-up. (v.d: verwachte duur in maanden, c.v.d: cumulatieve verwachte duur in maanden).

Toestand	Marcoumar		Placebo	
	v.d	c.v.d	v.d	c.v.d
Subjectieve loopafstand				
Onbeperkt	27,2	27,2	16,0	16,0
500 -9995 m	14,9	42,1	14,3	30,3
250 - 500 m	3,6	45,7	5,0	35,3
0 - 250 m	6,3	52,0	8,7	44,0
Progressie vaatlijden				
Perifeer	1,6	53,6	9,6	53,6
Algemeen	1,2	54,8	5,0	58,6

Voor de categorieën met een loopafstand groter dan 500 meter overtreft de verwachte tijdsduur in de marcoumar groep de tijdsduur in de placebo groep met bijna één jaar. De verwachte tijdsduur doorgebracht in de andere, minder wenselijke toestanden is daarentegen groter in de placebogroep. Door het toekennen van een waarderingsfactor aan iedere toestand kan de verwachte duur omgerekend worden tot QUALY (Quality Adjusted Life Years, het produkt van verwachte duur en waarderingsfactor). Deze berekening is echter achterwege gelaten, omdat de behandeling met marcoumar voor elke toestand betere resultaten tot gevolg heeft dan behandeling met placebo. Omrekening van de verwachte duur tot Qualy 's leidt dan alleen nog tot verdere accentuering van de al bestaande verschillen ten gunste van de marcoumar groep. Op grond van deze gegevens kan men concluderen, dat patiënten met perifeer vaatlijden door de behandeling met marcoumar een aanzienlijk grotere kans hebben op een zo groot mogelijke loopafstand gedurende zo lang mogelijke tijd.

Stadiumindeling

Aan de hand van bovenstaande gegevens betreffende het klachtenpatroon is voor elk controletijdstip in de follow-up een indeling in stadia volgens Fontaine gemaakt (zie paragraaf 4.2.2.2.). De verkregen stadiumindelingen zijn verwerkt tot tabel 4.2.31. Hoewel een statistisch significant verschil in stadiumindeling tussen beide behandelingsgroepen niet is aan te tonen, valt wel op, dat de aantallen (en percentages) patiënten in stadium I in de marcoumargroep constant hoger zijn dan de overeenkomstige aantallen in de placebo groep ($p > 0,05$, X^2 toets). In de marcoumar groep komen ook in tegenstelling tot de placebogroep geen patiënten in stadium III voor.

Tabel 4.2.31. Stadiumindeling gedurende de follow-up in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Marcoumar								Placebo							
	Stadium 1		Stadium 2		Stadium 3		Stadium 4		Stadium 1		Stadium 2		Stadium 3		Stadium 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5	38	27,0	103	73,0	-	-	-	-	27	20,8	101	77,7	2	1,5	-	-
1	38	32,5	78	66,7	-	-	1	0,9	25	22,9	81	74,3	2	1,8	1	0,4
1,5	37	36,6	64	63,4	-	-	-	-	19	21,3	70	78,7	-	-	-	-
2	39	41,5	55	58,5	-	-	-	-	22	25,6	64	74,4	-	-	-	-
2,5	25	32,9	51	67,1	-	-	-	-	14	23,7	43	72,9	2	3,4	-	-
3	29	39,2	45	60,8	-	-	-	-	23	33,8	43	63,2	2	2,9	-	-
4	31	44,9	38	55,1	-	-	-	-	21	41,2	29	56,9	1	2,0	-	-
5	27	47,2	30	52,6	-	-	-	-	15	32,6	29	63,0	2	4,3	-	-

Roken

Door de medewerkers van het vaatlaboratorium is tijdens elk dopplersonderzoek aan de patiënten gevraagd, of zij het roken gestaakt hadden. Bij een ontkennend antwoord is vervolgens niet getracht nadere informatie te krijgen over het aantal gerookte sigaretten, aangezien dit onbetrouwbare gegevens oplevert. Het percentage patiënten, dat nog immer rookt gedurende de follow-up wordt weergegeven in tabel 4.2.32. Hoewel het percentage patiënten dat rookt iets hoger is in de met marcoumar behandelde groep, blijkt er geen statistisch significant verschil tussen beide groepen aantoonbaar (X^2 -toets, $p > 0,1$). Teleurstellend is het feit, dat slechts een klein gedeelte van de patiënten het roken staakt en dat niet meer patiënten te motiveren zijn het roken op te geven.

Tabel 4.2.32. Roken tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).

Roken	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
0	140	90,3	129	89,0
0,5	112	74,7	90	66,2
1	100	72,5	80	67,8
1,5	90	71,4	77	69,4
2	90	74,4	67	67,7
2,5	80	75,5	56	67,5
3	66	71,7	49	65,3
4	54	72,0	35	61,4
5	41	70,7	28	59,6

Complicaties antistollingsbehandeling

De complicaties van de antistollingsbehandeling gedurende de follow-up zijn in groepen ingedeeld naar aard en frequentie. In de eerste tabel (tabel 4.2.33) wordt de frequentie van optredende complicaties opgegeven gedurende de aangegeven periode van de follow-up. Het betreft in de meeste gevallen éénmalige gebeurtenissen met een tijdsduur, die beperkt is tot de vermelde follow-up periode. Omdat per patiënt maar één complicatie voorkomt gedurende iedere follow-up periode, stemmen aantallen complicaties en aantallen patiënten overeen.

Tabel 4.2.33. Complicaties van de antistollingsbehandeling tijdens follow-up. (n: aantal patiënten = aantal complicaties, follow-up duur : jaren).

Aantal complicaties	Marcoumar	Placebo
Follow-up duur	n	n
0,5	8	1
1	5	2
1,5	4	2
2	2	2
2,5	7	1
3	7	1
4	4	1
5	3	0

In de volgende tabel (tabel 4.2.34) wordt de aard van de complicaties vermeld. De bloedingscomplicaties zijn gerangschikt in afnemende volgorde van ernst.

Tabel 4.2.34. Aard complicaties antistollingsbehandeling tijdens follow-up. (n: absolute aantal complicaties, f: frequentie per 1000 behandelingsjaren).

Complicaties	Marcoumar		Placebo	
	n	f	n	f
Intracranieële bloeding	2	3,0	-	-
Tractus digestivus bloeding				
- bovenste	6	9,1	-	-
- onderste	3	4,6	2	3,5
Haematurie	7	10,7	-	-
Haematomen	9	13,7	1	1,8
Epistaxis	7	10,7	1	1,8
Subconjunctivale bloedingen	4	6,1	-	-
Haemoptoë	1	1,5	2	3,5
Haemospermie	1	1,5	-	-
Menometrorraghie	1	1,5	-	-
Slecht instelbare antistolling	3	4,6	3	5,3

In de met marcoumar behandelde groep patiënten hebben zich drie maal neurologische complicaties voorgedaan. Eén patiënt heeft een CVA doorgemaakt zonder duidelijke restverschijnselen. Patiënt is voor dit CVA behandeld door de huisarts en pas later na volledig herstel gecontroleerd. Gezien het ontbreken van neurologische symptomen op dat moment is geen nader onderzoek meer verricht naar de oorzaak van het neurologische beeld. Omdat niet duidelijk is of dit beeld een gevolg van een bloeding is geweest, is het CVA niet te klassificeren als complicatie van de behandeling met anticoagulantia en daarom ook niet in bovenstaande tabel vermeld. Twee patiënten zijn aan de gevolgen van een intracranieële bloeding overleden. Met behulp van CT-onderzoek is bij één patiënt een bloeding in het thalamusgebied geconstateerd en bij de tweede patiënt een intracerebraal haematoom in de linker temporaal kwab gediagnosticeerd. Beide patiënten zijn behandeld met vitamine K en vier factoren concentraten. Beide intracranieële bloedingen zijn wel als complicatie van de antistollingsbehandeling in bovenstaande tabel vermeld.

Om een beter inzicht te verkrijgen is een aantal relevante gegevens, als het tijdstip van optreden van de verschillende complicaties, het onderzoek, dat ingesteld wordt naar de oorzaken van de complicaties en het al of niet staken van de anticoagulantia na het optreden van een complicatie, vervat in tabel A4.2.16., die bij het addendum is gevoegd. Uit deze tabel blijkt, dat de diverse complicaties willekeurig verspreid over de gehele follow-up periode voorkomen. Een duidelijke relatie tussen het begin van de behandeling met anticoagulantia en het optreden van een complicatie is er niet. Bij 10 patiënten heeft een complicatie het staken van de behandeling met anticoagulantia tot gevolg gehad. In een aantal van deze gevallen zou het mogelijk geweest zijn de behandeling te hervatten, doch dit stuitte op aanzienlijke bezwaren van de kant van de betrokken patiënten.

Bij geen der extracranieële bloedingscomplicaties zijn haemodynamische problemen opgetreden, of is chirurgische interventie noodzakelijk geweest. Correctie van het antistollingsniveau met vierfactoren concentraat heeft niet plaats gevonden, volstaan is in de meeste gevallen met het onderbreken van de behandeling, eventueel aangevuld met het geven van aangepaste doseringen vitamine K.

Bijkomende ziekten

Tijdens de follow-up is telkens geïnformeerd naar het voorkomen van begeleidende aandoeningen, waarvan de prevalentie bij het begin van het onderzoek reeds is weergegeven (tabel 4.2.5, paragraaf 4.2.2.2.). Aan de hand van deze informatie zijn voor alle beschreven bijkomende aandoeningen frequentietabellen vervaardigd, die bij het addendum zijn gevoegd. (Tabellen A4.2.17. - A4.2.26. Addendum). Een belangrijke verandering in voorkomen van deze bijkomende aandoeningen tussen de met Marcoumar en met placebo behandelde groep heeft zich tijdens de follow-up niet voorgedaan.

4.2.3.2 Lichamelijk onderzoek

Bloeddruk

Bij elk dopplersonderzoek is de bloeddruk gemeten.

Tabel 4.2.35. De bloeddruk bij elke follow-up controle in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren. S: systolische bloeddruk in mm Hg, D: diastolische bloeddruk in mm Hg).

Follow-up duur	Marcoumar								Placebo							
	S < 180		S > 180		S < 180		S > 180		S < 180		S > 180		S < 180		S > 180	
	D < 100		D < 100		D > 100		D > 100		D < 100		D < 100		D > 100		D > 100	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	126	81,3	5	3,2	15	9,7	9	5,8	126	86,9	7	4,8	7	4,8	5	3,4
0,5	112	75,7	10	6,8	14	9,5	12	8,1	114	83,2	7	5,1	10	7,3	6	4,4
1	117	83,6	6	4,3	11	7,9	6	4,3	101	84,9	6	5,0	7	5,9	5	4,2
1,5	106	82,2	8	6,2	5	3,9	10	7,8	95	84,1	6	5,3	6	5,3	6	5,3
2	96	80,7	10	8,4	6	5,0	7	5,9	85	84,2	3	3,0	7	6,9	6	5,9
2,5	86	81,9	7	6,7	6	5,7	6	5,7	72	84,7	4	4,7	5	5,9	4	4,7
3	79	85,9	3	3,3	5	5,4	5	5,4	60	80,0	4	5,3	7	9,3	4	5,3
4	52	67,5	7	9,1	12	15,6	6	7,8	49	86,0	3	5,3	5	8,8	-	-
5	40	69,0	4	6,9	5	8,6	9	8,5	39	81,3	1	2,1	3	6,3	5	10,4

In beide behandelingsgroepen blijkt een redelijk constant percentage patiënten bij deze metingen een of andere vorm van verhoogde bloeddruk te hebben (X^2 -toets, $p > 0,05$). De tabel (tabel 4.2.35) geeft de indeling weer van de verschillende vormen van hypertensie tijdens de follow-up in beide groepen patiënten. Als er een verhoogde bloeddruk geconstateerd wordt, dan is in overleg met de huisarts of de behandelend specialist antihypertensieve medicatie voorgeschreven, of zijn doseringen van al gebruikte antihypertensiva aangepast. Slechts éénmaal is kortdurende onderbreking van de behandeling met anticoagulantia noodzakelijk geweest wegens ernstige hypertensie, gevolg van een bij later onderzoek gevonden nierarteriestenose. Ook bij deze patiënt is na medicamenteuze behandeling van de hypertensie de antistolling hervat.

Pulsaties

Bij elke controle is het voorkomen van pulsaties in de perifere vaten nagegaan. Voor alle onderzochte vaten is het voorkomen van pulsaties in tabelvorm weergegeven (tabellen A4.2.27. - A4.2.34. Addendum). De aan- of afwezigheid van pulsaties in de betrokken vaten bij opneming in de studie is eveneens in deze tabellen aangegeven: deze worden vermeld als pulsaties op tijdstip 0. Het voorkomen van pulsaties in de arteria carotis is alleen vermeld bij opneming in de studie. Tijdens de follow-up vindt alleen controle op pulsaties in de arteria carotis plaats, indien daar op grond van anamnestiche gegevens aanleiding toe is. Het voorkomen van een asymptomatische soufflé over een arteria carotis of een totale afsluiting van een arteria carotis zonder symptomen vormt in onze kliniek namelijk geen aanleiding tot het verrichten van nader onderzoek. Systematische controle op souffles of pulsaties in de arteria carotis is bij afwezigheid van symptomen dan ook nauwelijks zinvol. Bij het bestuderen van de tabellen vallen twee dingen op:

Ten eerste zijn de percentages al of niet aanwezige pulsaties opmerkelijk constant gedurende de follow-up. Een verandering in percentages aanwezige of afwezige pulsaties tussen de met marcoumar en de met placebo behandelde groep treedt niet op (X^2 -toets, $p > 0,1$).

Ten tweede zijn de percentages in de groep "niet bepaald" in de tabel van pulsaties in de arteria poplitea hoog. Ongeveer de helft van het aantal patiënten wordt ingedeeld in deze groep. Het is niet duidelijk, wat de oorzaak van dit fenomeen is. Misschien is een verklaring, dat controle op het voorkomen van pulsaties in de arteria poplitea lastiger is dan in andere vaten, dientengevolge meer tijd kost en daarom maar nagelaten wordt. Wat ook de verklaring is, door dit gegeven is de betrouwbaarheid van het onderzoek naar pulsaties in de arteria poplitea maar betrekkelijk.

Trofische stoornissen

Bij het onderzoek zijn alleen ernstige trofische stoornissen als ulcera genoteerd. Vaker voorkomende afwijkingen als verlies van haargroei, droge schilferende huid en

stoornissen in de nagelgroei zijn buiten beschouwing gelaten, omdat deze symptomen ook het gevolg kunnen zijn van andere aandoeningen. De frequentietabel van trofische stoornissen tijdens de follow-up is als volgt:

Tabel 4.2.36. *Ulcera tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).*

Ulcera cruris	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Follow-up duur				
0	10	6,5	5	3,4
0,5	2	1,3	1	0,7
1	1	0,7	2	1,7
1,5	1	0,8	3	2,6
2	-	-	1	1,0
2,5	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	-	-	1	2,1

Een statistisch significant verschil in voorkomen van ulcera cruris tussen beide behandelingsgroepen is niet aantoonbaar (X^2 -toets, $p > 0,5$). Het percentage ulcera is opmerkelijk laag. Een verklaring hiervoor kan zijn, dat hernieuwde analyse en/of operatieve behandeling plaatsvindt, wanneer zich tijdens de follow-up nieuwe ulcera cruris ontwikkelen. Een operatieve behandeling voor ulcera houdt dan het bereiken van een studieeindpunt in, met als gevolg, dat een dergelijke patiënt voor de verdere follow-up duur niet meer in bovenstaande tabel voorkomt.

4.2.3.3 Doppleronderzoek

Loopafstand

De patiënten zijn op grond van de loopafstand, afgelegd bij het doppleronderzoek, ingedeeld in actieradiusklassen vergelijkbaar met de indeling van de subjectieve loopafstand (zie paragrafen 4.2.2.2 en 4.2.8.1). Deze indeling is weergegeven in tabel 4.2.37. Tijdens de follow-up is op de verschillende controletijdstippen geen statistisch significant verschil in loopafstand bij het doppleronderzoek te constateren tussen de met marcoumar behandelde groep en de met placebotabletten behandelde groep (X^2 -toets, $p > 0,05$). Wanneer men de dopplerafstand bij elk controletijdstip vergelijkt met de dopplerafstand, afgelegd bij de uitgangscntrole, dan is het verschil in afstand uit te drukken als een toename, een afname of gelijk blijven van de loopafstand ten opzichte van de uitgangscntrole. Wordt dit afstandsverschil vervolgens vergeleken in beide behandelingsgroepen, dan is geen statistisch significant verschil aantoonbaar (Mann-Whitney-U test $p > 0,1$). Opvallend is echter wel, dat het aantal patiënten met een afname van de loopafstand in de placebogroep gedurende de hele follow-up groter is dan in de marcoumargroep. Het afstandsverschil is weergegeven in tabel 4.2.38.

Tabel 4.2.37. De indeling in actieradiusklassen van de loopafstand bij doppleronderzoek gedurende de follow-up in relatie tot de behandeling. Actieradiusklasse 1 betekent een loopafstand van 0 tot 50 meter, klasse 2 van 50 tot 100 meter, klasse 3 van 100 tot 250 meter, klasse 4 van 250 tot 333 meter en klasse 5 van meer dan 333 meter. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren, loopafstanden in meters).

Klasse	Marcoumar										Placebo									
	1		2		3		4		5		1		2		3		4		5	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	3	1,9	5	3,2	28	18,1	7	4,5	112	72,3	2	1,4	11	7,6	31	21,4	10	6,9	91	62,8
0,5	1	0,7	5	3,4	15	10,3	4	2,7	121	82,9	1	0,7	4	2,9	30	21,9	8	5,8	94	68,6
1	4	2,8	2	1,4	13	9,4	1	0,7	118	85,5	2	1,7	1	0,8	21	17,8	7	5,9	87	73,7
1,5	1	0,8	2	1,6	10	7,8	1	0,8	115	89,1	2	1,8	5	4,5	16	14,3	4	3,6	85	75,9
2	2	1,7	1	0,8	7	5,9	4	3,4	105	88,2	1	1,0	3	3,0	14	13,9	5	5,0	78	77,2
2,5	1	1,0	1	1,0	7	6,7	1	1,0	94	90,4	-	-	2	2,4	14	16,5	4	4,7	65	76,5
3	-	-	2	2,2	3	3,3	3	3,3	83	91,2	1	1,3	2	2,6	8	10,5	5	6,6	60	78,9
4	-	-	1	1,3	5	6,6	-	-	70	92,1	3	5,3	1	1,8	7	12,3	1	1,8	45	78,9
5	1	1,7	-	-	1	1,7	2	3,4	54	93,1	1	2,1	2	4,2	7	14,6	1	2,1	37	77,1

Tabel 4.2.38. Het verschil in de loopafstand bij elk doppleronderzoek gedurende de follow-up ten opzichte van de uitgangscntrole in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Marcoumar						Placebo					
	Toename		Gelijk		Afname		Toename		Gelijk		Afname	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5	27	18,5	101	69,2	18	12,3	34	24,8	76	55,5	27	19,7
1	27	19,6	96	69,6	15	10,9	36	30,5	65	55,1	17	14,4
1,5	30	23,3	94	72,9	5	3,9	34	30,4	63	56,3	15	13,4
2	27	22,7	84	70,6	8	6,7	33	32,7	55	54,5	13	12,9
2,5	21	20,2	77	74,0	6	5,8	24	28,2	47	55,3	14	16,5
3	23	25,3	62	68,1	6	6,6	20	26,3	47	61,8	9	11,8
4	19	25,0	52	68,4	5	6,6	17	29,8	32	56,1	8	14,0
5	13	22,4	42	72,4	3	5,2	16	33,3	27	56,3	5	10,4

Zoals reeds eerder betoogd is, bestaat er geen goede overeenkomst tussen de door patiënt opgegeven loopafstand en de afstand, afgelegd bij het doppleronderzoek (paragraaf 4.2.2.4). De subjectieve loopafstand is bij deze vergelijking een weinig betrouwbaar gegeven, doch ook de reproduceerbaarheid van de bepaling van de claudicatie afstand bij tredmolenonderzoek laat te wensen over. Belangrijke factoren als inspanningstolerantie, looptechniek en motivatie zijn van invloed op het resultaat van de inspanningstest. Hoewel inter-individuele vergelijking van de subjectieve en

objectieve loopafstand dus niet mogelijk is, kan intra-individuele vergelijking van beide afstanden gedurende de follow-up mogelijk wel informatie opleveren. In dat geval zal een afname in de loopafstand bij het doppleronderzoek een door de patiënt gemelde afname van de loopafstand meer aannemelijk maken. Het verschil in subjectieve loopafstand en het verschil in objectieve loopafstand worden in tabel 4.2.39 vergeleken, waarbij het controletijdstip van anderhalf jaar willekeurig gekozen is als voorbeeld. Op andere controletijdstippen wordt bij het vergelijken van beide loopafstanden geen andere relatie dan die in het gekozen voorbeeld gevonden.

Tabel 4.2.39. *Relatie tussen het verschil in subjectieve loopafstand en het verschil in objectieve loopafstand na een follow-up duur van anderhalf jaar. (n: aantal patiënten, %: percentage van het totale aantal patiënten).*

Verschil objectieve loopafstand	Verschil subjectieve loopafstand					
	Gelijk		Toename		Afname	
	n	%	n	%	n	%
Loopafstand gelijk	107	63	4	2	4	2
Loopafstand toename	41	25	1	0,5	1	0,5
Loopafstand afname	11	6	1	0,5	1	0,5
Totaal	159	94	6	3	6	3

In het gekozen voorbeeld stemmen beide gegevens in 64 procent van het totale aantal met elkaar overeen. Bij nadere bestudering blijkt dat percentage voornamelijk bepaald te worden door de groep patiënten met een onveranderde subjectieve loopafstand en een onveranderde objectieve loopafstand (63 procent). Uit deze gegevens valt af te leiden, dat een verandering in subjectieve loopafstand niet betekent, dat ook de objectieve loopafstand veranderd is, of omgekeerd.

Ischaemie-indices

Zoals reeds beschreven is in hoofdstuk 3.3.2.3., worden bij het dopplerinspanningsonderzoek met regelmatige intervallen de ischaemie-indices aan beide benen bepaald na de inspanningsproef. Door deze ischaemie-indices grafisch uit te zetten tegen de tijdsintervallen, wordt de beschreven curve verkregen, die gekarakteriseerd wordt door drie meetpunten:

- de ischaemie index in rust
- de ischaemie index na de inspanningsproef
- de hersteltijd

Door deze drie meetpunten bij ieder herhaald doppleronderzoek in de follow-up te vergelijken met de overeenkomstige meetpunten van het uitgangsonderzoek wordt een beoordeling verkregen van het resultaat van dit herhaalde doppleronderzoek. Deze beoordeling wordt uitgedrukt als beter, gelijk of slechter dan het uitgangsonderzoek (zie hoofdstuk 3, paragraaf 3.3.2.3. voor de criteria om een onderzoek als beter of

slechter te beoordelen dan het uitgangsonderzoek). In Tabel 4.2.40 wordt een overzicht gegeven van de beoordeling van de doppleronderzoeken tijdens de follow-up voor het **rechter** been ten opzichte van het uitgangsonderzoek. Eenzelfde overzicht is vervaardigd voor de beoordeling van de resultaten van het doppleronderzoek voor het **linker** been ten opzichte van het uitgangsonderzoek (Tabel 4.2.41).

Tabel 4.2.40. De resultaten van de beoordeling van het doppleronderzoek ten opzichte van het **uitgangsonderzoek** voor het **rechter** been bij elk follow-up bezoek in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Marcoumar						Placebo					
	Toename		Gelijk		Afname		Toename		Gelijk		Afname	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5	38	25,7	97	65,5	13	8,8	31	22,6	92	67,2	14	10,2
1	44	31,4	77	55,0	19	13,6	19	16,0	79	66,4	21	17,6
1,5	44	34,1	70	54,3	15	11,6	25	22,1	65	57,5	23	20,4
2	37	31,1	69	58,0	13	10,9	23	22,8	56	55,4	22	21,8
2,5	34	32,4	55	52,4	16	15,2	19	22,4	53	62,4	13	15,3
3	37	40,2	39	42,4	16	17,4	12	15,8	47	61,8	17	22,4
4	25	32,9	34	44,7	17	22,4	11	19,3	34	59,6	12	21,1
5	17	29,8	29	50,9	11	19,3	4	8,3	28	58,3	16	33,3

Tabel 4.2.41. De resultaten van de beoordeling van het doppleronderzoek ten opzichte van het **uitgangsonderzoek** voor het **linker** been bij elk follow-up bezoek in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Marcoumar						Placebo					
	Toename		Gelijk		Afname		Toename		Gelijk		Afname	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0,5	32	21,6	99	66,9	17	11,5	23	16,8	101	73,7	13	9,5
1	41	29,3	81	57,9	18	12,9	21	17,6	79	66,4	19	16,0
1,5	34	26,4	78	60,5	17	13,2	30	26,5	63	55,8	20	17,7
2	32	26,9	72	60,5	15	12,6	22	21,8	59	58,4	20	19,8
2,5	25	23,8	67	63,8	13	12,4	17	20,0	53	62,4	15	17,6
3	24	26,1	49	53,3	19	20,7	10	13,2	47	61,8	19	25,0
4	15	19,7	43	56,6	18	23,7	12	21,1	27	47,4	18	31,6
5	15	25,9	33	56,9	10	17,2	4	8,3	28	58,3	16	33,3

Vergelijking van de meetpunten van het dopplersonderzoek bij elk follow-up bezoek is, behalve met de overeenkomstige punten van het uitgangsonderzoek, ook mogelijk met de meetpunten van elk voorafgaand onderzoek. Ook deze vergelijking wordt in termen als beter, gelijk en slechter uitgedrukt. Op deze wijze zijn de Tabellen 4.2.42 en 4.2.43 vervaardigd, die de resultaten van de beoordeling van het rechter been en vervolgens van het linker been weergeven ten opzichte van elk voorafgaand dopplersonderzoek.

Tabel 4.2.42. De resultaten van de beoordeling van het dopplersonderzoek ten opzichte van het **voorafgaande** onderzoek voor het **rechter** been bij elk follow-up bezoek in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

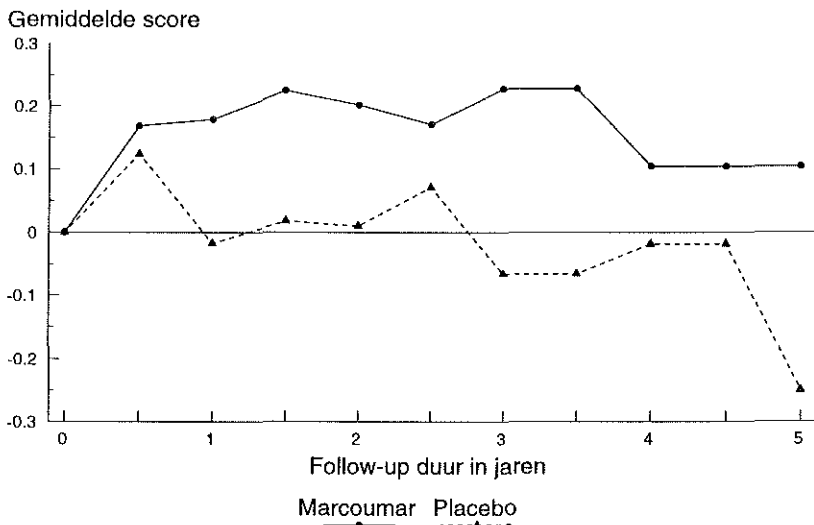
Follow-up duur	Marcoumar						Placebo					
	Toename		Gelijk		Afname		Toename		Gelijk		Afname	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	28	20,0	86	61,4	26	18,6	14	11,8	82	68,9	23	19,3
1,5	16	12,4	94	72,9	19	14,7	17	15,0	77	68,1	19	16,8
2	16	13,4	89	74,8	14	11,8	12	11,9	76	75,2	13	12,9
2,5	15	14,3	78	74,3	12	11,4	14	16,5	62	77,9	9	10,6
3	14	15,2	68	73,9	10	10,9	8	10,5	55	72,4	13	17,1
4	7	9,2	55	72,4	14	18,4	8	14,0	37	64,9	12	21,1
5	5	8,8	41	71,9	11	19,3	5	10,4	31	64,4	12	25,0

Tabel 4.2.43. De resultaten van de beoordeling van het dopplersonderzoek ten opzichte van het **voorafgaande** onderzoek voor het **linker** been bij elk follow-up bezoek in relatie tot de behandeling. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten, follow-up duur in jaren).

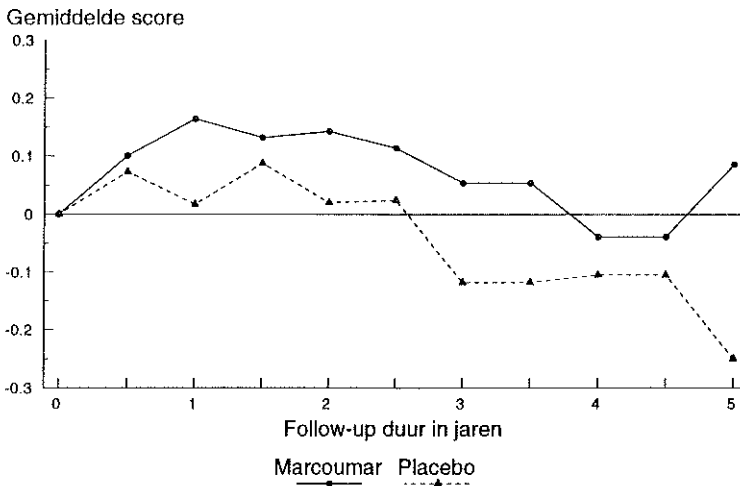
Follow-up duur	Marcoumar						Placebo					
	Toename		Gelijk		Afname		Toename		Gelijk		Afname	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	23	16,4	99	70,7	18	12,9	11	9,2	92	77,3	16	13,4
1,5	16	12,4	96	74,4	17	13,2	18	15,9	78	69,0	17	15,0
2	17	14,3	90	75,6	12	10,1	10	9,9	76	75,2	15	14,9
2,5	14	13,3	77	73,3	14	13,3	11	12,9	62	72,9	12	14,1
3	8	8,7	67	72,8	17	18,5	6	7,9	58	76,3	12	15,8
4	11	14,5	51	67,1	14	18,4	7	12,3	41	71,9	9	15,8
5	8	13,8	38	65,5	12	20,7	6	12,5	30	62,5	12	25,0

Bij de bestudering van de uitkomsten van de beoordeling ten opzichte van het uitgangsonderzoek valt op, dat het aantal patiënten met een **beter** doppleronderzoek zowel in absolute zin (in aantal patiënten) als in relatieve zin (percentages van het totaal) in de groep, behandeld met marcoumar hoger is dan in de groep, die met placebotabletten behandeld wordt. Dit verschil in beoordeling tussen beide groepen blijkt voor het rechter been statistisch significant met behulp van de Mann-Whitney-U test met p-waarden van $<0,03$, behoudens bij de follow-up na een half jaar, tweeënhalf jaar en vier jaar. Wat betreft het linker been is het verschil in beoordeling ten opzichte van het uitgangsonderzoek tussen beide behandelingsgroepen minder uitgesproken: alleen bij de controle na één jaar en vijf jaar wordt een statistisch significant verschil gevonden in het voordeel van de groep, behandeld met marcoumar (p-waarden van respectievelijk 0,05 en 0,008, M-W-U test).

Door aan de beoordeling "beter" een score van 1, "gelijk" een score van 0 en "slechter" een score van -1 toe te kennen, kan voor beide benen afzonderlijk, rekening houdend met de toegepaste antistollingsbehandeling, een gemiddelde score op elk controletijdstip berekend worden. De berekening van deze gemiddelde score is uitgevoerd voor de beoordeling van het doppleronderzoek ten opzichte van het uitgangsonderzoek. De resultaten zijn grafisch weergegeven (Figuren 4.2.12 en 4.2.13).



Figuur 4.2.12: Grafische weergave van de gemiddelde score van het doppleronderzoek voor het **rechter** been ten opzichte van het **uitgangsonderzoek** tijdens follow-up.



Figuur 4.2.13: Grafische weergave van de gemiddelde score van het doppleronderzoek voor het linker been ten opzichte van het uitgangsonderzoek tijdens follow-up.

In de grafieken van het rechter been en het linker been, die de gemiddelde score ten opzichte van het uitgangsonderzoek in de vorm van een curve weergeven, blijkt de curve van de patiënten, die marcoumar gebruiken, continue boven de curve te liggen van de patiënten, die placebo gebruiken. Worden de effecten van het tijdsverloop en van het anticoagulantia gebruik op het scoreverloop van het doppleronderzoek van beide benen onderzocht met een techniek, genaamd analysis of variance (ANOVA) voor herhaalde metingen, dan wordt gevonden, dat zowel het anticoagulantia gebruik als het tijdsverloop een statistisch significant hoofdeffect hebben, beide met een p-waarde van 0,03. Tevens is er een significant interactie-effect van de eerste orde tussen het gebruik van anticoagulantia en de tijd ($p=0,05$). Dit betekent, dat het gebruik van anticoagulantia een significant beter scoreverloop tot gevolg heeft en dat dit effect nog toeneemt in de loop van de tijd. Dit effect is voor beide benen gelijk (geen hoofdeffect of interactie-effect van één of beide benen). Uit deze gegevens valt af te leiden, dat het gebruik van orale anticoagulantia de progressie van perifere vaatafwijkingen, geobjectiveerd met behulp van het doppleronderzoek, vertraagt of belemmert.

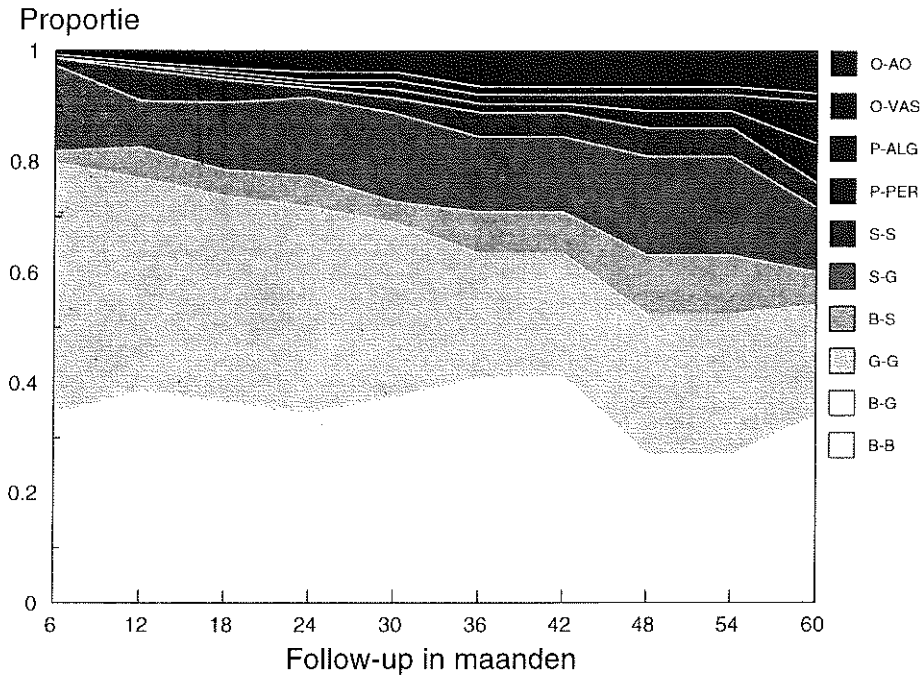
Bij deze berekeningen is geen rekening gehouden met de resultaten van het doppleronderzoek van die patiënten, bij wie zich een studie eindpunt tijdens de follow-up voordoet. Zondert men uit deze groep de patiënten af, bij wie een vasculaire reconstructie geïndiceerd is en wordt de beoordeling van het doppleronderzoek van die patiënten op het moment van reconstructie in de berekeningen betrokken, dan treedt een aanzienlijke verandering op. Als voorbeeld wordt na herberekening in tabel 4.2.44. het resultaat gegeven van de beoordeling van het doppleronderzoek van het rechter been ten opzichte van de uitgangsonderzoek na een follow-up duur van vijf jaar.

Tabel 4.2.44. *Beoordeling doppleronderzoek van het rechter been ten opzichte van de uitgangscntrole na vijf jaar, inclusief die patiënten, bij wie een vasculaire reconstructie geïndiceerd is. (n: aantal patiënten, %: percentage van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep).*

Doppleronderzoek	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Beter	17	27	4	5
Gelijk	32	51	35	49
Slechter	14	22	33	46
Totaal	63		72	

In dit voorbeeld wordt een statistisch significant verschil aangetoond tussen de marcoumar groep en de placebo groep ($p=0,0002$ Mann-Whitney-U test). Op deze wijze berekend vertonen de resultaten, met uitzondering van de resultaten na een half jaar, op elk controletijdstip tijdens de follow-up een statistisch significant verschil ten voordeel van de groep patiënten behandeld met anticoagulantia. Door middel van deze berekeningen kan nogmaals aangetoond worden, dat er een uitgesproken effect is van de behandeling met anticoagulantia op het beloop van het perifere vaatlijden, geobjectiveerd met behulp van het doppleronderzoek.

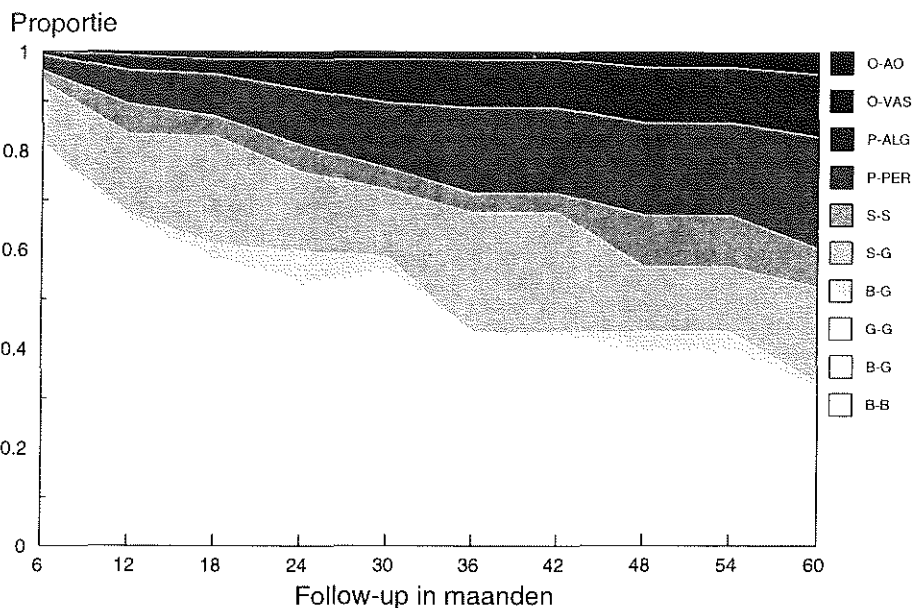
Ondanks het toepassen van een aantal toetsen om het effect van het gebruik van anticoagulantia op de verschillende parameters van het doppleronderzoek te evalueren blijft het moeilijk de uitkomsten te interpreteren. Gedeeltelijk is dit een gevolg van het al in paragraaf 4.2.3.1.2 vermelde bezwaar van de toegepaste toetsen: tijdsafhankelijke veranderingen kunnen onvoldoende vervolgd worden. Een tweede probleem vormt het analyseren van fenomenen, die in één of beide benen kunnen optreden. De gebruikte toetsen zijn niet geschikt om het beloop van het ziekteproces in beide benen in onderlinge samenhang te onderzoeken. Dit vormt dan ook de reden de resultaten van het statistisch onderzoek telkens voor elk been afzonderlijk weer te geven. Met behulp van de in paragraaf 4.2.3.1.2 geïntroduceerde non-homogene Markov analyse kan echter wel een dergelijk dubbelzijdig voorkomend ziekteproces in de loop van de tijd vervolgd worden. Bij de analyse van de resultaten van het doppler onderzoek zijn alle mogelijke combinaties van beoordeling van de toestand van beide benen samengevoegd tot 6 reversibele categorieën en 4 irreversibele categorieën. De resultaten van de Markov analyse bij de patiënten, die marcoumar gebruiken, zijn weergegeven in figuur 4.2.14, de resultaten bij de patiënten, die placebo gebruiken, in figuur 4.2.15. De studieeindpunten overlijden en progressie van vaatlijden zijn gedefiniëerd in de paragrafen 3.2.4.1 en 3.2.4.2. Op de frequentie van de verschillende studieeindpunten wordt in een latere paragraaf nader ingegaan (paragraaf 4.2.4).



Figuur 4.2.14: Grafische weergave van de Markov analyse van de resultaten van het doppleronderzoek gedurende de follow-up voor de groep patiënten behandeld met marcoumar. Legende afkortingen:

<i>B-B</i>	<i>beide benen beter</i>
<i>B-G</i>	<i>één been beter, één been gelijk</i>
<i>G-G</i>	<i>beide benen gelijk</i>
<i>B-S</i>	<i>één been beter, één been slechter</i>
<i>S-G</i>	<i>één been slechter, één been gelijk</i>
<i>S-S</i>	<i>beide benen slechter</i>
<i>P-PER</i>	<i>progressie van perifeer vaatlijden</i>
<i>P-ALG</i>	<i>progressie van algemeen vaatlijden</i>
<i>O-VAS</i>	<i>overlijden aan vasculaire oorzaken</i>
<i>O-AO</i>	<i>overlijden aan andere oorzaken</i>

In het eerste jaar na opname in de studie wordt in de groep patiënten behandeld met marcoumar nog een toename waargenomen van de proporties patiënten met een gelijk blijvend of een in één of beide benen verbeterd doppleronderzoek. Na dit eerste jaar treedt in de groep patiënten behandeld met placebo een gestage afname op in de proporties patiënten met een gelijk blijvend of een in één of beide benen verbeterd doppleronderzoek. De overeenkomstige proporties in de groep patiënten behandeld met marcoumar blijven constant gedurende de studie, resulterend in een verschil van 20 procent ten gunste van de anticoagulantia groep bij het beëindigen van de follow-up. De proporties patiënten met progressie van algemeen en perifeer vaatlijden nemen in de placebo groep opvallend toe gedurende de follow-up en zijn aan het eind van de studie aanzienlijk groter dan in de marcoumar groep.



Figuur 4.2.15: Grafische weergave van de Markov analyse van de resultaten van het doppleronderzoek gedurende de follow-up voor de groep patiënten behandeld met placebotabletten. Legende afkortingen:

<i>B-B</i>	<i>beide benen beter</i>
<i>B-G</i>	<i>één been beter, één been gelijk</i>
<i>G-G</i>	<i>beide benen gelijk</i>
<i>B-S</i>	<i>één been beter, één been slechter</i>
<i>S-G</i>	<i>één been slechter, één been gelijk</i>
<i>S-S</i>	<i>beide benen slechter</i>
<i>P-PER</i>	<i>progressie van perifere vaatlijden</i>
<i>P-ALG</i>	<i>progressie van algemeen vaatlijden</i>
<i>O-VAS</i>	<i>overlijden aan vasculaire oorzaken</i>
<i>O-AO</i>	<i>overlijden aan andere oorzaken</i>

Aangezien van elke patiënt de categorie indeling en de tijdsduur, doorgebracht in een dergelijke categorie, bekend zijn, kan net als voor de subjectieve loopafstand (paragraaf 4.2.3.1.2) de gemiddelde verwachte duur doorgebracht in elke categorie berekend worden. In tabel 4.2.45 zijn de gemiddelde verwachte duur en de cumulatief verwachte duur voor beide behandelingsgroepen afzonderlijk weergegeven. De verwachte cumulatieve duur is de som van de verwachte gemiddelde duur in een bepaalde categorie en de verwachte gemiddelde duur in alle voorafgaande betere categorieën.

Vooraf in de eerste categorieën is de verwachte duur in de groep patiënten behandeld met marcoumar beduidend langer dan in de groep patiënten behandeld met placebo. Bij de minder wenselijke categorieën perifere en algemene progressie is de situatie precies omgekeerd: een aanzienlijk verschil in duur ten nadele van de placebogroep. Evenmin als bij de subjectieve loopafstand (paragraaf 4.2.3.1.2) is omrekening in

QUALY 's zinvol, daar dan alleen maar de verschillen ten gunste van de behandeling met anticoagulantia geaccentueerd worden. Het effect van de behandeling met anticoagulantia is dus niet alleen op de subjectieve loopafstand aantoonbaar, doch kan ook geobjectiveerd worden met behulp van het doppleronderzoek.

Tabel 4.2.45. De gemiddelde en cumulatieve verwachte duur, die een patiënt in een aantal discrete categorieën, verkregen op grond van de resultaten van het doppleronderzoek, doorbrengt gedurende de follow-up. (v.d: verwachte duur in maanden, c.v.d: cumulatieve verwachte duur in maanden).

Toestand	Marcoumar		Placebo	
	v.d	c.v.d	v.d	c.v.d
Beoordeling doppleronderzoek				
Beide benen beter	7,0	7,0	2,6	2,6
Eén been beter, één been gelijk	12,7	19,7	9,1	11,7
Beide benen gelijk	17,8	37,5	17,2	28,9
Eén been beter, één been slechter	3,6	41,1	1,9	30,8
Eén been slechter, één been gelijk	8,0	49,1	9,7	40,5
Beide benen slechter	2,2	51,3	3,4	43,9
Progressie vaatlijden				
Perifeer	1,2	52,5	7,7	51,6
Algemeen	1,1	53,6	4,3	55,9

Onderzocht is voorts nog, of het doppleronderzoek in de volgende subgroepen nog andere resultaten oplevert: de groep patiënten, die conservatief behandeld wordt, de groep patiënten behandeld met een bifurcatieprothese, de groep patiënten, die een desobstructie ondergaat en de groep patiënten, bij wie een lumbale sympatectomie verricht wordt. Bij deze analyse blijken de resultaten van het doppleronderzoek in de vermelde subgroepen statistisch niet significant te verschillen van de uitkomsten voor de marcoumar en de placebo groep als geheel. Deze uitkomsten dienen wel met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden, gezien de geringe aantallen patiënten in deze subgroepen (vooral in de groep patiënten, die een lumbale sympatectomie ondergaat).

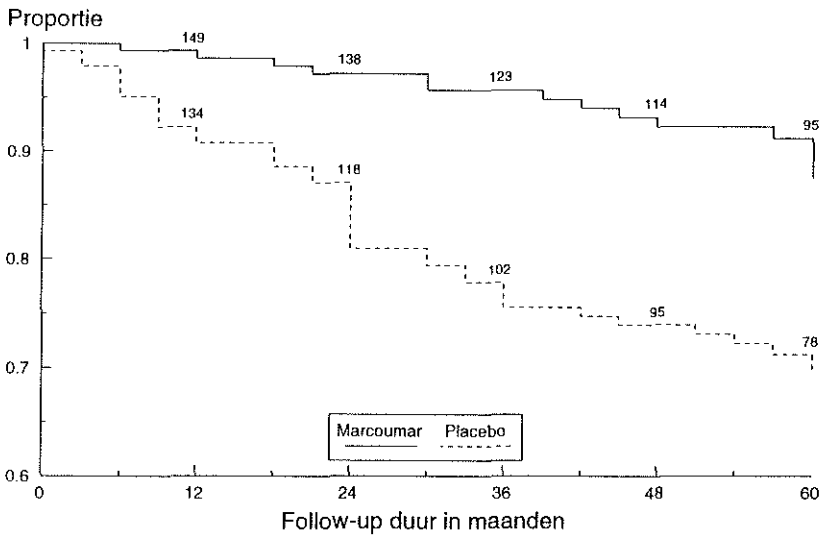
4.2.4 Studie-eindpunten.

Om een meer volledig inzicht te krijgen in het effect van het gebruik van orale anticoagulantia op de progressie van atherosclerotisch vaatlijden, is een frequentietabel gemaakt van studie-eindpunten (zie paragraaf 3.2.4. voor de definitie van de studie-eindpunten). In tabel 4.2.46 wordt de situatie weergegeven na een follow-up van vijf jaar. Eenzelfde tabel is voor ieder controletijdstip vervaardigd, waardoor een indruk verkregen kan worden over de tijdsduur, die verstrikt tussen opname in de studie en het optreden van verschillende eindpunten (Tabellen A4.2.35. - A4.2.41.).

Tabel 4.2.46. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van vijf jaar. (n: aantal patiënten, f: frequentie studie-eindpunt per 1000 behandelingsjaren).

Studie-eindpunten.	Marcoumar		Placebo	
	n	f	n	f
Progressie vaatlijden	12		40	
Angina pectoris	1	1,5	2	3,5
Myocardinfarkt	4	6,1	9	15,9
TIA	-	-	3	5,3
CVA	1	1,5	1	1,8
Indicatie tot vaatreconstructie	6	9,1	24	42,4
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	-	1	1,8
Overlijden	12		4	
Myocardinfarkt	-	-	-	-
CVA	2	3,0	-	-
Carcinoom	5	7,6	3	5,3
Andere oorzaak	2	3,0	-	-
Oorzaak onbekend	3	4,6	1	1,8
Verandering medicatie	16		7	
Gestaakt wegens bloeding	9	13,7	1	1,8
Medicatie gestart op:				
harde indicatie	1	1,5	1	1,8
dubieuze indicatie	-	-	2	3,5
Medicatie gestaakt op:				
harde indicatie	2	3,0	1	1,8
dubieuze indicatie	4	6,1	2	3,5

Om een effect van de behandeling met anticoagulantia op de progressie van het vaatlijden te onderzoeken, is een aantal van de studie-eindpunten samengevoegd tot één groep. Tot deze groep worden de volgende eindpunten gerekend: angina pectoris, myocardinfarkt, TIA, CVA, thromboserende van een vasculaire reconstructie zonder indicatie tot reoperatie, indicatie tot vasculaire reconstructies, overlijden tengevolge van een myocardinfarkt en tenslotte overlijden tengevolge van een CVA. Deze groep wordt verder aangeduid met de term "progressie van (algemeen) vaatlijden". Het effect op de progressie van het vaatlijden, zoals tevoren gedefiniëerd, in de groep patiënten behandeld met marcoumar en in de groep patiënten, die met placebo worden behandeld, is in grafische vorm weergegeven in een Kaplan-Meier curve (Figuur 4.2.16). Met behulp van de logranktoets wordt een statistisch significant verschil tussen beide groepen vastgesteld ($p = 0,0001$).



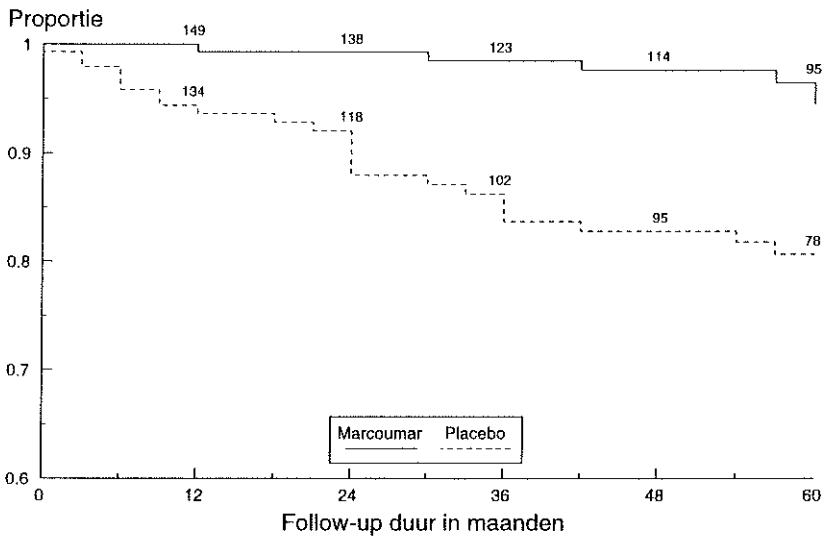
Figuur 4.2.16: Kaplan-Meier curves, weergevend de proporties van patiënten **zonder** progressie van **algemeen** vaatlijden. Boven de curves staan de aantallen patiënten at risk vermeld. De schaal van de y-as is aangepast.

De **voornaamste** determinanten van dit verschil zijn het aantal myocardinfarcten en het aantal indicaties tot vaatoperaties (tabel 4.2.46). Bij bestudering van de groep patiënten, die hetzij voor de eerste maal, hetzij voor de tweede maal geopereerd moet worden, blijkt, dat de noodzaak of indicatie voor het verrichten van een vasculaire operatie niet altijd even duidelijk is. Een aantal patiënten wordt geopereerd, omdat zijzelf aangeven, dat de claudicatielichten toenemen. Deze achteruitgang kan echter in lang niet alle gevallen met behulp van doppleronderzoek geobjectiveerd worden. Dit blijkt in zowel de marcoumar als de placebo groep het geval. Of er op het moment van het stellen van een indicatie tot operatie behalve van een toename van subjectieve klachten ook sprake is geweest van een achteruitgang in het doppleronderzoek, is uitgezocht.

Tabel 4.2.47. Relatie tussen subjectieve klachten en objectieve bevindingen bij doppleronderzoek in de groep patiënten, bij wie een vasculaire reconstructie verricht wordt. (n : aantal patiënten).

	Marcoumar	Placebo
Subjectief slechter	n	n
Doppleronderzoek gelijk	3	8
Doppleronderzoek slechter	3	16
Totaal	6	24

Wordt de progressie van alleen het perifere vaatlijden (vasculaire reconstructies, thromboserende vasculaire reconstructie zonder indicatie tot reoperatie) in een Kaplan-Meier curve uitgezet voor **alle** patiënten, dan blijkt het resultaat berekend met behulp van de logranktoets significant verschillend, met een p-waarde van $<0,0001$ (Figuur 4.2.17.). Worden de 11 patiënten, die alleen op grond van subjectieve klachten geopereerd worden, niet in de analyse betrokken, dan blijft er een statistisch significant verschil bestaan tussen de groep behandeld met Marcoumar en de groep behandeld met placebo ($p = 0,0001$).



Figuur 4.2.17: Kaplan-Meier curves, weergevend de proporties van patiënten **zonder** progressie van **perifeer** vaatlijden. Boven de curves staan de aantallen patiënten at risk vermeld. De schaal van de y-as is aangepast.

Van de patiënten, die een hartinfarct doormaken, is nagegaan of zij een voorgeschiedenis van cardiovasculaire afwijkingen hadden en of afwijkingen op het ECG bestonden bij opname in de studie. In de volgende tabel is een aantal van deze gegevens weergegeven (tabel 4.2.48):

Tabel 4.2.48. *Relatie tussen de cardiovasculaire voorgeschiedenis en aangetoonde ECG afwijkingen bij opneming in de studie enerzijds en het optreden van myocardinfarcten gedurende de follow-up anderzijds. (n : aantal patiënten).*

	Marcoumar	Placebo
	n	n
Voorgeschiedenis		
- Hartinfarkt, met nog angina pectoris	1	2
- Angina pectoris	-	1
- Ritmestoornissen	-	1
- Geen	3	5
Afwijkend ECG		
- Ritmestoornissen	2	1
- Oud infarkt	-	2
- Ischaemie	-	-
- Geen	2	6

In de groep patiënten behandeld met marcoumar ontwikkelen dus drie van de vier patiënten een hartinfarkt zonder aanwijzingen voor coronair vaatlijden in de voorgeschiedenis, in de groep behandeld met placebo vijf van de negen patiënten. Overigens is er bij alle patiënten met angina pectoris sprake van een stabiele situatie bij opneming in de studie, reden om bij deze patiënten geen coronaire angiografie of coronaire vaatchirurgie te verrichten.

Een aantal andere rubrieken in de tabel met studie-eindpunten (tabel 4.2.46) verdient nog de aandacht:

- Ten eerste de rubriek met de groep patiënten overlijden aan onbekende oorzaak. Alle patiënten overlijden acuut, waarbij de oorzaak van overlijden niet door nader onderzoek geëvalueerd is. In alle gevallen is door de huisarts een cardiaal falen als oorzaak van overlijden aangenomen.

- Ten tweede de rubriek met patiënten, bij wie de medicatie veranderd is. De patiënten, bij wie de medicatie gestaakt is wegens een bloeding, zijn reeds besproken (zie complicaties hoofdstuk 4.2.8.1.).

De behandeling is tweemaal aangevangen op harde indicatie: anticoagulantia zijn gegeven bij één patiënt voor het aanleggen van een ciminofistel voor dialyse, bij de tweede patiënt voor perifere embolieën.

Tweemaal zijn anticoagulantia voorgeschreven op dubieuze indicatie: bij één patiënt met een mogelijke longembolie (bleek rechtsdecompensatie), bij de tweede patiënt is de behandeling zonder aanleiding veranderd (Sintrom i.p.v. Marcoumar).

Driemaal is de behandeling op harde indicatie gestaakt: één patiënt ontwikkelt een toxicodermie (bleek placebo), één patiënt wenst de antistolling zelf te regelen, terwijl de derde patiënt behandeld wordt voor arthrose met medicijnen, die te veel interfereren met de antistolling.

De behandeling is op dubieuze indicatie gestaakt bij zes patiënten : Een duidelijke

motivering van de behandelend arts om de behandeling te stoppen wordt bij geen van de zes gegeven. Mogelijk is het feit, dat de zes patiënten geen klachten meer hebben en de follow-up bijna voltooid is, de aanleiding geweest de behandeling te staken.

4.2.4.1 Prognostische factoren

Om het effect van een aantal factoren op het beloop van atherosclerotisch vaatlijden te evalueren, zijn Kaplan-Meier curves vervaardigd, waarbij telkens het verloop van de curves, met de te onderzoeken factor als variabele, vergeleken is. Onderzocht is de invloed van :

- Ten eerste factoren, die uit de anamnese bij opneming in het onderzoek naar voren komen. Nagegaan is de invloed van:

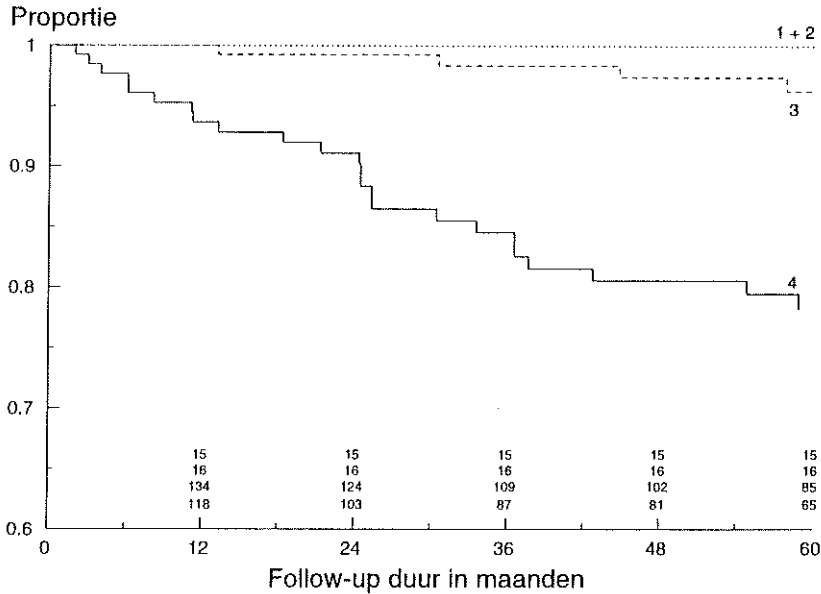
- de leeftijd
- het geslacht
- het progressieve karakter van de klachten
- het roken
- de aantallen gerookte sigaretten
- diabetes mellitus
- de voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten
- de operatieve behandeling
- hypertensie
- de Quetelet index (gewicht)

- Ten tweede factoren, verkregen uit nader onderzoek. Van de laboratoriumbepalingen zijn alleen de bepalingen van het lipidspectrum bruikbaar. Bij de hemoglobine-, trombocyt- en nierfunctie bepalingen worden zo weinig afwijkende waarden gevonden, dat nadere analyse van de invloed van deze factoren niet zinvol is.

- Ten derde factoren, verkregen door technisch onderzoek. Het betreft een aantal factoren, afgeleid van de resultaten van:

- angiografisch onderzoek en
- het dopplersonderzoek

Uit vrijwel alle Kaplan Meier curves valt het belang van het gebruik van anticoagulantia af te leiden. Speciale aandacht verdient de Kaplan Meier curve (figuur 4.2.18), waarin de verschillen in progressie van het perifere vaatlijden vermeld worden tussen de patiënten, die niet roken en de patiënten, die wel roken bij opneming in de studie. Bij de patiënten, die niet roken bij opneming in de studie worden geen studie-eindpunten waargenomen. Het niet-roken blijkt in het proportional hazards model dus zeker een zo belangrijke prognostische factor als het anticoagulantia gebruik. Of het gebruik van anticoagulantia in deze groep patiënten nog een additief effect heeft op het beloop van het perifere vaatlijden is niet te evalueren door én het ontbreken van eindpunten én het geringe aantal patiënten. Wel blijkt uit de curve, dat een patiënt, die rookt of blijft roken, enigermate door het gebruik van anticoagulantia beschermd wordt.



Figuur 4.2.18: Kaplan-Meier curves, weergevend de proporties van patiënten **zonder** progressie van **perifeer** vaatlijden. Uitgezet zijn de verschillende combinaties van behandeling met anticoagulantia en roken bij opname in de studie. Curve 1 en 2 verlopen gelijk en vertegenwoordigen de patiënten, die niet roken en marcoumar of placebo gebruiken. Curve 3 toont het verloop bij patiënten, die roken en marcoumar gebruiken, curve 4 het verloop bij patiënten, die roken en placebo ontvangen. Boven de x-as staan de aantallen patiënten at risk vermeld. De twee bovenste rijen getallen behoren bij curve 1 en 2, de onderste rijen getallen bij curve 3 en 4. De schaal van de y-as is aangepast.

Om nu de prognostische waarde van alle vermelde factoren voor de progressie van het vaatlijden te onderzoeken, is gebruik gemaakt van statistisch analyse met behulp van het proportional hazards model. Omdat bij patiënten, die niet roken geen studie-eindpunten voorkomen, is deze analyse alleen bij rokende patiënten uitgevoerd. **Bij deze analyse blijkt de voornaamste prognostische factor het anticoagulantia gebruik.** Aan de factoren voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten en operatieve behandeling wordt een lagere waardering toegekend. De andere onderzochte factoren hebben zo goed als geen prognostische waarde.

Het belang van een bepaalde factor kan uitgedrukt worden in een relatief risico, d.w.z. de kans, dat zich bij een patiënt tijdens de follow-up een studie-eindpunt voordoet,

wanneer deze factor bij die patiënt voorkomt. Onderstaande tabel geeft de relatieve risico's van de vermelde drie factoren voor **alle** studieeindpunten, die tezamen "progressie van (algemeen) vaatlijden" vormen:

Tabel 4.2.49. *Relatieve risico 's van een aantal prognostische factoren voor de progressie van (algemeen) vaatlijden.*

<i>Prognostische factor</i>	<i>Relatieve risico</i>	<i>P-waarde</i>
Geen anticoagulantia ⁽¹⁾	3,5	< 0,0001
Positieve voorgeschiedenis ⁽²⁾	2,0	< 0,02
Conservatieve behandeling ⁽³⁾	2,4	< 0,008

(1) Ten opzichte van behandeling met anticoagulantia.

(2) Ten opzichte van negatieve voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.

(3) Ten opzichte van operatieve behandeling.

De prognostische waarde van dezelfde set factoren is nogmaals bepaald, doch nu uitsluitend voor de progressie van het perifeer vaatlijden. Dit heeft niet alleen een verandering in de relatieve risico 's van sommige factoren tot gevolg, doch tevens blijkt één factor van het dopplerinspanningsonderzoek van belang: de ischaemie index na inspanning. In onderstaande tabel worden de verschillende factoren en de bijbehorende relatieve risico 's gegeven:

Tabel 4.2.50. *Relatieve risico 's van een aantal prognostische factoren voor de progressie van perifeer vaatlijden.*

<i>Prognostische factor</i>	<i>Relatieve risico</i>	<i>P-waarde</i>
Geen anticoagulantia ⁽¹⁾	5,0	0,0001
Conservatieve behandeling ⁽²⁾	2,5	0,04
Afname ischaemie-index na looptest met 50% ⁽³⁾	1,4	0,06

(1) Ten opzichte van behandeling met anticoagulantia.

(2) Ten opzichte van operatieve behandeling.

(3) Ten opzichte van het ontbreken van een afname van de ischaemie-index.

In de groep conservatief behandelde patiënten is het belang van de behandeling met anticoagulantia voor de progressie van perifeer vaatlijden nog meer uitgesproken dan in de groep als geheel: het relatieve risico van behandeling zonder anticoagulantia bedraagt dan 6,2 ($p=0,0001$). Overigens blijkt bij analyse met het proportional hazards model, dat het effect van de behandeling met anticoagulantia statistisch niet significant verschillend is tussen conservatief behandelde patiënten en operatief behandelde patiënten.

4.2.5 *Uitval uit de studie.*

Gedurende de follow-up verschijnt een aantal patiënten niet meer voor controle. Zo goed mogelijk is getracht deze patiënten weer te motiveren aan het onderzoek deel te nemen om de uitval uit het onderzoek te beperken. In tabel 4.2.51 zijn een aantal redenen voor uitval uit de studie weergegeven.

Tabel 4.2.51. Redenen van uitval uit de studie. (n: aantal patiënten, %: percentage van het totale aantal patiënten in de betreffende behandelingsgroep).

Reden uitval	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
Verhuizing	4	3	6	4
Weigeren therapie	3	2	4	3
Geen follow-up	10	6	3	2

In de bovenstaande tabel is de totale uitval na vijf jaar weergegeven. Daar uitval door niet meer verschijnen voor verdere follow-up verspreid over de totale follow-up duur voorkomt, zijn van de vermelde 10 en 3 patiënten nog aanzienlijke hoeveelheden follow-up gegevens in de analyse verwerkt. Complete remissie van claudicatieklachten is voor een aantal patiënten reden geweest om van verdere deelneming aan het onderzoek af te zien. Uiteindelijk is de totale uitval uit de studie binnen acceptabele grenzen ($\leq 10\%$) gebleven.

4.2.6 *Samenvatting resultaten Studie II*

In studie II zijn in Rotterdam woonachtige patiënten met zowel conservatief als operatief behandelde claudicatio intermittens klachten opgenomen met inachtneming van een aantal exclusiecriteria. Na opneming in de studie is gerandomiseerd tussen behandeling met marcoumar en behandeling met placebotabletten. Om een dubbel blinde studie-opzet te waarborgen is controle op de progressie van het vaatlijden gescheiden van de maar door één thrombosedienst uitgevoerde controle op het niveau van de antistolling. Wat betreft het perifere vaatlijden zijn beide groepen patiënten halfjaarlijks gecontroleerd gedurende de eerste drie jaar, daarna jaarlijks tot een follow-up duur van vijf jaar. Bij elke controle is de anamnese genoteerd, een lichamelijk onderzoek verricht en een dopplerinspanningsonderzoek uitgevoerd. Tijdens het verloop van de studie zijn de complicaties van de antistollingsbehandeling en het voorkomen van tevoren gedefiniëerde studie-eindpunten geverifieerd en geregistreerd.

De groep patiënten behandeld met marcoumar is wat betreft de gegevens uit anamnese, lichamelijk onderzoek en technisch onderzoek bij opneming in de studie vergelijkbaar met de groep patiënten behandeld met placebo. In beide groepen is ongeveer een kwart van de patiënten voor opneming in de studie geopereerd, waarbij

de verdeling in de verschillende operatieve behandelingen, als bifurcatieprothese, desobstructie en lumbale sympatectomie vergelijkbaar is. Bij het stoppen van de studie is de follow-up bij iets meer dan 200 patiënten voltooid. De follow-up duur bij de groep patiënten, die nog vervolgd wordt varieert tussen de 1 en 5 jaar, waarbij het merendeel der patiënten (80%) langer dan 2 jaar vervolgd is.

Uit de analyse van follow-up gegevens blijkt, dat behandeling met marcoumar invloed heeft op het klachtenpatroon. Het aantal patiënten, dat geen claudicatie klachten meer heeft, is in de groep behandeld met marcoumar zowel in absolute als relatieve zin hoger dan in de groep behandeld met placebo, doch dit verschil is niet statistisch significant. Ook geen verschil is aan te tonen in de subjectieve indruk, die een patiënt zelf over het beloop van de klachten geeft. Met behulp van een non-homogene Markov analyse wordt echter wel een effect van de behandeling met anticoagulantia aangetoond op de loopafstand, zoals deze door de patiënt opgegeven wordt. Patiënten behandeld met marcoumar vermelden een grotere loopafstand gedurende een langere periode dan placebo-patiënten. De indeling in stadia tenslotte is bij beide behandelingsgroepen niet verschillend.

In beide behandelingsgroepen heeft slechts een gering aantal patiënten het roken na opname in de studie gestaakt. Het percentage patiënten, dat blijft roken, is gedurende de follow-up vrij constant.

Zowel in de groep behandeld met marcoumar als in de groep behandeld met placebotabletten komt een aantal niet ernstige bloedingscomplicaties voor, waarvoor de behandeling niet gestaakt behoeft te worden. Het aantal ernstiger bloedingscomplicaties in de marcoumar groep (2 intracranieële- en 6 gastrointestinale bloedingen) is relatief laag, de behandeling is in deze gevallen wél onderbroken. Een duidelijke relatie tussen het begin van de behandeling en het optreden van de bloedingscomplicatie wordt niet gevonden.

Gedurende de follow-up treden geen statistisch significante veranderingen tussen beide behandelingsgroepen op in de bevindingen van het lichamelijk onderzoek noch in het voorkomen van perifere pulsaties of trofische stoornissen.

Bij herhaald dopplersonderzoek gedurende de follow-up blijkt het aantal patiënten in de placebogroep met een kortere loopafstand continu hoger dan het aantal in de met marcoumar behandelde groep. Slechts op een aantal controletijdstippen is dit verschil statistisch significant. Een behoud van de objectieve loopafstand als gevolg van het gebruik van anticoagulantia wordt op deze wijze wel aannemelijk gemaakt, doch niet aangetoond. Ook bij vergelijking van de curves verkregen bij elk dopplersonderzoek, met de curve van het uitgangsonderzoek of de curve van het voorgaande dopplersonderzoek, komt eenzelfde verschil tussen beide behandelingsgroepen aan het licht. In de met marcoumar behandelde groep is het aantal patiënten met een verbeterd dopplersonderzoek ten opzichte van het uitgangsonderzoek continu hoger dan in de met placebo behandelde groep. Dit verschil is statistisch significant en wordt aangetoond bij dopplersonderzoek van zowel het rechter- als het linker been. Het beloop van het perifere vaatlijden geobjectiveerd met behulp van het dopplersonderzoek wordt dus

beïnvloed door het marcoumar gebruik. Zoals uiteengezet komt dit effect al vroeg, na een follow-up duur van 1 jaar, tot uiting, om daarna in de loop van de tijd nog toe te nemen.

Wordt de invloed van de behandeling met marcoumar op het bereiken van die studie-eindpunten nagegaan, die als progressie van atherosclerotisch vaatlijden aan te merken zijn, dan wordt een statistisch significant verschil ten voordele van de met marcoumar behandelde groep gevonden. Het aantal vaatoperaties in de met marcoumar behandelde groep blijkt significant lager, ook als men rekening houdt met het aantal op meer subjectieve gronden verrichte operaties. Het aantal hartinfarkten in de marcoumargroep is eveneens lager dan in de placebogroep, hoewel dit verschil niet statistisch significant is.

Wordt de invloed van een groot aantal factoren uit anamnese, lichamenlijk onderzoek en technisch onderzoek geëvalueerd met behulp van het proportional hazards model, dan worden drie factoren met elk een verschillende prognostische waarde voor de progressie van atherosclerotisch vaatlijden gevonden. *De belangrijkste factor blijkt het gebruik van marcoumar.* Indien geen anticoagulantia gebruikt worden, is de kans op progressie van algemeen atherosclerotisch vaatlijden 3,5 maal groter, dan wanneer wel anticoagulantia gebruikt worden. De kans op progressie van alleen perifeer vaatlijden is zelfs 5 maal zo groot. Het al of niet roken blijkt even belangrijk, doch de waarde van deze factor is moeilijk te schatten door het ontbreken van studie-eindpunten bij het geringe aantal patiënten, dat niet rookt. Het belang van roken voor de progressie van vooral perifeer vaatlijden komt duidelijk tot uiting. De twee minder belangrijke factoren zijn de voorgeschiedenis van hart-en vaatziekten en de conservatieve behandeling. Tevens blijkt de ischaemie-index na de looptest een prognostische factor voor de progressie van het perifeer vaatlijden.

Evaluatie van de resultaten van het dopplersonderzoek en van het voorkomen van studie-eindpunten in de verschillende subgroepen van geopereerde patiënten levert geen andere uitkomsten op dan in de studie-populatie als geheel: de behandeling met marcoumar blijkt ook in de onderzochte subgroepen effectiever dan de behandeling met placebotabletten. Enige voorzichtigheid bij deze uitspraak is wel geboden, gezien de geringe aantallen patiënten in de verschillende subgroepen.

De uitval van patiënten uit de studie tenslotte is binnen acceptabele grenzen gebleven.

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

5 Bespreking beide studies

In dit hoofdstuk zullen enkele aspecten betreffende de opzet van beide onderzoeken, de gebruikte methodieken en de resultaten, analoog aan de beschrijving van beide studies in de hoofdstukken 4.1 en 4.2, besproken worden.

5.1 Opzet Studie I en Studie II

Alvorens met een onderzoek naar de effectiviteit van orale anticoagulantia te beginnen, werd overleg gepleegd met de statisticus. Het benodigde aantal patiënten bleek 300 te bedragen, 150 per groep (zie hoofdstuk 3, paragraaf 3.2.3.3.). Het aantal nieuwe patiënten met claudicatio intermittens klachten, dat in aanmerking zou komen voor opnemning in de studie, bleek in onze kliniek ongeveer 100 per jaar te bedragen. Op grond van deze gegevens werd verwacht, dat de opnemning van patiënten in een dergelijk onderzoek na drie jaar voltooid zou zijn. Aanvankelijk was de bedoeling de patiënten drie jaar te vervolgen, hetgeen de totale duur van het onderzoek inclusief follow-up op zes jaar zou brengen. Om verschillende redenen heeft het onderzoek 12 jaar geduurd.

- Zoals beschreven in hoofdstuk 1 en hoofdstuk 3 paragraaf 3.2.3, werd na één jaar een tweede, dubbelblinde studie aangevangen. In deze studie werden alleen in Rotterdam wonende patiënten opgenomen. Van de 100 nieuwe patiënten met claudicatio klachten, die voor opnemning in de studie in aanmerking kwamen, was ongeveer de helft woonachtig in Rotterdam. Dientengevolge werden er slechts 50 patiënten per jaar in elk van beide onderzoeken opgenomen.

- Aanvankelijk was de bedoeling patiënten drie jaar te vervolgen, doch deze follow-up duur leek kort voor de beoordeling van mogelijke progressie van een langzaam ziekteproces als atherosclerotisch vaatlijden. Daarom werd bij de aanvang van studie II besloten de follow-up duur te verlengen tot vijf jaar.

- Gedurende de looptijd van beide onderzoeken trad een belangrijke verandering op in het beleid met betrekking tot de operatieve behandeling van patiënten met perifere vaatlijden. Tot 1976 werden slechts weinig femoro-popliteale of femoro-crurale vaatreconstructies verricht in onze kliniek. In de loop der jaren nam echter het aantal patiënten, dat behandeld werd met een perifere vaatreconstructie gestaag toe, zodat momenteel femoro-popliteale en femoro-crurale vaatreconstructies frequenter dan andere vaatoperaties in onze kliniek uitgevoerd worden. Om deze reden kwamen patiënten, die vroeger ongetwijfeld conservatief behandeld zouden zijn, of bij wie een lumbale sympsectomie verricht zou zijn op grond van het "ontbreken van reconstructieve mogelijkheden" maar nu een perifere bypass kregen, niet voor opnemning in het onderzoek in aanmerking (zie exclusiecriteria, paragraaf 3.2.2.4.). Hierdoor daalde het aantal patiënten, dat jaarlijks in studie II opgenomen werd tot 30.

Bovenstaande factoren vormen een afdoende verklaring voor de lange periode, benodigd voor het voltooiën van de opname van het vereiste aantal patiënten in studie II. In het begin is nog overwogen het benodigde aantal patiënten in een korter tijdsbestek in het onderzoek op te nemen door het aantal deelnemende centra uit te breiden. Hiervan is toen afgezien om twee redenen:

- Het dopplersonderzoek, zoals beschreven in hoofdstuk 3, werd als objectief criterium gebruikt om de progressie van het vaatlijden te vervolgen. Dit onderzoek was bij de aanvang van beide studies nog niet zo geïntegreerd in het onderzoek van patiënten met perifere atherosclerose als heden ten dage. Uitbreiden van de studie met een aantal centra, die het dopplersonderzoek niet op dezelfde wijze hanteerden, zou ten koste gaan van één van de belangrijkste voorwaarden van het onderzoek, namelijk het objectiveren van de vaatafwijkingen.

- Aan de uniformiteit van de groepen patiënten zou afbreuk gedaan worden door de introductie van een aantal andere variabelen: verschillende operateurs, verschillende indikatiestelling voor operatieve behandeling en problemen betreffende de beoordeling van studie-eindpunten om enkele voorbeelden te noemen.

Later is bewust van uitbreiding van het aantal centra afgezien om problemen van ethische aard: zoals beschreven in hoofdstuk 3, paragraaf 3.3.6., is de opzet van de studie herhaald besproken, omdat de inzichten over het uitvoeren van medisch onderzoek in de loop der jaren drastisch veranderd zijn. Om redenen vermeld in dezelfde paragraaf 3.3.6. is van verandering van de studie opzet afgezien. Dit handhaven van de studie opzet heeft het vrijwel ondoenlijk gemaakt ook andere centra bij het onderzoek te betrekken. Verkozen is daarom het onderzoek alleen in onze kliniek te verrichten, waarbij de controle van het niveau van de antistolling ook maar door één thrombosedienst verricht is.

Om de invloed van de lange duur van beide studies op de resultaten te evalueren, is het totale aantal patiënten in drie groepen gesplitst naar jaar van opname in de studie. In elke groep bleken de uitkomsten van het onderzoek gelijk. Met andere woorden het lange tijdsverloop heeft dus geen negatief effect gehad op de betrouwbaarheid van de uitkomsten van de studie.

5.2 Basisgegevens beide studies

Beide studies bevatten uniforme, goed vergelijkbare patiëntengroepen. Een aantal karakteristieken van deze groepen patiënten, zoals leeftijdsverdeling, verdeling naar geslacht en stadia komen overeen met de karakteristieken van de groepen patiënten, die beschreven zijn in publicaties met als onderwerp het effect van het gebruik van anticoagulantia op perifere vaatlijden (zie literatuuroverzicht, hoofdstuk 2). In die publicaties worden belangrijke gegevens als de loopafstand en klachtenduur echter niet tot nauwelijks vermeld. Waarschijnlijk is dit een gevolg van het geringe betrouwbaarheidsgehalte van deze gegevens. Wanneer daarentegen alleen een stadiumindeling volgens Fontaine gegeven wordt, wordt bijvoorbeeld de patiëntengroep in stadium II onvoldoende beschreven. Aangezien een correcte klassificatie van de uitgangssituatie nodig lijkt om de effecten van medicamenteuze of

operatieve behandeling op de progressie van het vaatlijden te beoordelen, kan vermelding van gegevens betreffende de loopafstand en de klachtenduur niet achterwege blijven.

De door de patiënt opgegeven loopafstand heeft enige invloed bij de besluitvorming ten aanzien van de operatieve behandeling van de perifere vaatafwijkingen. Uit beide studies blijkt, dat patiënten de eigen loopafstand opgeven in eenheden van 50 tot 100 meter. Ongetwijfeld wordt een patiënt bij dit schatten nogal eens door de behandelend arts "geholpen". Wordt de subjectieve loopafstand vergeleken met de afstand, die een patiënt bij het dopplersonderzoek afgelegd heeft, dan blijkt, dat een goede relatie tussen beide gegevens ontbreekt. Patiënten hebben de neiging de eigen loopafstand te onderschatten dan wel te overschatten (paragraaf 4.1.2.4 en 4.2.2.2.4). Naast het onvermogen afstanden correct te schatten is deze verkeerde schatting ook een gevolg van een psychologisch fenomeen: de belemmering in het dagelijks leven, die een patiënt tengevolge van de vasculaire afwijkingen ervaart, is van invloed op de klachten. De mate van beperking bij dagelijkse activiteiten is afhankelijk van de levensstijl van een patiënt, kan dus sterk variëren, waardoor ook de loopafstand sterk wisselend kan worden aangegeven. Het lijkt verstandig bij onderzoek van claudicatie klachten naast de subjectieve loopafstand ook de mate van invalidering te vermelden, waardoor voor de patiënt de noodzaak vervalt om de ernst van de klachten tot uitdrukking te brengen in die loopafstand. Gezien bovenstaande overwegingen lijkt de subjectieve loopafstand een weinig betrouwbaar gegeven. Bij de indicatiestelling voor operatieve behandeling van het vaatlijden moet de subjectieve loopafstand dan ook niet het belangrijkste criterium vormen.

Dat de klachtenduur van belang is, lijkt voor de hand liggend: Na een vrij akkunt optreden van claudicatio intermittens klachten tengevolge van een occlusie van een tevoren stenotische arteria femoralis superficialis treedt in de loop van maanden meestal spontaan regressie op van klachten door collateraalvorming. Ook passen patiënten met claudicatio intermittens hun looptempo aan met als gevolg, dat de actieradius schijnbaar weer toeneemt. De collateraalvorming en de aanpassing van het looptempo leveren mogelijk een verklaring voor de observatie, dat tachtig procent van de patiënten verbetering van klachten of stationaire klachten vertoont (Juergens, 1960; Mathiesen, 1970; Imparato, 1975; McAllister, 1976). Voorts wordt voor de jaarlijkse progressie van atherosclerotisch vaatlijden een percentage van 4 tot 8% vermeld (Bloor, 1961; McAllister, 1976; Jelnes, 1986), met een hoger percentage in het eerste jaar (7,5-8,3%) dan in de daarop volgende jaren (2,2-3%)(Bloor, 1961; Jelnes, 1986). In het eigen onderzoek wisselt de klachtenduur, doch ongeveer zestig procent van de patiënten geeft een duur aan van minder dan of gelijk aan één jaar. Het percentage patiënten met een klachtenduur van zes maanden is in beide onderzoeken het hoogst. In beide studies wordt in het eerste jaar na opneming in de studie een toeneming van de subjectieve loopafstand vastgesteld (paragrafen 4.1.3.1.2 en 4.2.3.1.2), terwijl in datzelfde jaar ook een verbetering te objectiveren is met behulp van het dopplersonderzoek (paragrafen 4.1.3.3.2 en 4.2.3.3.2). Na dat jaar treedt in de zonder anticoagulantia behandelde groepen patiënten een gestage achteruitgang op, terwijl dat niet het geval is in de met anticoagulantia behandelde groepen. Deze bevindingen, die in overeenstemming zijn met de resultaten van al eerder geciteerd onderzoek (Juergens, 1960; Mathiesen, 1970; Imparato, 1975; McAllister, 1976), onderstrepen enerzijds het belang van de

tijdsduur, anderzijds de noodzaak van het gebruik van een controlegroep bij onderzoek naar de effecten van de medicamenteuze of operatieve behandeling van het perifere vaatlijden .

5.3 Aortografie

Om angiografisch in beeld gebrachte afwijkingen kwantitatief te beschrijven zijn vele scoresystemen bedacht, waarvan echter maar een gering aantal herhaald in verschillende onderzoeken gebruikt is (Indeling volgens Morton, indeling volgens Bollinger, 1981). Bij sommige systemen worden de afwijkingen direct visueel beoordeeld en gescoord, bij andere systemen wordt na meting een score aan de afwijkingen toegekend. Een inherent nadeel van al deze systemen is, dat de mate van stenosering meestal bepaald wordt door afwijkende vaatgedeelten te vergelijken met relatief "normale" vaatgedeelten. Indien een dergelijk "referentie" vaatgedeelte ontbreekt, wordt een vaatgedeelte gekozen, dat deze "referentie" het dichtst benadert. Die keuze is subjectief, hetgeen leidt tot weinig consistente en reproduceerbare resultaten bij het herhaald beoordelen van angiografisch onderzoek. De mate van reproduceerbaarheid van die beoordeling is in eerste instantie onderzocht voor coronaire angiografieën (K.M. Deitre, 1975, L.M. Zir, 1976, J.E. Galbraith, 1978). Pas in 1981 is eenzelfde onderzoek verricht om de interobserver variatie van de beoordeling van angiografieën van perifere vaatafwijkingen vast te stellen (H. Bruins Slot, 1981). Zonder uitzondering wordt in alle vermelde studies aangetoond, dat er vooral bij het bepalen van de ernst van een stenose maar een geringe mate van overeenstemming tussen de verschillende onderzoekers bestaat. Uit onderzoek is bovendien bekend, dat de ernst van afwijkingen vooral in het aorto-iliacale vaattraject onderschat wordt, indien alleen röntgenfoto's in één richting (voorachterwaarts) vervaardigd worden (Moore, 1971 ; Köhler, 1973 ; Mansjoer, 1976 ; Waters, 1977 ; Crummy 1978). Daar de voornaamste afwijkingen in dit traject aan de dorsale zijde gelokaliseerd zijn (Moore, 1971 ; Köhler, 1973) , kunnen sommige afwijkingen in voorachterwaartse projectie alleen door een contrastverschil vermoed worden. Alleen foto's gemaakt in meerdere richtingen kunnen betere informatie opleveren over de ernst van de afwijkingen (Köhler, 1973 ; Sehti, 1975; Crummy, 1978).

Naast de kwantitatieve beschrijving levert ook de kwalitatieve interpretatie van het functioneel belang van angiografische afwijkingen de nodige problemen op. Het nut van scoresystemen, als de indeling volgens Morton, of de klassificatie volgens Bollinger (Bollinger, 1981; Hess, 1985) blijft dubieus als niet eerst aangetoond wordt, dat een dergelijke kwantitatieve beschrijving ook enige relatie vertoont met de uitkomsten van onderzoek naar de functie van het betrokken vaatsysteem. Bij de aanvang van de eigen studie was eigenlijk alleen maar bekend, dat met behulp van het dopplersonderzoek vastgesteld kon worden of een patiënt met claudicatielachten ook daadwerkelijk vasculaire afwijkingen had (Strandness, 1966; Strandness, 1967; Sumner, 1969; Carter, 1969; Yao, 1969; Yao, 1970; Carter, 1972). Aanvankelijk werd ook beweerd, dat er een goede relatie bestond tussen de ernst van de angiografisch aangetoonde afwijkingen en de ernst van de functiestoornis, aangetoond met behulp van het dopplersonderzoek (Yao, 1972; Chamberlain, 1975). De overlap van

waarnemingen tussen de verschillende groepen patiënten bleek in die onderzoeken echter dusdanig, dat een juiste klassificatie in groepen met toenemend ernstige afwijkingen op grond van alleen het doppleronderzoek niet mogelijk zou zijn. Dit werd in later verricht onderzoek bevestigd (Johnson, 1975; Kriessmann, 1979; Thulesius, 1979; Bruins Slot, 1981). Daarom is in de eigen studies alleen oriënterend onderzoek naar deze relatie tussen angiografie en dopplerinspanningsonderzoek verricht.

Omdat de bij het doppleronderzoek gemeten bloeddruk aan de enkel de resultante is van haemodynamisch belangrijke afwijkingen in alle proximaal van het meetpunt gelegen arterieën en de relatie tussen bloeddrukmeting en angiografische bevindingen zoals betoogd maar matig is, is bewust afgezien van het hanteren van een complex scoresysteem. Noch de lengte van een stenose of afsluiting, noch het multipel voorkomen van stenosen in een bepaald traject worden in het eigen systeem in de score verwerkt (zie paragraaf 3.3.2.5). Zonder te meten wordt aan een bepaald vaatgedeelte de score behorend bij de daarin voorkomende ernstigste afwijking toegekend. Een relatie tussen de uitkomsten van het doppleronderzoek en de resultaten van de beoordeling van de angiografie is in het eigen onderzoek aanwezig, doch maar van geringe betekenis (getuige de correlatie coëfficiënten met bijbehorende p-waarden, paragrafen 4.1.2.6 en 4.2.2.6).

Het hanteren van dit eigen, gesimplificeerde scoresysteem met alle eraan klevende bezwaren heeft niet als enige doel gehad het aantonen van deze ook al door anderen gevonden relatie. Het systeem is tevens gebruikt om met behulp van het proportional hazards model te onderzoeken, of de score ook een prognostische waarde heeft. Met andere woorden om te onderzoeken of groepen patiënten met een hogere score, dus ernstiger afwijkingen, meer kans hebben op het voorkomen van de gedefiniëerde studie-eindpunten. Zoals aangetoond in de paragrafen 4.1.4 en 4.2.4 is die kans niet verhoogd. Aangezien het angiografisch onderzoek verder niet als controle methode gebruikt is, is van verdere uitwerking van de angiografische gegevens in beide studies afgezien.

5.4 Operatieve behandeling

Het aantal geopereerde patiënten in studie I verschilt opvallend van het overeenkomstige aantal in studie II. In studie I is ongeveer de helft van de patiënten geopereerd, in studie II is daarentegen maar een kwart van het aantal patiënten operatief behandeld. Dit verschil is niet een gevolg van een meer conservatieve houding, die door ons in de loop der tijd aangenomen zou zijn. Een verschil in patiëntenpopulatie vormt een meer plausibele verklaring voor het gesignaleerde verschil in aantallen geopereerde patiënten: In studie I zijn immers patiënten opgenomen, die buiten Rotterdam wonen, in studie II uitsluitend patiënten, die in Rotterdam wonen. De patiënten in studie I zijn meestal verwezen door specialisten uit andere ziekenhuizen, met de vraagstelling of patiënten in aanmerking komen voor operatieve behandeling. Deze verwezen patiënten vormen dus een geselecteerde groep uit het totale aantal patiënten met vaatafwijkingen, dat door een verwijzend specialist gezien wordt. Patiënten in studie II zijn meestal door huisartsen in Rotterdam primair naar onze kliniek verwezen ter beoordeling van de claudicatie klachten. Een aantal van deze patiënten is operatief behandeld met een

femoro-popliteale of femorocrurale vaatreconstructie. Aangezien deze patiënten niet in het onderzoek zijn opgenomen, zijn schijnbaar meer patiënten conservatief behandeld. Dit verklaart het verschil in de verhouding geopereerde versus conservatief behandelde patiënten in Studie I en Studie II. Dit verschil in samenstelling tussen beide studies heeft ook een verschil in resultaten (met name studieeindpunten en prognostische factoren) tot gevolg gehad (zie paragraaf 4.1.4 en paragraaf 4.2.4). Hierop zal later in dit hoofdstuk nog worden ingegaan.

5.5 Follow-up gegevens

5.5.1 Anamnese

Bij het vermelden van de follow-up gegevens is al gewezen op een verschil in het voorkomen van claudicatio intermittens klachten in studie I tussen de groep patiënten behandeld met anticoagulantia en de groep patiënten behandeld zonder anticoagulantia (paragraaf 4.1.3.1). Op welke manier dit verschil tot stand komt, is niet goed te verklaren uit de beschikbare gegevens. Waarschijnlijk speelt de duur van de studie een rol, waardoor patiënten zich de toestand bij opname in de studie niet meer goed kunnen herinneren. Doch ook blijkt de subjectieve indruk van een patiënt over het beloop van het vaatlijden bij vergelijking met een objectief gegeven als het dopplersonderzoek niet altijd even betrouwbaar. Deze discrepantie tussen subjectieve indruk en objectief onderzoek onderstreept nog eens de noodzaak van het gebruik van een objectieve onderzoeksmethode bij het evalueren van effecten van behandelingen op de progressie van perifere vaatlijden.

5.5.2 Lichamelijk onderzoek

In beide studies wordt met het lichamelijk onderzoek geen statistisch significant verschil aangetoond tussen de met of zonder anticoagulantia behandelde groepen, noch in voorkomen van pulsaties in de perifere vaten, noch in voorkomen van ulcera cruris. De belangrijkste conclusie, die hieruit te trekken valt, is, dat het lichamelijk onderzoek in tegenstelling tot het dopplersonderzoek geen goede parameter vormt om verschillende graden van ernst van het perifere vaatlijden vast te stellen. Dit lijkt ook voorstelbaar, aangezien bij het ontbreken van perifere pulsaties, de circulatie in de onderste extremiteiten zeer moeilijk in maat en getal uit te drukken is. Trofische stoornissen, blanching en dependens rubor zijn moeilijk te graderen en te gebruiken om de ernst van de perifere circulatiestoornissen te beschrijven. Door dit gemis aan discriminerend vermogen van het lichamelijk onderzoek wordt de noodzaak van het gebruik van een objectieve onderzoeksmethode om het effect van een bepaalde behandeling te vervolgen benadrukt.

In verscheidene onderzoeken over de rol van anticoagulantia bij perifere vaatlijden wordt bij beoordeling van de perifere circulatie gesproken van een verbetering, een gelijk blijven of een achteruitgang in de toestand, waarbij niet duidelijk gemaakt wordt of alleen vergelijking van anamnestiche gegevens plaatsvindt of ook

vergelijking van de bevindingen bij het lichamelijk onderzoek (Selvaag, 1962; Hamming, 1965,1966; Richards, 1967; Jouve, 1972; Pierron, 1973). Hamming beschrijft een "klinische" achteruitgang als een toeneming van subjectieve en objectieve verschijnselen van perifere ischaemie, zonder deze subjectieve en objectieve verschijnselen nader te definiëren (Hamming, 1965,1966). Die objectieve verschijnselen zijn ongetwijfeld de bevindingen bij het lichamelijk onderzoek geweest. De uitkomsten van onderzoeken, waarbij de criteria voor het beoordelen van de progressie van het vaatlijden niet duidelijk omschreven zijn, staan gezien bovenvermelde bevindingen uit de eigen studie op zijn minst ter discussie.

5.6 Doppleronderzoek

Onderzoek naar het effect van anticoagulantia op het beloop van perifeer vaatlijden, waarbij de ernst van het vaatlijden vastgelegd werd met behulp van een objectieve onderzoeksmethode, werd als noodzakelijk ervaren (van Vroonhoven, 1976). Herhaald angiografisch onderzoek als controle methode leek weinig geschikt door het invasieve karakter en door de kans op complicaties. Omstreeks 1970 verschenen de eerste publicaties over het gebruik van het doppleronderzoek als methode om oblitererend arterieel vaatlijden te objectiveren (Yao, 1969; Carter 1969; Yao, 1972). De dopplerinspanningstest leek zeer geschikt als objectieve controlemethode door het niet-invasieve, weinig belastende karakter van het onderzoek. Na bestudering van de beschikbare literatuur werd besloten het doppleronderzoek volgens de in hoofdstuk 3.3.2.3. beschreven richtlijnen uit te voeren. Was het doppleronderzoek bij aanvang van de studie nog in belangrijke mate experimenteel, nu is dit onderzoek niet meer weg te denken bij de niet-invasieve diagnostiek van vaatafwijkingen. Na de aanvang van beide studies zijn nog vele modificaties op de inspanningstest bedacht, zoals een langzamer bandsnelheid van de tredmolen, verschillende hellingshoeken van de tredmolen en een kortere duur van de test om cardiale problemen te vermijden. Een alternatief voor de inspanningstest op de tredmolen werd voorgesteld in de vorm van de hyperaemietest (Baker, 1978; Verhagen, 1985). Het dopplersignaal zelf werd eveneens uitvoerig bestudeerd, waarbij verscheidene technieken geïntroduceerd werden om uit het stroomsnelheidspatroon meer informatie te verkrijgen over de functie van verschillende vaatsegmenten. Aan een aantal van deze onderzoekstechnieken werd ook in ons vaatlaboratorium gewerkt. In beide studies echter werden patiënten volgens protocol met behulp van het dopplerinspanningsonderzoek vervolgd en werd het effect van de behandeling met anticoagulantia afgemeten aan de resultaten van dit onderzoek. De resultaten van later ingevoerde onderzoeksmethoden werden niet bij deze beoordeling van het effect van de behandeling betrokken.

Na de aanvang van beide studies is de waarde van de bloeddrukmeting aan de enkel met behulp van dopplerapparatuur om perifeer vaatlijden te objectiveren in verscheidene publicaties en een aantal reeds vermelde Nederlandse proefschriften aangetoond (Hylkema 1975; Bruijninx 1976; Kitslaar, 1982; Verhagen, 1985). Hoewel het belang van een inspanningstest en de waarde van de meting van de bloeddruk aan de enkel na de inspanningstest door een aantal auteurs benadrukt werd (Thulesius, 1971; Carter, 1972; Yao, 1973; Chamberlain, 1975; Buth, 1975), werd door een aantal

andere auteurs (Hylkema, 1975; Bruijninx, 1976; Verhagen, 1985) betwijfeld, of het meten van beide gegevens bij de inspanningstest meer informatie over de aanwezigheid van vaatafwijkingen opleverde, dan het meten van de rustwaarde alleen. In het eigen onderzoek werden daarom alle gegevens, vastgelegd bij de inspanningstest, nog eens op hun waarde onderzocht, waarbij met name de betekenis van elk gegeven als prognostische factor voor het beloop van het vaatlijden werd geëvalueerd. In het onderstaande zal nog nader op de resultaten van deze evaluatie worden ingegaan.

Om het doppleronderzoek als controlemethode tijdens de follow-up te kunnen gebruiken, werden bij de aanvang van de studie de normaal waarden en de reproduceerbaarheid van de testresultaten in het eigen vaatlaboratorium bepaald. Over deze belangrijke gegevens bleek op dat moment bij literatuuronderzoek nog niets bekend. De gemiddelde waarde van de ischaemie index in rust en de indices na de inspanningsproef bedroeg 1,1 (= 110%). Als ondergrens werd een waarde van 0,95 (= 95%) gevonden (= gemiddelde - 2 x standaarddeviatie). Vervolgens werd de reproduceerbaarheid van de metingen nagegaan door het bepalen van de systematische en toevallige meetfout. Deze meetfout bedroeg bij gezonde proefpersonen 6%, bij patiënten met claudicatio intermittens 7%. Op grond van deze uitkomsten werd vastgesteld, dat er slechts sprake was van een significante verandering van de ischaemie index, indien die verandering 0,15 (= 15%) of meer bedroeg. De resultaten van het eigen onderzoek naar de reproduceerbaarheid van de metingen bij de dopplerinspanningstest werden door anderen bevestigd (Thulesius, 1978; Baker, 1981; Ouriel, 1982; Osmundson, 1985; Wayne Johnston, 1987).

Zoals vermeld in hoofdstuk 3.3.2.3, werd de bij de inspanningsproef geconstrueerde curve gekarakteriseerd door drie meetpunten: de ischaemie-index in rust, de ischaemie-index gemeten na de inspanningsproef en de hersteltijd. Een curve werd als verbeterd of verslechterd beoordeeld, indien twee of meer van de vermelde meetpunten significant veranderd waren. Deze methode om een verschil tussen twee curves vast te stellen werd ontwikkeld om een verkeerde interpretatie te voorkomen, die het gevolg zou kunnen zijn van willekeurige veranderingen van de verschillende meetpunten. Deze benadering heeft in beide studies inderdaad tot een meer evenwichtig resultaat geleid. Daar enerzijds de verschillende curves nog niet eerder op een dergelijke wijze beoordeeld zijn, anderzijds het doppleronderzoek nog niet eerder met een dergelijke frequentie tijdens follow-up onderzoek toegepast is, is moeilijk uit te maken of deze methode valide is. In onze handen lijkt deze methode van beoordelen goed te voldoen. In het navolgende zal het resultaat van de beoordeling van de doppleronderzoeken nader besproken worden.

5.6.1 Loopafstand bij het doppleronderzoek

Zoals reeds eerder betoogd is, bestaat er geen goede overeenkomst tussen de door patiënt opgegeven loopafstand en de afstand, afgelegd bij het doppleronderzoek (paragraaf 4.1.2.4 en 4.2.2.4). Behalve in het eigen onderzoek is al eerder geconstateerd, dat beide gegevens niet met elkaar overeenstemmen (Hylkema, 1975). De subjectieve loopafstand is bij deze vergelijking een weinig betrouwbaar gegeven, doch ook de reproduceerbaarheid van de bepaling van de claudicatie afstand bij tredmolenonderzoek

laat te wensen over (Clyne, 1979; Hillestad, 1963). Deze matige reproduceerbaarheid van de bepaling is een gevolg van het feit, dat de loopafstand beperkt wordt door het optreden van het symptoom pijn en de subjectieve interpretatie van dit symptoom door de patiënt. Belangrijke factoren als inspanningstolerantie, looptechniek en motivatie zijn van invloed op het resultaat van de inspanningstest (Bollinger, 1973). Hoewel inter-individuele vergelijking van de subjectieve en objectieve loopafstand dus niet mogelijk is, kan intra-individuele vergelijking van beide afstanden gedurende de follow-up mogelijk wel informatie opleveren. In het eigen onderzoek blijken de verschillen in subjectieve loopafstand en objectieve loopafstand maar in 64 procent met elkaar overeen te komen. Bij nadere bestudering blijkt dat percentage voornamelijk bepaald te worden door de groep patiënten met een onveranderde subjectieve loopafstanden een onveranderde objectieve loopafstand (63 procent). Uit deze gegevens valt af te leiden, dat een verandering in subjectieve loopafstand niet betekent, dat ook de objectieve loopafstand veranderd is, of omgekeerd. Beide gegevens hebben dus een maar een betrekkelijke waarde en dienen met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

5.6.2 Beschrijving van de resultaten van het doppleronderzoek

In de hoofdstukken 4.1.3.3. en 4.2.3.3. worden de uitkomsten van het doppleronderzoek gedurende de follow-up beschreven. De resultaten van de behandeling met anticoagulantia worden telkens voor ieder been van een patiënt afzonderlijk weergegeven. Deze manier van presentatie lijkt ongebruikelijk, doch is met opzet zo gekozen. In vrijwel alle publicaties, waarin ofwel het belang van het doppleronderzoek wordt aangetoond, ofwel onderzoek wordt verricht met behulp van het doppleronderzoek, worden de resultaten van onderzoek weergegeven naar aantallen extremiteiten en niet naar aantallen patiënten. Dit lijkt geoorloofd, wanneer onderzoek verricht wordt op één bepaald punt in de tijd. Het is niet geoorloofd, wanneer vervolgonderzoek gedaan wordt naar het beloop van een gegeneraliseerd ziekteproces als atherosclerose. Wanneer zich onder invloed van een dergelijk ziekteproces in één been vaatafwijkingen ontwikkelen, lijkt het niet aannemelijk, dat die ontwikkeling zich geheel onafhankelijk van het effect van datzelfde ziekteproces op het andere been voltrekt. Met behulp van een aantal statistische technieken zijn relaties tussen de toestand van beide benen afzonderlijk of beide benen gecombineerd met andere gegevens wel te onderzoeken. De enige onderzoeksmethode om de invloed van een gegeneraliseerd ziekteproces als atherosclerose op de progressie van perifere vaatlijden in beide benen afzonderlijk doch afhankelijk van elkaar te evalueren is de beschreven non-homogene Markov analyse. Daar de mathematische uitwerking van deze analysetechniek nog verder ontwikkeld moet worden, zijn eerst de resultaten van onderzoek voor beide benen afzonderlijk beschreven, waarna vervolgens de resultaten van een Markov analyse vermeld worden. Sommige effecten van de behandeling worden slechts aan de hand van resultaten van onderzoek aan één van beide benen duidelijk gemaakt. Meestal zijn daarvoor de resultaten van onderzoek aan dat been genomen, die het aan te tonen effect zo duidelijk mogelijk demonstreren. Over het algemeen vertonen

de resultaten van onderzoek aan het andere been hetzelfde effect, zij het soms minder duidelijk. Indien er een duidelijk verschil in resultaat van onderzoek aan één van beide benen gevonden wordt, dan wordt dat in de tekst vermeld.

5.6.3 Beoordeling resultaten doppleronderzoek

In beide studies kan met behulp van een aantal statistische technieken waaronder de analysis of variance en de non-homogene Markovanalyse een uitgesproken effect aangetoond worden van de behandeling met anticoagulantia op het beloop van het perifere vaatlijden. Op deze wijze kan ook de rol, die het doppleronderzoek speelt bij het vaststellen van dit effect, aangetoond worden. Omgekeerd wordt door middel van deze analyse technieken ook aangetoond, dat met behulp van het doppleronderzoek op objectieve wijze het effect van een bepaalde behandeling op het beloop van perifere vaatlijden vastgelegd kan worden.

Enig commentaar past bij de herziene berekening van de resultaten van het doppleronderzoek, wanneer de beoordeling van het doppleronderzoek van die patiënten, bij wie een vasculaire reconstructie noodzakelijk is, op het moment van reconstructie in de berekeningen betrokken wordt (tabel 4.2.47, paragraaf 4.2.3.3.2). Op deze wijze berekend vertonen de resultaten, met uitzondering van de resultaten na een half jaar, op elk controletijdstip tijdens de follow-up in studie II een statistisch significant verschil ten voordeel van de groep patiënten behandeld met anticoagulantia. Omdat in studie I een veel kleiner aantal patiënten progressie van perifere vaatlijden als studie eindpunt vertoont, levert hernieuwde berekening in die studie een minder grote verandering op. Pas na een follow-up duur van twee en half jaar zijn in studie I de resultaten statistisch significant verschillend in het voordeel van de groep patiënten behandeld met anticoagulantia. Deze berekening is enigszins artificiëel, daar de resultaten van het doppleronderzoek van patiënten met een ander studie-eindpunt, als bijvoorbeeld een hartinfarct, niet in de berekening worden betrokken. Dit wordt ten dele veroorzaakt door het feit, dat meestal geen doppleronderzoek verricht is op het moment, dat zich tijdens de follow-up van een patiënt een dergelijk studie eindpunt voordoet. Wanneer daarentegen een patiënt een vaatoperatie dient te ondergaan, is uiteraard preoperatief wel altijd doppleronderzoek verricht. Gezien deze overwegingen zijn in de paragrafen 4.1.3.3. en 4.2.3.3. alleen de resultaten van het doppleronderzoek vermeld van die patiënten in beide studies, die nog "at risk" waren.

5.6.4 Resultaten doppleronderzoek bij patiënten met een studie eindpunt.

In de paragrafen 4.1.4. en 4.2.4. werden de patiënten besproken, bij wie zich een studie eindpunt voordoet in de vorm van een indicatie tot vaatoperatie. Bij deze bespreking is reeds vermeld, dat bij een aantal patiënten de subjectieve achteruitgang in de toestand niet geobjectiveerd kan worden door een slechter worden van het doppleronderzoek. Om deze reden is nogmaals een Kaplan-Meier curve vervaardigd, waarbij alleen die patiënten in de berekening betrokken zijn, die progressie van perifere vaatlijden vertonen, aangetoond met behulp van doppleronderzoek. In studie I blijken de patiënten, geopereerd op subjectieve gronden zonder achteruitgang in het

doppleronderzoek, niet in aantal te verschillen in de groep behandeld zonder anticoagulantia en in de groep behandeld met anticoagulantia (respectievelijk 3 en 4). In studie II blijkt het aantal patiënten, geopereerd op subjectieve gronden zonder achteruitgang in het doppleronderzoek, in de groep behandeld met placebo bijna driemaal zo groot als in de groep behandeld met marcoumar (respectievelijk 8 en 3). Dit doet de vraag rijzen, of er bij de 11 patiënten, die een vaatreconstructie ondergaan op subjectieve gronden, werkelijk sprake is van een toename van vaatafwijkingen. Anders gesteld, of het doppleronderzoek zoals door ons gehanteerd, wel voldoende discriminerend vermogen bezit om veranderingen in de perifere circulatie aan te tonen. Ten dele is de relatie tussen doppleronderzoek en angiografie al besproken in dit hoofdstuk. Bij een poging een antwoord te formuleren op bovenstaande vraag is echter ook nog in beide studies het verband tussen doppleronderzoek en angiografie nagegaan bij die patiënten, bij wie tijdens het onderzoek vasculaire reconstructies verricht zijn. Bij de meeste, doch niet alle patiënten in deze groep is namelijk ook het angiografisch onderzoek herhaald, waardoor naast vergelijking van het doppleronderzoek ook vergelijking van angiografisch onderzoek mogelijk is. De gegevens van beide studies zijn samengenomen en vervat in tabel 5.1.

Tabel 5.1. *De relatie tussen het doppleronderzoek en het angiografisch onderzoek bij patiënten, die tijdens de follow-up een vasculaire reconstructie ondergaan. (n : aantal patiënten, Studie I + Studie II).*

Doppleronderzoek	Angiografie	
	Gelijk n	Slechter n
Gelijk	10	2
Slechter	2	13
Totaal	12	15

Er blijkt dus een goede mate van overeenstemming te bestaan tussen beide onderzoeken. Geconcludeerd kan dan ook worden, dat bij die patiënten, die geopereerd worden op vooral subjectieve gronden (7 patiënten in studie I, 11 patiënten in studie II), er inderdaad geen sprake was van een ernstige, belangrijke achteruitgang in de vasculaire toestand. Bovendien kan uit deze gegevens afgeleid worden, dat het doppleronderzoek voldoende discriminerend vermogen bezit om dergelijke belangrijke veranderingen vast te stellen.

5.6.5 Doppler-ischaeemieindex als prognostische factor

Bij de inleiding van de bespreking van de resultaten van het doppleronderzoek (paragraaf 5.6) is aandacht besteed aan de diagnostische waarde van de inspanningstest en de na de inspanningstest gemeten ischaemie-index. Zoals vermeld wordt het belang van de inspanningstest in twijfel getrokken (Hylkema, 1975; Bruijninx, 1976; Verhagen, 1985). Zelfs indien er enige winst aan diagnostisch vermogen behaald wordt, dan doen de extra kosten, die het uitvoeren van een inspanningstest met zich meebrengt,

die winst teniet, zodat zeker het routinematig verrichten van deze test niet gerechtvaardigd lijkt (Ouriel, 1982). In beide door ons verrichte studies blijkt ongeveer 10% van de patiënten een normale ischaemie-index in rust te hebben, terwijl de ischaemie-index na de inspanningstest lager dan normaal is. Ten onrechte zou geconcludeerd zijn, dat deze patiënten géén vasculaire afwijkingen hadden, indien alleen de ischaemie-index in rust bepaald was. Dit percentage van 10% is belangrijk hoger dan het percentage, dat andere auteurs vermelden (Bruijninx, 1976; Ouriel, 1982; Verhagen, 1985). Waarschijnlijk zijn de lagere percentages in die publicaties een gevolg van de geringere omvang van de onderzochte patiëntengroepen. Gezien de aantallen onderzochte patiënten in het eigen onderzoek en het feit, dat in beide studies eenzelfde percentage gevonden wordt, lijkt 10% meer aannemelijk dan een lager percentage. Dit betekent toch voldoende winst aan diagnostisch vermogen om het uitvoeren van een inspanningstest en het meten van de ischaemie-index na de test te rechtvaardigen.

Afgezien van het belang van het meten van de ischaemie-index na de inspanningstest voor het diagnostisch vermogen, blijkt nu juist deze ischaemie-index in het eigen onderzoek een belangrijke prognostische factor (paragraaf 4.2.4.1). Een afname van de ischaemie-index na de inspanningstest met 50% betekent een toename van de kans op progressie van het perifere vaatlijden met 40%. Met behulp van dit gegeven is nu een groep patiënten te identificeren, die een hoger risico lopen op het in de loop van de tijd optreden van een dusdanige progressie van het perifere vaatlijden, dat operatieve behandeling noodzakelijk wordt. Het identificeren van een dergelijke risicogroep kan consequenties hebben voor de behandeling: het lijkt verstandig een dergelijke risicogroep intensiever te vervolgen teneinde bij problemen eerder behandeling in te stellen. Tevens wordt het mogelijk in een dergelijke groep patiënten onderzoek te doen naar oorzakelijke risicofactoren. Na identificatie van dergelijke risicofactoren kan gepoogd worden deze te corrigeren ter preventie van progressie van atherosclerotisch vaatlijden. Naast de winst in diagnostisch opzicht van het meten van de ischaemie-index na de inspanningsproef kan deze index als belangrijke prognostische factor dus ook een cruciale rol spelen bij de behandeling en de preventie van de progressie van het perifere vaatlijden. Dit maakt het meten van dit gegeven de moeite waard en bijna obligaats.

5.7 Studie eindpunten.

Bij het bestuderen van de resultaten van beide studies valt een duidelijk verschil op in het voorkomen van studie eindpunten: In studie I is een significante afname te constateren in het voorkomen van het aantal hartinfarcten onder invloed van de behandeling met anticoagulantia, terwijl het aantal vaatoperaties, hoewel groot, niet verschillend is tussen behandelde en onbehandelde groep. In studie II is daarentegen het aantal vaatoperaties significant verschillend, terwijl het aantal hartinfarcten, hoewel eveneens groot, niet verschilt tussen de met marcoumar behandelde en de met placebo behandelde groep. Een verklaring voor dit verschil zou gevonden kunnen worden in het reeds eerder gesignaleerde verschil in samenstelling van de patiëntengroepen in beide studies. Zoals reeds eerder is besproken in dit hoofdstuk, is het aantal geopereerde

patiënten in studie I groter dan het overeenkomstige aantal patiënten in studie II. In studie II is aangetoond (zie paragraaf 4.2.4.1), dat conservatief behandelde patiënten een wat slechtere prognose hebben dan operatief behandelde patiënten. Het verschil is niet significant met een p-waarde van 0,05, gebaseerd op het aantal van 300 patiënten met de beschreven verdeling tussen operatief en conservatief behandelde patiënten. In studie I met een kleiner aantal patiënten en een andere verhouding tussen geopereerde en conservatief behandelde patiënten, is dit verschil niet aantoonbaar. Als men van de veronderstelling uitgaat, dat operatief behandelde patiënten een betere prognose hebben dan de conservatief behandelde patiënten, dan zal zich bij een kleiner aantal patiënten in studie I het eindpunt "indicatie tot vasculaire reconstructie" voordoen.

In studie I neemt vooral na 3 jaar follow-up het aantal hartinfarcten aanzienlijk toe. In studie II is op grond van de significante reductie van het aantal vaatoperaties onder invloed van de behandeling met marcoumar besloten het onderzoek stop te zetten. Ongeveer 200 patiënten waren op dat moment vijf jaar vervolgd, een kleiner aantal dan in studie I. Niet uitgesloten is, dat bij verdere voortzetting van het onderzoek ook het aantal hartinfarcten in studie II sterk zou zijn toegenomen, doch dit is louter speculatie.

Helemaal bevredigend is bovenstaande verklaring niet: er wordt namelijk geen statistisch significant verschil in behandelingsresultaat gevonden tussen operatief en conservatief behandelde patiënten in studie II, als niet naar alle studie eindpunten tezamen, doch alleen naar de progressie van het perifere vaatlijden (= indicatie tot vaatoperatie en thromboserende vasculaire reconstructie niet gevolgd door vaatoperatie) gekeken wordt. Een tweede verklaring zou ook kunnen zijn, dat het gesignaleerde verschil in voorkomen van myocardinfarcten en vaatoperaties tussen studie I en studie II geheel toevallig tot stand gekomen is.

5.8 Prognostische factoren.

In het door ons uitgevoerde onderzoek is een aantal risicofactoren op hun prognostische waarde onderzocht. Men dient zich echter te realiseren, dat in het eigen onderzoek het beoordelen van het effect van de behandeling met anticoagulantia het primaire doel was en niet het bestuderen van het belang van andere risicofactoren. Door de randomisatieprocedures is te verwachten, dat in alle behandelingsgroepen een ongeveer even groot percentage patiënten met hypertensie, overgewicht, diabetes mellitus en andere belangrijke factoren vertegenwoordigd is. Wanneer men de gegevens van de patiëntengroepen bij opneming in beide onderzoeken vergelijkt (paragrafen 4.1.2. en 4.2.2.), blijkt er inderdaad sprake van een evenwichtige verdeling van de vermelde factoren in alle groepen. Gezien deze evenwichtige verdeling is het niet verwonderlijk, dat ook wij niet het belang van deze risicofactoren kunnen aantonen. De enige uitzondering vormt de faktor roken, waarop later in dit hoofdstuk nog zal worden ingegaan. Waarschijnlijk is een betere uitspraak mogelijk over het belang van verschillende risicofactoren, indien grotere groepen patiënten, ingedeeld op grond van elk van die risicofactoren, vervolgd worden en vergeleken worden met een controlegroep.

In de voorgaande paragraaf is het belang van de ischaemie-index na de inspanningstest als prognostische faktor reeds besproken. Ook Jelnes stelt in zijn studie een bepaalde kritische waarde voor de ischaemie-index in rust van 50% vast (Jelnes, 1986). Bij een gemeten waarde lager dan 50% is de kans op progressie groter, dan bij een waarde boven de 50%. In het eigen onderzoek is geen bepaalde grenswaarde vastgesteld, doch kan het relatieve risico berekend worden voor elke gevonden waarde van de ischaemie index na de inspanningstest (hoofdstuk 4.2.9.). Met behulp van dit gegeven kunnen bepaalde risicogroepen geïdentificeerd worden, waardoor bepaalde beleidsbeslissingen ten aanzien van poliklinische controle en chirurgische interventie mogelijk worden.

5.8.1 Roken

Zoals reeds vermeld is in hoofdstuk 4.2.4.1. wordt in studie II een significant verschil geconstateerd in het beloop van het vaatlijden ten voordeel van die patiënten, die bij opname in de studie niet roken. De progressie van vooral het perifere vaatlijden wordt door het roken bevorderd. Bij patiënten, die niet roken bij opname in de studie, doet zich geen studie eindpunt, dus geen progressie van (algemeen en perifere) vaatlijden voor. Opvallend is echter wel, dat in deze groep van 31 patiënten, die niet roken bij opname in de studie, de frequentie van eerder doorgemaakte hart- en vaatziekten tweemaal zo hoog is als bij de overige patiënten, die wel roken bij opname in de studie. Zeer waarschijnlijk is, dat een aantal van die niet rokende patiënten het roken op grond van die tevoren doorgemaakte hart- of vaataandoening al gestaakt heeft. In studie I wordt een dergelijk significant verschil ten nadele van die patiënten, die roken bij opname in de studie, niet waargenomen. Een verklaring voor dit verschil in het effect van het roken tussen studie I en studie II kan zijn, dat in studie I ten eerste de aantallen patiënten, die niet roken bij opname in de studie kleiner zijn (13) en ten tweede ook het aantal studie eindpunten in deze kleinere groep groter is (5). Hoewel dit niets afdoet aan het in studie II gevonden significante verschil ten gunste van de patiënten, die bij opname in de studie niet roken, toont dit toch ook de betrekkelijkheid van dit significante verschil aan: één studie eindpunt meer of minder in één der groepen en de statistische significantie gaat in dergelijke kleine groepen verloren.

Het effect van het stoppen met roken is in het eigen onderzoek veel moeilijker te evalueren. Door het op de beschreven wijze nagaan van de rookgewoonte en de frequentie van de controles wisselen de periodes, waarin patiënten wel of niet roken, volstrekt willekeurig en in elk denkbare combinatie gedurende de gehele follow-up. Met de huidige statistische technieken is evaluatie van een dergelijk gegeven niet goed mogelijk. Momenteel wordt een techniek ontwikkeld om het effect van staken van het roken in beide studies nader te onderzoeken.

Dat roken een belangrijke prognostische factor is, blijkt uit de besproken literatuur en uit de resultaten van het eigen onderzoek. De consequenties van deze bevindingen dienen te zijn, dat ter preventie van het perifere vaatlijden getracht moet worden het aantal "rookjaren" zo klein mogelijk te houden en dat ter preventie van de progressie van het perifere vaatlijden patiënten zeer dringend geadviseerd moet worden het roken te staken. Daarbij kan waarschijnlijk niet volstaan worden met alleen een advies het

roken te staken (hetgeen in onze studie maar een reductie van 20% tot gevolg heeft), doch moet ook daadwerkelijk hulp geboden worden bij het effectueren van dit advies in de vorm van bijvoorbeeld nicotine bevattende kauwgom, acupunctuur, hypnotherapie of gedragstherapie.

5.9 Relatie tussen de resultaten van het onderzoek en het niveau van antistolling

Bij onderzoek naar het effect van langdurige behandeling met anticoagulantia na een myocardinfarkt is door verschillende auteurs gewezen op het belang van het niveau van de antistolling (Loeliger, 1967; Meuwissen, 1969; Messerli, 1970). De correlatie tussen de resultaten van het onderzoek en het niveau van de antistolling is daarbij niet het enige oogmerk, ook het verband tussen optredende complicaties en het niveau van de antistolling is van belang. Slechts in twee studies betreffende het belang van het gebruik van anticoagulantia bij perifeer vaatlijden zijn de resultaten van het onderzoek gecorreleerd aan het niveau van de antistollingsbehandeling (Tilgren, 1965; Pierron, 1973). Beide studies vertonen een aantal tekortkomingen, zoals besproken is in het literatuuroverzicht (hoofdstuk 2).

In studie I is de relatie tussen de resultaten van het onderzoek en het niveau van antistolling niet na te gaan. De antistollingsbehandeling in deze studie is door vele thrombosediensten en ook huisartsen gecontroleerd, waardoor het opvragen van de thrombotestwaarden van die patiënten, die behandeld zijn met anticoagulantia, onbegonnen werk is.

In studie II is de relatie tussen de resultaten van het onderzoek en het niveau van de antistolling wel te onderzoeken. Op het moment van schrijven van dit proefschrift is echter een uitspraak over deze relatie nog niet mogelijk.

Het belang van de relatie tussen de resultaten van de behandeling en het niveau van de antistolling wordt groter naarmate het aangetoonde of aan te tonen positieve effect van de antistollingsbehandeling kleiner is. Dan heeft mogelijk alleen de beperkte groep patiënten met een niveau van antistolling in het therapeutische bereik profijt van de behandeling. Gezien de resultaten van de antistollingsbehandeling in beide studies is de therapeutische marge van de behandeling echter breed. Het nagaan van de relatie tussen de effecten van de behandeling met anticoagulantia en het niveau van de antistolling zal dus het aangetoonde positieve effect maar in geringe mate beïnvloeden.

In het eigen onderzoek lijkt daarom het verband tussen complicaties en het niveau van de antistolling van meer belang. Misschien is het mogelijk door middel van statistische analyse te bepalen, bij welk niveau van antistolling nog een maximaal therapeutisch effect aantoonbaar is bij een minimale kans op bloedingscomplicaties. Met andere woorden wat het **optimale** therapeutische bereik van thrombotestwaarden is. Ook van het door ons nagestreefde niveau van antistolling is niet duidelijk of dit werkelijk het optimale niveau is. Daar echter niet gestratificeerd is voor verschillende niveau's van antistolling in het eigen onderzoek kan een uitspraak over dit optimale niveau zelfs onmogelijk blijken.

5.10 Complicaties antistollingsbehandeling

Hoewel de relatie tussen het niveau van de antistollingsbehandeling en de complicaties nog niet is nagegaan, kunnen wel het aantal en de ernst van de complicaties van de behandeling vergeleken worden met de beschikbare literatuurgegevens. De informatie over de frequentie van bloedingen in de publicatie van de Sixty Plus Reinfarction Study Research Group (1982) is de meest uitvoerige en de in deze publicatie vermelde gegevens worden daarom als referentie gebruikt (paragraaf 2.2, literatuuroverzicht). In studie I en in studie II overlijden twee patiënten aan de gevolgen van intracranieële bloedingen, resulterend in een incidentie van respectievelijk eens per 229 en eens per 333 behandelingsjaren. Deze incidentie is beduidend lager dan de in de publicatie vermelde incidentie van eens per 92 behandelingsjaren. In studie I komt eens per 76 behandelingsjaren en in studie II eens per 55 behandelingsjaren een ernstige bloeding voor in tegenstelling tot eens per 25 behandelingsjaren in het 60+ onderzoek. De incidentie van lichte bloedingen bedraagt in studie I eens per 20, in studie II eens per 23,5 behandelingsjaren. In het 60+ onderzoek wordt hiervoor een incidentie vermeld van eens per 9 behandelingsjaren. Dus niet alleen de frequentie van intracranieële bloedingen, doch ook de frequenties van ernstige en minder ernstige extracranieële bloedingen liggen beduidend lager dan de overeenkomstige frequenties in het 60+ onderzoek. Dit verschil is maar ten dele te verklaren door het grotere aantal patiënten in de 60+ studie (878 patiënten versus 247 patiënten in studie I en 300 patiënten in studie II). Daar de follow-up in studie I en studie II aanzienlijk langer is dan de follow-up in het 60+ onderzoek, zijn de patiënten namelijk langer aan de gevaren van de behandeling met orale anticoagulantia blootgesteld. Deze expositieduur bedraagt 458 jaren in studie I en 657 jaren in studie II versus 827 jaren in het 60+ onderzoek. Het gesignaleerde verschil in frequentie van bloedingen is groter dan op grond van de verschillen in expositieduur verwacht mag worden. Of dit samenhangt met een verschil in de intensiteit van de behandeling met anticoagulantia moet nog onderzocht worden.

Evenals in het 60+ onderzoek blijkt het aantal intracranieële bloedingen onder anticoagulantia behandeling op te wegen tegen het aantal ischaemische herseninfarcten in de niet met anticoagulantia behandelde groepen in beide studies. Kennelijk wordt de winst tengevolge van de preventie van ischaemische herseninfarcten weer teniet gedaan door het verlies tengevolge van intracranieële bloedingen.

Ook bij vergelijking van de gegevens over de frequentie van bloedingen in studie I en studie II met de overeenkomstige gegevens uit de literatuur (paragraaf 2.2, literatuuroverzicht) valt op, dat de frequentie van bloedingen in beide studies beduidend lager is. Dit betekent, dat een relatief laag bloedingsrisico de prijs is, die voor alle in hoofdstuk 4.1 en hoofdstuk 4.2 beschreven positieve effecten van de behandeling met orale anticoagulantia betaald moet worden.

6 Conclusies beide studies

Twijfel over de waarde van de langdurige behandeling van patiënten met perifeer vaatlijden met orale anticoagulantia, nog eens versterkt door de resultaten van een literatuuronderzoek naar het effect van deze behandeling, heeft geleid tot het in dit proefschrift beschreven onderzoek. Bij de opzet van dit onderzoek zijn een aantal, in de inleiding beschreven vragen geformuleerd, die nu aan de hand van de resultaten beantwoord kunnen worden.

Vraag I luidde: Heeft het langdurig gebruik van orale anticoagulantia effect op het beloop van perifere arteriosclerose? Deze vraag kan bevestigend worden beantwoord. Het gebruik van anticoagulantia blijkt de belangrijkste prognostische factor met betrekking tot de progressie van perifeer vaatlijden. In studie II treedt onder invloed van de behandeling met anticoagulantia een significante reductie op in het aantal vaatoperaties. In studie I wordt eveneens een reductie in het aantal vaatoperaties waargenomen, doch minder uitgesproken, statistisch niet significant. In studie I en studie II blijkt de progressie van het perifeer vaatlijden, geobjectiveerd met behulp van het dopplerinspanningsonderzoek, afgeremd te worden door het gebruik van orale anticoagulantia. Dit effect, dat in de loop van de tijd toeneemt, heeft tot gevolg, dat de proportie patiënten met een gelijk blijvend of verbeterd dopplerinspanningsonderzoek in de met anticoagulantia behandelde groepen significant groter is dan de overeenkomstige proportie in de zonder anticoagulantia behandelde groepen. Tenslotte heeft de behandeling met orale anticoagulantia in beide studies ook invloed op het klachtenpatroon, tot uiting komend in een significant grotere proportie patiënten met een grotere loopafstand gedurende langere tijd in de met anticoagulantia behandelde groepen.

Vraag II luidde: Heeft het langdurig gebruik van orale anticoagulantia ook effect op het beloop van arteriosclerotisch vaatlijden op andere plaatsen, zoals coronair- of carotis vaatlijden? Ook deze vraag kan tenminste voor wat betreft het coronair vaatlijden bevestigend worden beantwoord. Ook nu blijkt het gebruik van anticoagulantia de belangrijkste prognostische factor met betrekking tot de progressie van algemeen atherosclerotisch vaatlijden. In studie I treedt onder invloed van de behandeling met anticoagulantia een significante reductie op in het aantal myocardinfarcten. In studie II wordt eveneens een reductie in het aantal myocardinfarcten waargenomen, doch minder uitgesproken, statistisch niet significant. Ten aanzien van het carotis vaatlijden is geen uitspraak mogelijk door de geringe aantallen patiënten met een cerebrale circulatiestoornis. Waarschijnlijk wordt een aantal infarceringen voorkomen ten koste van een aantal intracranieële bloedingen.

Vraag III luidde: Welke zijn de complicaties van de behandeling met orale anticoagulantia en wat is de frequentie, waarin dergelijke complicaties optreden? De complicaties van de behandeling met orale anticoagulantia zijn te verdelen in intracranieële en extracranieële bloedingen. De extracranieële bloedingen zijn voorts weer onder te verdelen in ernstige en minder ernstige bloedingen. In beide studies komen twee fataal verlopende intracranieële bloedingen voor. Dit is vergeleken met cijfers uit

de literatuur laag. De frequentie van ernstige en minder ernstige, extracraniële bloedingen is eveneens laag. Daarbij dient vermeld te worden, dat de ernst van deze bloedingen niet dusdanig was, dat maatregelen anders dan het staken van de behandeling en correctie van het antistollingsniveau met vitamine K noodzakelijk waren. De relatie tussen het niveau van de antistolling en het voorkomen van bloedingen dient nog uitgezocht te worden.

Vraag IV: Indien een gunstig effect van de behandeling met orale anticoagulantia op het beloop van perifere vaatlijden wordt aangetoond, weegt dit positieve effect dan op tegen de complicaties en het voor de patiënt belastend karakter van die behandeling? Gelet op de beschreven positieve effecten en complicaties van de behandeling met orale anticoagulantia kan deze vraag bevestigend worden beantwoord. Bij dit bevestigende antwoord speelt de overweging mee, dat met de anticoagulantia behandeling ook ischaemische herseninfarcten worden voorkomen, zij het ten koste van een grotere kans op intracraniële bloedingen.

7 Samenvatting

In Nederland worden veel patiënten met perifeer vaatlijden langdurig behandeld met orale anticoagulantia, niet alleen na vaatreconstructieve chirurgie doch ook als onderdeel van een conservatieve behandeling. Dat deze behandeling op zo grote schaal wordt toegepast, is mede een gevolg van de uitstekende organisatie van thrombosediensten, die zorg dragen voor de praktische uitvoering van de behandeling met anticoagulantia. Twijfel aan het effect van de langdurige behandeling met anticoagulantia op het beloop van het perifeer vaatlijden heeft geleid tot het uitvoeren van een literatuuronderzoek, waaruit blijkt, dat vrijwel geen objectief gegeven voorhanden is om het gebruik van anticoagulantia voor deze indicatie te rechtvaardigen. Om het in de verschillende publicaties gepostuleerde doch nooit goed aangetoonde effect van de langdurige behandeling met orale anticoagulantia nader te onderzoeken is in 1975 een prospectieve studie gestart. Teneinde een placebo effect van de orale anticoagulantia uit te sluiten is vervolgens in 1976 een tweede, dubbelblind uitgevoerde prospectieve studie opgezet. Over de uitkomsten van deze twee gelijktijdig lopende studies wordt in dit proefschrift verslag gedaan. Getracht werd een antwoord te formuleren op de vraag of het langdurig gebruik van orale anticoagulantia effect heeft op het beloop van het perifeer vaatlijden of ander arteriosclerotisch vaatlijden, als coronair- of carotis vaatlijden. Indien een gunstig effect van de behandeling met orale anticoagulantia op het beloop van het perifeer vaatlijden zou worden aangetoond, kan men zich afvragen of dit positieve effect opweegt tegen de nadelen, de complicaties en het belastend karakter van die behandeling. Na een overzicht van de beschikbare literatuur (hoofdstuk 2), werden eerst opzet en uitvoering van beide studies beschreven (hoofdstuk 3), vervolgens de gegevens en resultaten besproken (hoofdstuk 4), waarna gepoogd werd bovenstaande vragen te beantwoorden (hoofdstuk 5).

In hoofdstuk 2 wordt de rol van antithrombotica bij het atherosclerotisch ziekteproces besproken. Momenteel lijkt de "response to injury" theorie de meest plausibele verklaring te bieden voor de keten van gebeurtenissen, die uiteindelijk leiden tot de vorming van atherosclerotische laesies. De endotheelcel, de trombocyt en het thromboxane-prostacycline evenwicht spelen bij deze theorie een centrale rol. Van beïnvloeding van dit thromboxane-prostacycline evenwicht door middel van plaatjes aggregatieremmers lijkt op theoretische gronden meer effect op het atherosclerotisch ziekteproces te verwachten dan van beïnvloeding van het stollingsmechanisme door middel van orale anticoagulantia. Dit vormt waarschijnlijk de verklaring voor het feit, dat de laatste decennia nauwelijks meer onderzoek naar de betekenis van orale anticoagulantia bij de behandeling van het perifeer vaatlijden verricht is.

Na de inleiding wordt in hoofdstuk 2 niet alleen een overzicht gegeven van gepubliceerd onderzoek met als onderwerp de langdurige behandeling van perifeer vaatlijden met orale anticoagulantia, doch ook van publicaties over de complicaties van de antistollingsbehandeling. Naast het mogelijk belang van de behandeling met anticoagulantia als prognostische factor zijn ook andere factoren van belang voor het optreden en de progressie van het perifeer vaatlijden. Deze factoren worden in een aparte paragraaf besproken. Bij het beoordelen van de publicaties wordt gebruik

gemaakt van de criteria, die door een werkgroep van de American College of Chest Physicians en het National Heart, Lung and Blood Institute opgesteld zijn ter beoordeling van publicaties met betrekking tot alle mogelijke indicaties voor behandeling met anticoagulantia en aggregatieremmers. Verschillende gegevens uit het door deze werkgroep opgestelde rapport, dat in het tijdschrift Chest gepubliceerd is (1986), worden in het literatuuroverzicht ook aangehaald voor zover zij betrekking hebben op de behandeling bij perifere vaatlijden.

In totaal worden 24 onderzoeken besproken en beoordeeld op inhoudelijke en methodologische aspecten. Slechts vier van deze studies kunnen volgens de gehanteerde criteria als van voldoende niveau geklassificeerd worden. Drie van deze studies hebben betrekking op het effect van orale anticoagulantia na vasculaire chirurgie. Op grond van deze gegevens luidt de slotconclusie van de werkgroep, dat onvoldoende bewijs voorhanden is om het gebruik van orale anticoagulantia bij het perifere vaatlijden te rechtvaardigen.

Over het optimale niveau van antistolling blijkt bij literatuuronderzoek weinig bekend. In de meeste onderzoeken wordt gestreefd naar een thrombotestwaarde van 10-5% (2,8-4,8 INR). Deze streefwaarden zijn door Loeliger voorgesteld als optimale waarden bij de behandeling van het arteriële vaatlijden, doch zijn gebaseerd op gegevens uit onderzoek over de behandeling met anticoagulantia ter preventie van thrombo-embolische complicaties bij mechanische hartkleppen en ter preventie van recidief infarcten. De behandelingsresultaten blijken beter, indien het niveau van antistolling overeenkomt met het gepostuleerde optimale niveau.

Opvallend gering is de informatie die gegeven wordt over ernstige en minder ernstige bloedingen als complicatie van de antistollingsbehandeling in deze publicaties. Frequenties van bloedingscomplicaties kunnen door dit gebrek aan informatie en door onvoldoende gegevens over de expositieduur niet uit de betrokken publicaties herleid worden. Daarom wordt voor gegevens over het risico op bloedingen tijdens de behandeling teruggevallen op het rapport van de al eerder vermelde werkgroep en op de literatuur betreffende het gebruik van anticoagulantia bij coronair vaatlijden. De meest gedetailleerde informatie wordt beschreven in de publicatie van de Sixty Plus Reinfarction Study Research Group, overigens ook opgenomen in het rapport van de werkgroep. Het risico op bloedingen blijkt op basis van de geaccumuleerde gegevens in het rapport van de werkgroep aanzienlijk: het totale aantal bloedingen varieert van 3,8 tot 36,5%. De frequentie van ernstige bloedingen ligt onder de 5% in vier studies, waarbij de frequentie van fataal verlopende bloedingen varieert van 0,7 tot 2,9%. Deze percentages verschillen van de overeenkomstige getallen in de publicatie van de Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. De berekende risico's op bloedingen zijn gezien de opzet van die studie en de controle van de antistollingsbehandeling meer representatief voor wat betreft de complicaties van de behandeling met anticoagulantia in Nederland dan de vermelde percentages in het rapport van de werkgroep. De incidentie van lethaal verlopende, intracraniale bloedingen bedraagt één per 92 behandelingsjaren en moet vergeleken worden met de incidentie van herseninfarcten en bloedingen in de placebogroep van één per 67 behandelingsjaren. Bij extracraniale bloedingen bedraagt de incidentie van ernstige bloedingen eens per 25 behandelingsjaren en van kleinere bloedingen eens per 9 behandelingsjaren. In ongeveer 50% van bloedingscomplicaties wordt een onderliggende laesie als oorzaak van de bloeding vastgesteld.

Roken blijkt een belangrijke risicofactor voor het optreden van claudicatio intermittens. In tegenstelling tot de situatie bij ischaemische hartziekten blijkt het cholesterolgehalte geen belangrijke risicofactor voor het optreden van perifeer vaatlijden. Wel worden een verhoging van de systolische en diastolische bloeddruk, verhoogde concentraties van triglyceriden, urinezuur en fibrinogeen in het serum significant vaker bij patiënten met claudicatio intermittens vastgesteld. Van al deze factoren, uitgezonderd hypertensie, kan echter niet aangetoond worden, dat zij invloed hebben op de progressie van het perifeer vaatlijden.

Roken blijkt ook een belangrijk prognostisch gegeven: patiënten, die blijven roken, vertonen hogere sterftecijfers, minder spontane verbetering van claudicatielklachten, ulcera en gangreen, ondergaan meer amputaties en lopen een hoger risico op occlusies na aortofemorale of femoropopliteale vaatreconstructies. Een probleem bij het evalueren van de effecten van het roken op de progressie van het perifeer vaatlijden blijkt het geringe betrouwbaarheidsgehalte van anamnestiche gegevens. De meest objectieve parameter om informatie te verkrijgen over de rookgewoonte is de bepaling van het carboxyhemoglobinegehalte. Het effect van stoppen met roken op het beloop van perifeer vaatlijden is nog niet nader onderzocht. Wel is dit prospectief onderzocht voor ischaemische hartziekten, waarbij tot 20 jaar na het staken van het roken een verhoogde kans op het ontwikkelen van ischaemische hartziekten wordt geconstateerd. Deze kans lijkt meer gecorreleerd aan de expositieduur dan aan de aantallen gerookte sigaretten.

In hoofdstuk 3 wordt de opzet van het eigen onderzoek beschreven. Achtereenvolgens worden de bestudeerde patiëntengroepen, de exclusiecriteria, de randomisatieprocedures, de definities van studie-eindpunten, de tijdens de follow-up gebruikte methodieken en de tenslotte de gebruikte statistische methoden en ethische aspecten beschreven.

Alle patiënten met klachten van claudicatio intermittens tengevolge van oblitererend arterieel vaatlijden kwamen in aanmerking voor opname in de studie. Uitgesloten van deelneming aan het onderzoek werden patiënten, die ouder waren dan 70 jaar, die binnen de periode van één jaar voor opname in de studie anticoagulantia hadden gebruikt, die een absolute of relatieve contra-indicatie voor het gebruik van orale anticoagulantia hadden en tenslotte bij wie een femoropopliteale- dan wel femorocrurale bypass of extra-anatomische bypass aangelegd werd.

Kwamen patiënten voor opname in de studie in aanmerking, dan werd aanvankelijk op grond van het geboortjaar gerandomiseerd tussen behandeling met anticoagulantia en behandeling **zonder** anticoagulantia (hierna verder aangeduid als studie I). Om een placebo-effect van de behandeling met anticoagulantia uit te sluiten werd een jaar later een tweede onderzoek gestart, waarbij gerandomiseerd werd tussen behandeling met **marcoumar** of behandeling met een **placebo** (hierna verder te noemen studie II). Op grond van praktische en organisatorische overwegingen werden in dit tweede onderzoek alleen patiënten opgenomen, die in Rotterdam woonden. In studie I werden na het eerste jaar uitsluitend patiënten opgenomen, die buiten Rotterdam woonden. Na opname in de studie werd de behandeling van een patiënt met orale anticoagulantia bepaald door het geboortjaar: patiënten met een *oneven* geboortjaar werden **wel**, patiënten met een *even* geboortjaar werden **niet** met anticoagulantia behandeld. Controle van de antistollingsbehandeling geschiedde door verschillende

thrombosediensten. In studie II werden uitsluitend patiënten opgenomen, die in Rotterdam woonden. Na opnemng in de studie werd de behandeling van een patiënt met anticoagulantia of met placebo bepaald door het trekken van een envelop, welke een kaart bevatte, met daarop vermeld de toegekende behandeling. Het vaststellen en het uitvoeren van de toegekende behandeling geschiedde door één thrombosedienst. Aangezien de controle van de behandeling met anticoagulantia uitsluitend door de Thrombosedienst verricht werd, bleven de artsen, die het perifere vaatlijden van de patiënten controleerden onkundig van de toegewezen behandeling.

Uitgaande van een aan te tonen verschil van 10 tot 15 procent, met een α van 5 procent en een β van 5 procent bleek het benodigde aantal patiënten ongeveer 150 per groep te bedragen. In studie II werd het tevoren vastgestelde aantal van 300 patiënten opgenomen. In studie I werden om logistieke redenen minder, namelijk 250 patiënten opgenomen.

Als studieeindpunten werden gedefiniëerd overlijden (waarbij een aantal doodsoorzaken werd onderscheiden), progressie van cardiovasculaire-, cerebrovasculaire- en perifere vasculaire afwijkingen (met een aantal strikte definities) en het voorkomen van een indicatie of juist contra-indicatie voor behandeling met orale anticoagulantia (na objectiveren van de aandoening, waarvoor behandeling noodzakelijk werd geacht, dan wel diende te worden onderbroken).

Voor opnemng in het onderzoek werd bij iedere patiënt de anamnese opgenomen, een lichamenlijk onderzoek verricht en door elke patiënt een gestandariseerde doppler-inspanningstest afgelegd. Tevens werden het hemoglobinegehalte, het thrombocytengetal en het kreatinine- en ureumgehalte in het serum bepaald. Bij alle patiënten werd ook een E.C.G. vervaardigd. Werd operatieve behandeling van het perifeer vaatlijden overwogen, dan werd angiografisch onderzoek verricht. Bij het beoordelen van de angiografieën werd een indeling naar de ernst van de afwijkingen gemaakt volgens een eigen, vrij grof klassificatiesysteem. Vervolgens kwamen alleen die patiënten voor opnemng in het onderzoek in aanmerking, bij wie een bifurcatieprothese ingebracht werd, een desobstructie van het aorto-iliacaal traject of een lumbale sympatectomie verricht werd. De per- en postoperatieve antistollingsbehandeling was voor alle patiënten identiek, pas na ontslag werd de behandeling ingesteld, die door middel van randomisatie werd toegekend.

Na opnemng in het onderzoek werd iedere patiënt elk half jaar gecontroleerd gedurende de eerste drie jaar, daarna jaarlijks tot een follow-up duur van vijf jaar. Bij elke controle werd de anamnese opgenomen, een lichamenlijk onderzoek verricht en een dopplerinspanningstest afgelegd. Alle op deze wijze verkregen gegevens werden vergeleken met de uitgangssituatie.

Gegevensopslag vond plaats in een data-base, statistische bewerking van de gegevens werd verricht met behulp van statistische pakketten en speciaal geschreven programmatuur.

Tijdens de looptijd van de studie veranderden de inzichten in de ethiek van het verrichten van patiënt gebonden onderzoek. Na beraad werd besloten de opzet van het onderzoek ongewijzigd te laten.

In hoofdstuk 4.1 worden de gegevens bij opneming in studie I, vervolgens de follow-up gegevens en tenslotte de resultaten van statistisch onderzoek beschreven.

Tijdens het verloop van de studie zijn de complicaties van de antistollingsbehandeling en het voorkomen van tevoren gedefiniëerde studie-eindpunten geverifieerd en geregistreerd.

De groep patiënten behandeld met anticoagulantia is wat betreft de gegevens uit anamnese, lichamelijk onderzoek en technisch onderzoek bij opneming in de studie goed vergelijkbaar met de groep patiënten behandeld zonder anticoagulantia. In beide groepen patiënten wordt ongeveer de helft van de patiënten voor opneming in de studie geopereerd, waarbij de verdeling in verschillende operatieve behandelingen, namelijk bifurcatieprothese, desobstructie en lumbale sympatectomie, vergelijkbaar is. De follow-up is bij vrijwel alle patiënten voltooid.

Uit de analyse van follow-up gegevens blijkt, dat behandeling met anticoagulantia invloed heeft op het klachtenpatroon. Aan het eind van de controle blijkt een groter aantal patiënten in de anticoagulantia groep geen claudicatie klachten meer te hebben dan in de onbehandelde groep. Met behulp van een non-homogene Markov analyse wordt een effect van de behandeling met anticoagulantia aangetoond op de loopafstand, zoals deze door de patiënt opgegeven wordt. Patiënten behandeld met anticoagulantia vermelden een grotere loopafstand gedurende een langere periode dan zonder anticoagulantia behandelde patiënten. De indeling in stadia is bij beide behandelingsgroepen niet verschillend.

In beide behandelingsgroepen heeft slechts een gering aantal patiënten het roken na opneming in de studie gestaakt. Het percentage patiënten, dat blijft roken, is gedurende de follow-up vrij constant.

Het aantal complicaties van de antistollingsbehandeling, zeker het aantal ernstiger bloedingen, is laag: slechts bij twee patiënten zijn de anticoagulantia wegens een bloeding gestaakt. Een duidelijke relatie tussen het begin van de antistollingsbehandeling en het optreden van complicaties wordt niet waargenomen.

Gedurende de follow-up treden geen statistisch significante veranderingen tussen beide behandelingsgroepen op in de bevindingen van het lichamelijk onderzoek noch in het voorkomen van perifere pulsaties of trofische stoornissen.

De loopafstand, afgelegd bij dopplersonderzoek, blijkt gedurende de follow-up in beide behandelingsgroepen niet te verschillen. De vergelijking van de curves, verkregen bij elk dopplersonderzoek tijdens de follow-up, met de curve van het uitgangsonderzoek of de curve van het voorgaande dopplersonderzoek, levert wel een verschil tussen beide groepen op. Het percentage patiënten, bij wie het dopplersonderzoek als slechter beoordeeld wordt dan het uitgangsonderzoek, is in de onbehandelde groep continu hoger dan in de met anticoagulantia behandelde groep. Met behulp van Anova en non-homogene Markov analyse kan aangetoond worden, dat het gebruik van anticoagulantia de progressie van perifere vaatlijden, geobjectiveerd met behulp van het dopplersonderzoek vertraagt. Dit effect komt al na een follow-up duur van 1 jaar tot uiting.

Wordt de invloed van behandeling met anticoagulantia op het voorkomen van die studie-eindpunten nagegaan, die als progressie van atherosclerotisch vaatlijden aan te merken zijn, dan wordt een statistisch significant verschil ten voordele van de met anticoagulantia behandelde groep gevonden. Het aantal hartinfarcten in de behandelde groep blijkt beduidend lager, ondanks het feit, dat in deze groep meer patiënten

voorkomen met een voorgeschiedenis van coronair vaatlijden en bovendien meer patiënten E.C.G. afwijkingen vertonen dan in de onbehandelde groep. Het aantal malen, dat een indicatie tot vaatoperatie gesteld wordt, is in de onbehandelde groep hoger dan in de behandelde groep, doch dit verschil is niet statistisch significant.

Wordt de invloed van een groot aantal factoren uit anamnese, lichamelijk onderzoek en technisch onderzoek geëvalueerd via het proportional hazards model, dan worden drie factoren met elk een verschillende prognostische waarde voor de progressie van atherosclerotisch vaatlijden gevonden. *De belangrijkste factor is het anticoagulantia gebruik.* Indien geen anticoagulantia gebruikt worden, is de kans op progressie van algemeen atherosclerotisch vaatlijden 2 maal groter, dan wanneer wel anticoagulantia gebruikt worden. Factoren met een lagere prognostische waarde zijn de voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten en de conservatieve behandeling.

Evaluatie van de resultaten van het doppleronderzoek en van het voorkomen van studie-eindpunten in de verschillende subgroepen van geopereerde patiënten levert geen andere uitkomsten op dan in de studie-populatie als geheel: de behandeling met anticoagulantia blijkt ook in de onderzochte subgroepen effectiever dan de behandeling zonder anticoagulantia. Enige voorzichtigheid bij deze uitspraak is wel geboden, gezien de geringe aantallen patiënten in de verschillende subgroepen.

De uitval van patiënten uit de studie tenslotte is binnen acceptabele grenzen gebleven.

In hoofdstuk 4.2 worden de gegevens bij opneming in studie II, vervolgens de follow-up gegevens en tenslotte de resultaten van statistisch onderzoek beschreven.

In studie II is na opneming in de studie gerandomiseerd tussen behandeling met marcoumar en behandeling met placebotabletten. Om een dubbel blinde studie-opzet te waarborgen is controle op de progressie van het vaatlijden gescheiden van de maar door één thrombosedienst uitgevoerde controle op het niveau van de antistolling. Tijdens het verloop van de studie zijn de complicaties van de antistollingsbehandeling en het voorkomen van tevoren gedefiniëerde studie-eindpunten geverifieerd en geregistreerd.

De groep patiënten behandeld met marcoumar is wat betreft de gegevens uit anamnese, lichamelijk onderzoek en technisch onderzoek bij opneming in de studie vergelijkbaar met de groep patiënten behandeld met placebo. In beide groepen is ongeveer een kwart van de patiënten voor opneming in de studie geopereerd, waarbij de verdeling in de verschillende operatieve behandelingen, als bifurcatieprothese, desobstructie en lumbale sympatectomie vergelijkbaar is. Bij het stoppen van de studie is de follow-up bij iets meer dan 200 patiënten voltooid. De follow-up duur bij de groep patiënten, die nog vervolgd werd varieert tussen de 1 en 5 jaar, waarbij het merendeel der patiënten (80%) langer dan 2 jaar vervolgd is.

Uit de analyse van follow-up gegevens blijkt, dat behandeling met marcoumar invloed heeft op het klachtenpatroon. Het aantal patiënten, dat geen claudicatie klachten meer heeft, is in de groep behandeld met marcoumar zowel in absolute als relatieve zin hoger dan in de groep behandeld met placebo, doch dit verschil is niet statistisch significant. Met behulp van non-homogene Markov analyse wordt echter wel een effect van de behandeling met anticoagulantia aangetoond op de loopafstand, zoals deze door de patiënt opgegeven wordt. Patiënten behandeld met marcoumar vermelden een grotere loopafstand gedurende een langere periode dan placebopatiënten. De indeling in stadia is bij beide behandelingsgroepen niet verschillend.

In beide behandelingsgroepen heeft slechts een gering aantal patiënten het roken na opname in de studie gestaakt. Het percentage patiënten, dat blijft roken, is gedurende de follow-up vrij constant.

Het aantal ernstiger bloedingscomplicaties in de marcoumar groep (2 intracranieële en 6 gastrointestinale bloedingen) is relatief laag, de behandeling is in deze gevallen onderbroken. Zowel in de groep behandeld met marcoumar als in de groep behandeld met placebotabletten komt een aantal niet ernstige bloedingscomplicaties voor, waarvoor de behandeling niet gestaakt hoeft te worden. Een duidelijke relatie tussen het begin van de behandeling en het optreden van de bloedingscomplicatie wordt niet gevonden.

Gedurende de follow-up treden geen statistisch significante veranderingen tussen beide behandelingsgroepen op in de bevindingen van het lichamelijk onderzoek noch in het voorkomen van perifere pulsaties of trofische stoornissen.

Bij herhaald dopplersonderzoek gedurende de follow-up blijkt het aantal patiënten in de placebogroep met een kortere loopafstand continu hoger dan het aantal in de met marcoumar behandelde groep. Slechts op een aantal controletijdstippen is dit verschil statistisch significant. Een behoud van de objectieve loopafstand als gevolg van het gebruik van anticoagulantia wordt op deze wijze wel aannemelijk gemaakt, doch niet aangetoond. Ook bij vergelijking van de curves verkregen bij elk dopplersonderzoek, met de curve van het uitgangsonderzoek of de curve van het voorgaande dopplersonderzoek, komt eenzelfde verschil tussen beide behandelingsgroepen aan het licht. Met behulp van Anova en non-homogene Markov analyse kan aangetoond worden, dat het gebruik van anticoagulantia de progressie van perifeer vaatlijden, geobjectiveerd met behulp van het dopplersonderzoek vertraagt. Dit effect komt al na een follow-up duur van 1 jaar tot uiting, om daarna in de loop van de tijd nog toe te nemen.

Wordt de invloed van de behandeling met marcoumar op het bereiken van die studie-eindpunten nagegaan, die als progressie van atherosclerotisch vaatlijden aan te merken zijn, dan wordt een statistisch significant verschil ten voordele van de met marcoumar behandelde groep gevonden. Het aantal vaatoperaties in de met marcoumar behandelde groep blijkt significant lager, ook als men rekening houdt met het aantal op meer subjectieve gronden verrichte operaties. Het aantal hartinfarcten in de marcoumargroep is eveneens lager dan in de placebogroep, hoewel dit verschil niet statistisch significant is.

Wordt de invloed van een groot aantal factoren uit anamnese, lichamelijk onderzoek en technisch onderzoek geëvalueerd met behulp van het proportional hazards model, dan worden drie factoren met elk een verschillende prognostische waarde voor de progressie van atherosclerotisch vaatlijden gevonden. *De belangrijkste factor blijkt het gebruik van marcoumar.* Indien geen anticoagulantia gebruikt worden, is de kans op progressie van algemeen atherosclerotisch vaatlijden 3,5 maal groter, dan wanneer wel anticoagulantia gebruikt worden. De kans op progressie van alleen perifeer vaatlijden is zelfs 5 maal zo groot. Het al of niet roken blijkt even belangrijk, doch de waarde van deze factor is moeilijk te schatten door het ontbreken van studie-eindpunten bij het geringe aantal patiënten, dat niet rookt. Het belang van roken voor de progressie van vooral perifeer vaatlijden komt duidelijk tot uiting. De twee minder belangrijke factoren zijn de voorgeschiedenis van hart-en vaatziekten en de conservatieve behandeling. Tevens blijkt de ischaemie-index na de looptest een prognostische factor voor de

progressie van het perifere vaatlijden.

Evaluatie van de resultaten van het doppleronderzoek en van het voorkomen van studie-eindpunten in de verschillende subgroepen van geopereerde patiënten levert geen andere uitkomsten op dan in de studie-populatie als geheel: de behandeling met marcoumar blijkt ook in de onderzochte subgroepen effectiever dan de behandeling met placebotabletten. Enige voorzichtigheid bij deze uitspraak is ook hier geboden, gezien de geringe aantallen patiënten in de verschillende subgroepen.

De uitval van patiënten uit de studie tenslotte is binnen acceptabele grenzen gebleven.

In hoofdstuk 5 worden de opzet van beide studies, de gebruikte methodieken en de resultaten kritisch besproken.

Ten eerste wordt verantwoording afgelegd voor de lange duur van de studie. Enkele factoren ter verklaring worden aangevoerd, waaronder een verandering in de operatieve behandeling van het perifere vaatlijden één van de voornaamste is. Femoro-popliteale en femoro-crutale bypasses worden gedurende de looptijd van de studie in jaarlijks toenemende aantallen aangelegd, ongetwijfeld ook bij patiënten die bij de aanvang van de studie nog conservatief behandeld zouden zijn. Bij statistisch onderzoek blijkt de lange onderzoeksduur geen nadelig effect op de resultaten gehad te hebben.

In beide studies wordt in het eerste jaar na opneming in de studie een toeneming van de subjectieve loopafstand vastgesteld, terwijl in datzelfde jaar ook een verbetering te objectiveren is met behulp van het doppleronderzoek. Na dat jaar treedt in de zonder anticoagulantia behandelde groepen patiënten een gestage achteruitgang op, terwijl dat niet het geval is in de met anticoagulantia behandelde groepen. Deze observatie onderstreept het belang van informatie over de klachtenduur, de noodzaak van het gebruik van een controlegroep en van een objectieve parameter om de effecten van de medicamenteuze of operatieve behandeling op het beloop van het perifere vaatlijden vast te leggen.

Een relatie tussen de uitkomsten van het doppleronderzoek en de resultaten van de beoordeling van de angiografie in het eigen onderzoek is aanwezig, doch van geringe betekenis. De resultaten van de beoordeling van het angiografisch onderzoek hebben evenmin prognostische waarde ten aanzien van de kans op progressie van het perifere vaatlijden.

Het aantal geopereerde patiënten in studie I verschilt opvallend van het overeenkomstige aantal in studie II. In studie I is ongeveer de helft van de patiënten geopereerd, in studie II is daarentegen maar een kwart van het aantal patiënten operatief behandeld. Dit verschil wordt enerzijds verklaard door het feit, dat patiënten in studie I door andere specialisten verwezen werden en dus een geselecteerde groep vormden, anderzijds door de reeds eerder vermelde verschuiving in de operatieve behandeling naar meer perifere vaatreconstructies.

Uit de follow-up gegevens valt te concluderen, dat bevindingen uit anamnese en bij lichamelijk onderzoek slecht te gebruiken zijn om de ernst van het vaatlijden te graderen en eventuele progressie te beoordelen, hetgeen de noodzaak van het gebruik van een objectieve parameter als het doppleronderzoek nog eens benadrukt.

Na het vaststellen van de normale waarden van de ischaemie-index ($\text{index} = \frac{\text{enkelbloeddruk}}{\text{armbloeddruk}}$) in rust en na de inspanningstest, is het doppleronderzoek bij elk controlebezoek verricht. Bij nadere analyse blijkt de

loopafstand, afgelegd op de tredmolen, maar een matig bruikbaar gegeven. Is inter-individuele vergelijking van de subjectieve loopafstand en de op de tredmolen afgelegde loopafstand al onmogelijk, ook intra-individuele vergelijking levert geen interpreteerbare resultaten op. Deze bevinding stemt overeen met gegevens uit eerdere publicaties over inspanningstesten.

De resultaten van het doppleronderzoek gedurende de follow-up worden telkens voor elk been van een patiënt afzonderlijk weergegeven. Dit lijkt ongebruikelijk, doch is met opzet zo gedaan. Het is bij het beoordelen van een gegeneraliseerd ziekteproces als atherosclerose ons inziens niet geoorloofd resultaten weer te geven naar aantallen extremiteiten, aangezien dan eerst aangetoond moet worden dat zich bij progressie van het vaatlijden in één been geen veranderingen voordoen in het andere been. Met behulp van de al eerder vermelde non-homogene Markov-analyse kan het ziekteproces wel in beide benen gelijktijdig onderzocht worden met als uitkomst een duidelijk positief effect van het gebruik van anticoagulantia in de zin van een voorkomen van progressie van het perifere vaatlijden. In beide studies hebben een aantal patiënten op vooral subjectieve gronden een vasculaire reconstructie ondergaan, terwijl bij doppleronderzoek geen verandering geconstateerd werd. Dit doet de vraag rijzen, of het doppleronderzoek wel voldoende discriminerend vermogen bezit om veranderingen in de perifere circulatie aan te tonen. Om deze vraag te beantwoorden is in beide studies het verband nagegaan tussen doppleronderzoek en angiografie bij die patiënten, bij wie tijdens het onderzoek vasculaire reconstructies verricht zijn. Er blijkt een goede mate van overeenstemming te bestaan tussen veranderingen in het doppleronderzoek en veranderingen in het angiografisch onderzoek. Uit deze gegevens kan afgeleid worden, dat het doppleronderzoek voldoende discriminerend vermogen bezit om belangrijke veranderingen vast te stellen.

Een aantal auteurs trekt het belang van de inspanningstest en van de na de test gemeten ischaemie-index in twijfel. Zo er al enige winst is aan diagnostisch vermogen, dan wordt deze teniet gedaan door de hogere kosten van de test. In beide studies blijkt echter 10% van de patiënten een normale ischaemie-index in rust te hebben, doch een afwijkende ischaemie-index na de inspanningstest. Dit percentage ligt beduidend hoger dan de in de literatuur vermelde percentages, mogelijk een gevolg van de grotere omvang van de onderzochte patiëntengroepen. Dit betekent toch voldoende winst aan diagnostisch vermogen om het uitvoeren van een inspanningstest en het meten van de ischaemie-index na de test te rechtvaardigen. Afgezien van het belang van het meten van de ischaemie-index na de inspanningstest voor het diagnostisch vermogen, blijkt nu juist deze ischaemie-index in het eigen onderzoek een belangrijke prognostische factor. Een afname van de ischaemie-index na de inspanningstest met 50% betekent een toename van de kans op progressie van het perifere vaatlijden met 40%. Naast de winst in diagnostisch opzicht van het meten van de ischaemie-index na de inspanningsproef kan deze index als belangrijke prognostische factor dus ook een cruciale rol spelen bij de behandeling en de preventie van de progressie van het perifere vaatlijden. Dit maakt het meten van dit gegeven de moeite waard en bijna obligaat.

In studie I is een significante afname te constateren in het voorkomen van het aantal hartinfarcten onder invloed van de behandeling met anticoagulantia, terwijl het aantal vaatoperaties, hoewel groot, niet verschillend is tussen behandelde en onbehandelde groep. In studie II is daarentegen het aantal vaatoperaties significant verschillend, terwijl het aantal hartinfarcten, hoewel eveneens groot, niet verschilt tussen de met marcoumar

behandelde en de met placebo behandelde groep. Dit verschil kan een gevolg zijn van het verschil in samenstelling van de patiëntengroepen in beide studies. Het aantal conservatief behandelde patiënten in studie II is beduidend groter dan het overeenkomstige aantal in studie I, terwijl in studie II aangetoond wordt, dat conservatief behandelde patiënten een wat slechtere prognose hebben dan operatief behandelde patiënten. Om die reden zal dus in studie I bij een kleiner aantal patiënten een indicatie tot vasculaire reconstructie voorkomen. Andere verklaringen voor het gesignaleerde verschil lijken niet erg steekhoudend.

Risicofactoren als diabetes mellitus, hypertensie, overgewicht en andere factoren hebben met uitzondering van de factor roken geen prognostische waarde, gevolg van de evenwichtige verdeling van de verschillende risicofactoren over de behandelingsgroepen door de randomisatieprocedure. In de groepen patiënten in studie II, die niet roken bij opname in de studie komen geen studie eindpunten, dus geen progressie van (algemeen en perifeer) vaatlijden voor. Gezien deze bevinding en de gegevens uit de literatuur dient ter preventie van het perifeer vaatlijden en ter preventie van de progressie van al manifest perifeer vaatlijden patiënten dringend geadviseerd te worden het roken te staken.

De frequentie van intracranieële bloedingen, doch ook de frequenties van ernstige en minder ernstige extracranieële bloedingen liggen beduidend lager dan de overeenkomstige frequenties in het 60+ onderzoek. Dit verschil in frequentie van bloedingen is groter dan op grond van de verschillen in expositieduur verwacht mag worden. Of dit samenhangt met een verschil in de intensiteit van de behandeling met anticoagulantia moet nog onderzocht worden. Ook bij vergelijking van de gegevens over de frequentie van bloedingen in studie I en studie II met de overeenkomstige gegevens uit de literatuur valt op, dat de frequentie van bloedingen in beide studies beduidend lager is.

In hoofdstuk 6 worden tenslotte de bij de inleiding geformuleerde vragen aan de hand van de resultaten van beide studies beantwoord. Het gebruik van anticoagulantia blijkt de belangrijkste prognostische factor met betrekking tot de progressie van perifeer vaatlijden. Onder invloed van de behandeling met orale anticoagulantia treedt een significante reductie op in het aantal vaatoperaties, blijkt de progressie van het perifeer vaatlijden, geobjectiveerd met behulp van het doppleringsonderzoek, afgeremd te worden en behouden patiënten een grotere loopafstand gedurende langere tijd door het gebruik van orale anticoagulantia.

Het gebruik van orale anticoagulantia heeft ook effect op het beloop van coronairvaatlijden: in studie I treedt een significante reductie op in het aantal myocardinfarcten. Ten aanzien van het carotis vaatlijden is geen uitspraak mogelijk door de geringe aantallen patiënten met een cerebrale circulatiestoornis. Waarschijnlijk wordt een aantal infarceringen voorkomen ten koste van een aantal intracranieële bloedingen.

De frequentie van intracranieële- en extracranieële bloedingen is laag. Geen andere maatregelen dan het staken van de behandeling en correctie van het antistollingsniveau met vitamine K zijn noodzakelijk geweest.

De beschreven positieve effecten van de behandeling met orale anticoagulantia wegen gezien de bevindingen in het eigen onderzoek op tegen de complicaties en het voor de patiënt belastende karakter van die behandeling. Bij dit bevestigende antwoord

speelt de overweging mee, dat met de anticoagulantia behandeling ook ischaemische herseninfarcten worden voorkomen, zij het ten koste van een grotere kans op intracraniele bloedingen.

Worden bovenstaande conclusies samengevat tot één advies, dan moet dit als volgt luiden: Teneinde een zo groot mogelijke loopafstand gedurende een zo lang mogelijke tijd te behouden dienen patiënten met perifeer vaatlijden met orale anticoagulantia behandeld te worden, tenzij of tot zich een contra-indicatie voor die behandeling voordoet.

8 Summary

Oral anticoagulants are widely used in Holland for the treatment of peripheral vascular disease, either following reconstructive surgery or as part of a programme of conservative treatment. Regulation of dosage and the monitoring of its effects in non-hospitalised patients is carried out by so-called "Thrombose Diensten", a nation-wide network of out-patient laboratories established for the purpose. It is a well-organised and highly efficient organisation which has done much to ensure the success of long-term anticoagulant therapy in Holland. However there were doubts about the effectiveness of oral anticoagulants in the treatment of peripheral vascular disease. A search of the literature revealed no objective grounds for this indication whatsoever. It was therefore decided to conduct a long-term prospective study of the effects of protracted anticoagulant therapy in peripheral vascular disease. This commenced in 1975. In order to exclude any possible placebo effect of anticoagulants, one year later a second, parallel, study in the form of a double blind trial of Marcoumar against a placebo was started. The results of these two studies form the basis of the present thesis, in which an attempt has been made not only to determine the effects of oral anticoagulants on peripheral vascular disease and other arteriosclerotic conditions such as coronary and carotid artery insufficiency, but also to establish whether any benefits outweigh the disadvantages, complications and inconveniences of the treatment.

The place of antithrombotic agents in the treatment of arteriosclerotic disease is discussed in **chapter 2**. Currently the "response to injury" theory offers the most plausible explanation of the chain of events which results in arteriosclerosis. Since it postulates a central role for endothelial cells, thrombocytes and the thromboxane-prostacycline equilibrium, on theoretical grounds altering the thromboxane-prostacycline equilibrium with a platelet aggregation inhibitor is more likely to influence arteriosclerotic lesions than attacking the clotting mechanism with anticoagulants. This may explain why there has been so little research into the place of oral anticoagulants in the treatment of peripheral vascular disease during the last ten years.

The literature of long-term oral anticoagulant therapy and its complications in the management of peripheral vascular disease is reviewed. Anticoagulant therapy is but one of several factors influencing the prognosis of peripheral vascular disease. The other factors are briefly discussed, with special reference to smoking.

Criteria established by a working party of the American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung and Blood Institute, for evaluating publications relating to the various indications for anticoagulant and aggregation inhibitor therapy, were applied in the present review. Data published in the working party's report in *Chest* (1986) have also been used where they were relevant to the treatment of peripheral vascular disease.

In chapter 2 the content and methodology of 24 studies are discussed and evaluated. Of these 24 only 4 could be regarded as fulfilling all criteria. Three were studies of the

effects of oral anticoagulants following vascular surgery. On the basis of these findings the working party concluded that there was insufficient evidence to justify the use of oral anticoagulants in peripheral vascular disease.

According to the literature, little is known about the optimum degree of anticoagulation. Most workers aim at a Thrombotest level of 5-10% (2.8-4.8 INR), proposed by Loeliger as the optimum for the treatment of peripheral vascular disease. The data from which he derived this value however, actually originated from a study concerning the role of anticoagulants in the prevention of thrombo-embolic complications following heart valve replacement surgery and the prophylaxis of recurrent myocardial infarcts. The results of treatment appeared better the nearer the level of anticoagulation approached the desired optimum.

The paucity of information about moderate or severe hemorrhage complicating anticoagulant therapy is remarkable. So much so that from the published information it is impossible to derive adequate data either for the incidence of haemorrhage or the duration of anticoagulant treatment. The only reliable information is that published in the report of the working party, and the literature of anticoagulant treatment of coronary artery disease. The most detailed material is published by the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group, also included in the report of the working party. The data assembled by the working party suggest that the risk of haemorrhage secondary to oral anticoagulant therapy is considerable. The aggregate of both minor and major haemorrhages varied from 3.8 to 36.5%. The incidence of serious haemorrhage was less than 5% in four of the reported studies; in these mortality varied from 0.7 to 2.9%. These figures are at variance with those published by the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. The organisation of the latter study and the way in which the anticoagulation therapy was monitored suggest that their statistics for haemorrhage are more relevant to the situation in the Netherlands than those of the working party. The Study Research Group reported an incidence of lethal intracranial haemorrhage of 1 per 92 treatment-years, which should be compared with the incidence of cerebral infarction and haemorrhage in the placebo group of 1 per 67 treatment-years. Incidence of serious extra-cranial haemorrhage was 1 per 25 treatment-years, and that of less severe haemorrhage 1 per 9 treatment-years. The cause of the haemorrhagic complication could be traced to a pre-existent lesion in 50% of the reported cases.

Smoking appears to be a significant risk factor in the aetiology of intermittent claudication. Contrary to the situation in coronary artery disease, cholesterol does not seem to play a role of any importance in the development of peripheral vascular disease. Raised systolic and diastolic blood pressure, increased serum levels of triglycerides, uric acid and fibrinogen are significantly more frequent in patients suffering from intermittent claudication than in normal controls, but only hypertension has been shown to influence the progression of the disease.

Smoking seems also to be an important prognostic factor; patients who persist in smoking have a higher mortality, poorer chance of symptomatic improvement of claudication, ulcers or gangrene, undergo more amputations and run a higher risk of occlusion following aorto-femoral or femoro-popliteal reconstructive surgery than those who quit smoking. Unfortunately, data obtained from patients about their own smoking habits tend to be unreliable. The most objective parameter of smoking is the carboxyhaemoglobin content of the blood. Further work is needed to determine the

effect of giving up smoking on the course of peripheral vascular disease, but a prospective study of developing ischaemic heart disease has revealed an increased risk after up to 20 years of abstinence; the risk appears to be more related to the duration of the habit than the number of cigarettes actually smoked.

Chapter 3 contains an account of the design and structure of the studies. Patient categories, exclusion criteria, randomisation procedures, definition of aims, methods employed during follow-up, statistical techniques and finally the ethical aspects are successively described.

In principle any patient suffering from intermittent claudication as a result of peripheral arterial occlusive disease was eligible for inclusion in the study. However, those over 70 years old, those who had been treated with oral anticoagulants within one year of commencement of the study, those with an absolute or relative contraindication for anticoagulants and those who had undergone femoropopliteal or femorocrural bypass surgery were excluded.

Those selected for the first study (hereafter referred to as study 1), were randomly divided according to their year of birth into a group to be treated with anticoagulants and a group to be treated without anticoagulants. One year later a second study was started (hereafter referred to as study 2) with the aim of excluding possible placebo effects of anticoagulant therapy. Patients were randomly selected for treatment with Marcoumar or a placebo. For practical and organisational reasons only patients residing in Rotterdam were included in study 2. After the first year only patients living outside Rotterdam were included in study 1. Those selected for study 1 who were born in an uneven year received oral anticoagulants and those who were born in an even year did not. The anticoagulant therapy was carried out by several different "Thrombose Diensten". Those selected for study 2 were allocated to the placebo or the anticoagulant group according to the instruction on a card contained in a sealed and unmarked envelope selected in random order by means of tables of random permutations. The type of treatment was determined and regulated to the Rotterdam "Thrombose Dienst". In this way the clinicians were kept ignorant of the type of therapy their patients were receiving.

Assuming a demonstrable difference of 10 to 15%, with an alpha error of 5% and a beta error of 5% the required number of patients in each group was about 150. Three hundred patients were enrolled, as calculated, in study II, but for logistical reasons only 250 were used for study I. An individual's participation in the study was deemed to be ended by his or her death (of which there were a number of different causes), progressive cerebrovascular or peripheral vascular disease (within a number of strict definitions), and the appearance of an indication or indeed a contraindication for treatment with oral anticoagulants (following objective establishment of the diagnosis for which the therapy was considered necessary or because of which it had to be terminated). In the present text these will be referred to as "Study Endpoints".

Before inclusion in the study a complete clinical history was taken from each patient, a thorough physical examination carried out and a standardised Doppler-exercise test performed. In addition haemoglobine, thrombocyte, blood urea and creatinine levels were determined. An electrocardiogram was performed in all patients. Where surgery was considered angiography was also performed. During assessment of the angiograms patients were classified for severity of disease according to criteria specifically developed for the purpose. Only patients who had undergone insertion of an aortic

bifurcation prosthesis, endarterectomy of the aorto-iliac tract or lumbar sympathectomy were considered for inclusion in the study. All patients were subjected to an identical pre- and post-operative anticoagulant regime, randomisation of anticoagulant treatment according to protocol only commencing after discharge from hospital.

Each patient included in the study attended half-yearly follow-up for the first three years, then yearly for a total of five years. At each follow-up visit a clinical history was taken, physical examination carried out and a Doppler exercise-test performed. All follow-up data were compared with those obtained at the outset of the study.

Data were stored in a database, statistical manipulations being performed with the aid of statistical protocols and specially written computer programmes.

In **section 1 of chapter 4** the data at the onset and the follow-up data for study I are presented together with the statistical results.

In the course of the study complications of anticoagulant therapy and the incidence of Study Endpoints as defined at the outset were verified and recorded.

Clinical histories, physical signs and results of ancillary investigations were comparable in both treated and untreated patients. Roughly 50% of each group had undergone surgery prior to inclusion in the study. The incidence of the various operations, i.e. aorta bifurcation prosthesis, endarterectomy and sympathectomy was comparable in both groups. Almost all patients completed their follow-up programmes.

Analysis of follow-up data revealed that anticoagulant therapy influenced the pattern of complaints. A larger number of patients in the anticoagulant group was free of claudication at the end of the study than in the untreated group. Non-homogeneous Markov analysis demonstrated the subjective effect of therapy on the walking distance. Once again this was perceived to be greater in the treated group than in the untreated. There was no difference in classification by stadium according to Fontaine between the two groups.

Only a small proportion of the patients in either group succeeded in giving up smoking. The percentage of patients who remained smokers was virtually constant during the entire period of follow-up.

The incidence of complications of anticoagulant therapy, and particularly that of severe haemorrhage, was low: in only two cases it was necessary to discontinue anticoagulant therapy as a consequence. There was no demonstrable relationship between the onset of anticoagulant therapy and the incidence of complications.

Neither group showed any statistically significant changes in physical status, peripheral pulses, or incidence of trophic changes during the follow-up period.

Walking distance determined by the Doppler exercise test remained the same in both groups. However, when the curves obtained at each follow-up were compared with those obtained at the outset, or at the previous visit, there was a consistently higher percentage whose condition had deteriorated among the untreated patients than among the treated. Anova and non-homogeneous Markov analysis revealed that anticoagulant therapy reduced the objective rate of progression of peripheral vascular disease as determined by Doppler testing. This effect was already demonstrable after a follow-up of one year.

When the effect of anticoagulant treatment on the Study Endpoints, recognisable as progressive atherosclerotic vascular disease, was considered, a statistically significant difference in favour of the treated group was found. The incidence of

myocardial infarction in the treated group was significantly lower, in spite of the fact that there were more patients in this group with a history of coronary artery disease and also more who showed EKG abnormalities. There was also a higher incidence of indications for surgery in the untreated group than in the treated group, but the difference was not statistically significant.

Evaluation of data from clinical histories, physical examinations, and ancillary investigations by means of the proportional hazards model revealed three factors, each with a different prognostic value for the progression of atherosclerotic disease. The most important of these was the use of anticoagulants. When no anticoagulants were used, the risk of progressive atherosclerosis was twice as high. Factors with a lower prognostic significance were: a previous history of coronary or peripheral vascular disease, and "conservative" treatment.

Evaluation of the results of Doppler testing and incidence of Study Endpoints in the various subgroups of surgically treated patients produced results not different from those of the study as a whole: anticoagulant therapy appeared more effective than therapy without anticoagulants in each of the subgroups investigated. This should be accepted with a degree of caution, however, as the subgroups were all considerably small.

Finally: the number of dropouts from the study was within acceptable limits.

Section 2 of chapter 4 deals with the selection, follow-up and statistical results of Study II.

Following selection, patients were randomly allocated to a group to be treated with Marcoumar or to a group to receive a placebo tablet. In order to ensure that the trial remained double-blind, control of the disease progression was carried out separately from control of the level of anticoagulant activity; the latter was the responsibility of the "Rotterdamse Thrombose Dienst". Complications of anticoagulant therapy which occurred in the course of the study as well as in reaching a Study Endpoint were verified and recorded.

At the outset of the study the clinical histories, physical signs and the results of ancillary investigations of the group receiving Marcoumar were comparable with those of the group receiving placebo. About 25% of the patients in both groups had undergone surgery prior to inclusion in the study. When classified according to type of operation, e.g. aortic bifurcation prosthesis, endarterectomy or lumbar sympathectomy the numbers in each group were comparable. At the end of the study more than 200 patients had completed their follow-up. Those who remained were from 1 to 5 years short of completion, but the majority had been in follow-up for more than 2 years.

Analysis of follow-up data showed that treatment with Marcoumar influenced the pattern of complaints. The number of patients who no longer suffered from intermittent claudication was greater both in absolute and in relative terms in the group treated with Marcoumar than in the group treated with placebo, although the difference was not statistically significant. Non-homogeneous Markov analysis showed that treatment with anticoagulants had a positive effect on walking distance as subjectively experienced by the patients. Both the distance covered and the length of time with better walking distance were reported as being improved. Classification by stadium according to Fontaine did not differ between the two groups.

Only a few patients in each group succeeded in giving up smoking after inclusion in the study. The percentage of patients who persisted in smoking during follow-up

remained constant.

A number of mild haemorrhagic complications occurred in both groups; none was severe enough to warrant termination of the treatment. The number of serious haemorrhages in the Marcoumar group (2 intracranial, and 6 gastrointestinal) was relatively small; in these cases treatment was stopped. No clear relationship between the onset of treatment and the occurrence of haemorrhage could be demonstrated.

No statistically significant changes in physical signs, peripheral pulsations or trophic manifestations occurred between the two groups during follow-up.

Serial Doppler exercise testing at follow-up showed that the number of patients whose walking distance was reduced was consistently greater in the group treated with placebo than in that treated with Marcoumar. The difference was not, however, at all times statistically significant. Although the results suggested that an objectively unchanged walking distance was the result of anticoagulant therapy, this could not be confirmed statistically. When the Doppler curves obtained at follow-up were compared with those at the start of the trial there was also a difference between the two groups. Anova and non-homogeneous Markov analysis confirmed what had already been observed in the Doppler curves, namely that anticoagulants reduced the rate of progress of peripheral vascular disease. This effect was already demonstrable after a follow-up of one year and continued to increase thereafter.

Fewer patients treated with Marcoumar reached a Study Endpoint because of progression of their atherosclerotic disease. Similarly, fewer patients treated with Marcoumar required surgical intervention, even when subjective indications are taken into account. These differences were statistically significant. The incidence of myocardial infarction was also lower in patients treated with Marcoumar, but this difference was not statistically significant.

Data obtained from clinical histories, physical examinations and ancillary investigations were analysed with the aid of the proportional hazards model. Three factors affected the progression of atherosclerotic disease. Each was of different prognostic value, but the most important was the use of Marcoumar. The risk of progression of generalised vascular disease was 3.5 times greater in patients who received placebo than in those who were treated with Marcoumar. The risk was actually 5 times greater when peripheral vascular disease was considered in isolation. The risk from smoking appeared to be equally high, but proved impossible to quantify because none of the already small number of non-smokers reached a Study Endpoint. Nevertheless the effect of smoking on the progression of peripheral vascular disease was clearly revealed. Two less important risk factors were: a previous history of cardiovascular disease and "conservative" treatment. The ischaemic index after exercise proved to be a useful prognostic indicator of progression of peripheral vascular disease.

Evaluation of the results of Doppler exercise tests and the incidence of Study Endpoints in patients who underwent surgery (sub-divided according to type of operation) led to the same conclusions as for the study population as a whole: treatment with Marcoumar was more effective than treatment with placebo. This statement should, however, be regarded with some reserve because the numbers of patients in the various surgical sub-groups were considerably small.

The number of dropouts from the study was within acceptable limits.

Chapter 5 contains a discussion of the design, conduct, methods and results of the studies.

Firstly, perhaps some explanation of the time taken to complete the studies would not be out of place. A number of factors were responsible, the most important being the change which took place in the surgical approach to the treatment of peripheral vascular disease during the course of the studies. Femoro-popliteal and femoro-crural bypass became increasingly popular, and many patients who would previously have been treated conservatively now underwent surgery. Statistically, the long duration appears to have had no untoward effects on the results.

In the year following their selection for study nearly all patients reported a subjective improvement in walking distance, subsequently confirmed by Doppler testing. Thereafter the group receiving placebo steadily deteriorated. This observation emphasises the importance of establishing the duration of complaints and the necessity of control groups and objective parameters for assessing the effects of surgery or medication on the course of peripheral vascular disease.

There was a relationship between the Doppler tests and the angiographic findings, but this was of limited importance, as was the prognostic value of angiography in assessing the risk of progression of peripheral vascular disease.

The number of patients treated surgically differed markedly in the two study groups. Roughly half of the patients in study I underwent operation, while the figure for study II was only a quarter. There are two probable reasons for this difference. Firstly the patients in study I were referred by different specialists and formed a selected group. Secondly, as mentioned above, during the course of the studies surgical opinion shifted in favour of peripheral vascular reconstruction.

From the data obtained at follow-up it is clear that clinical history and physical signs are of limited value in assessing the severity and prognosis of peripheral vascular disease; objective investigations, such as the Doppler exercise test, must be performed if accurate assessments are to be made.

At each follow-up visit normal ischaemic index values, (defined as blood pressure at the ankle divided by blood pressure in the arm), were calculated at rest and after exercise. Patients were then subjected to an exercise test. Analysis of the results showed that the distance walked on the treadmill was of little diagnostic or prognostic value. It proved almost impossible to relate one patient's subjective walking distance to their performance on the treadmill. Attempts to compare results between patients failed to produce any meaningful figures at all. These results confirmed published experience to date.

The results of Doppler investigation during follow-up were presented separately for each leg. This is contrary to common practice, but was nevertheless quite deliberate. In our opinion, when assessing a generalised condition like atherosclerosis, results expressed in terms of numbers of extremities are invalid since it must first be shown that when peripheral vascular disease in one limb has progressed, it has not been accompanied by changes in the other. Non-homogeneous Markov analysis, on the other hand, does enable simultaneous assessment of disease in both legs. This clearly showed that anticoagulants appeared to halt the progression of established peripheral vascular disease. In both studies a number of patients underwent vascular reconstruction even though no changes could be demonstrated by the Doppler test. The decision to operate in these cases appears to have been taken on largely subjective grounds, but it does raise

the question: is the Doppler technique sufficiently sensitive to reveal changes in the peripheral circulation? In order to formulate an answer, the results of the Doppler tests were compared with those of angiography in those patients who underwent reconstructive surgery in the course of the study. This revealed an acceptable degree of agreement between the findings of the two methods. From this result we were able to conclude that the Doppler technique was sufficiently sensitive to reveal important changes in the circulation.

In a number of publications doubt has been cast on the value of calculating the ischaemic index after exercise. Although acknowledging that it is capable of yielding useful diagnostic information, these critics question whether it is worth the high cost involved. However, in both our studies we found an abnormal ischaemia index after exercise in 10% of our patients, all of whom had shown normal indices at rest. This is appreciably higher than the results reported in the literature, possibly because our sample size was larger. Be that as it may, we feel that our findings justified the use of the post-exercise ischaemia index for its diagnostic value alone. Moreover, it proved to be a valuable prognostic tool. A 50% reduction in the index after exercise represented a 40% increase in the risk of progression of peripheral vascular disease. Results such as these render the ischaemia index, in our opinion, desirable if not obligatory in assessing the course of peripheral vascular disease.

In study I the treated group suffered significantly fewer myocardial infarctions than the untreated group. However, in study II the difference, although large, was not statistically significant. A considerable number of patients in both groups in study I underwent surgery; in study II there was a statistically significant difference in the number of surgical interventions in the two groups. These differences may be the result of differences in the composition of the patient groups in the two studies. The number of conservatively treated patients in study II was appreciably larger than in study I. It was also shown in study II that conservatively treated patients had a somewhat poorer prognosis than those treated surgically. This was the only convincing explanation of the lower incidence of surgical indications appearing during study I.

Risk factors such as diabetes mellitus, hypertension, obesity, etc. were of little prognostic significance. Randomisation distributed these risk factors evenly throughout the study groups. The one and only exception was smoking. No patient who was a non-smoker at the time of selection for Study II reached one of the Study Endpoints, i.e. there was no progression of either generalised or peripheral vascular disease during the period of investigation. These findings in combination with data from the literature emphasise yet again that the most effective way of preventing peripheral vascular disease, or limiting the progression of already established disease is to urge the patient in the strongest possible terms to give up smoking.

Incidence of both intra- and extracranial haemorrhage in our studies was significantly lower than reported in the 60+ investigation. This difference is larger than can be explained by difference in duration of exposure to Marcoumar. Whether this was an effect of dosage differences remains to be investigated. The difference was not confined to one study group, but equally distributed over both.

In **chapter 6** the questions posed in the introduction are answered by reference to the results obtained from the two studies. Anticoagulants appeared to be the most important prognostic factor in the progression of peripheral vascular disease. Anticoagulant therapy led to a significant reduction in surgical interventions, retarded the progression of peripheral vascular disease as shown by Doppler exercise testing, and resulted in a better walking distance sustainable over a longer period of time.

Anticoagulants also influence the course of coronary artery disease. In study I there was a lower incidence of myocardial infarction in the patients treated with anticoagulants. Anticoagulants also influence the course of carotid artery disease although the limited number of patients involved prevents any definite conclusions. It is probable that prevention of cerebral infarction was achieved at the cost of a higher incidence of intracranial haemorrhage.

Incidence of both intra- and extracranial haemorrhage was low. In no single case it was necessary to take any action other than stopping the anticoagulant or reversing its effect with vitamin K.

The positive effects of anticoagulant therapy, as described, far outweighed any negative effect of its complications or the sometimes subjectively tiresome treatment of same. Our positive answer to the question we posed at the outset of the studies was further strengthened by the observation that while there may have been a higher risk of intracranial haemorrhage, the risk of cerebral infarction was probably reduced by anticoagulant treatment.

To summarize the aforementioned conclusions the following recommendation is made: Patients with intermittent claudication must be treated with oral anticoagulants in order to warrant the longest possible walking distance for the longest possible period of time, unless or until a contraindication for that treatment occurs.

Literatuurlijst

Baker JD, De Ette Dix PAC. Variability of doppler ankle pressures with arterial occlusive disease. An evaluation of ankle index and brachial ankle pressure gradient. *Surgery* 1981; 89(1): 134-7.

Bloor K. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1960; 28: 36.

Bollinger A, Schlumpf M, Buholzer F, Grüntzig A, Butti P. Ergometric performance and peripheral hemodynamics in patients with isolated occlusions of the iliac and femoral arteries. *VASA* 1973; 2(3): 228-232.

Bollinger A, Schlumpf M, Butti P, Grüntzig A. Measurements of systolic ankle blood pressure with doppler ultrasound at rest and after exercise in patients with leg artery occlusions. *Scand J Clin Lab Invest* 1973; 31(128): 123-8.

Bollinger A, Breddin K, Hess H. Semiquantitative assessment of lower limb atherosclerosis from routine angiographic images. *Atherosclerosis* 1981; 38: 339-46.

Brener BJ, Rainer JK, Darling RC, Austen WG. Measurement of systolic femoral arterial pressure during reactive hyperemia. An estimate of aortoiliac disease. *Circulation* 1974; supp II: 259-267.

Bruhn HD, Jipp P, Schellmann J, Sedlmeyer I, Müller-Wiefel H, Borm D. Zur Antikoagulantienprophylaxe bei chirurgischer und konservativer Therapie chronischer Becken-Bein-Arterienverschlüsse. *Med Klin* 1972; 67(46): 1514-9.

Bruins Slot H, Strijbosch L, Greep JM. Intra-observer variability in single plane aortography. *Surgery* 1981; 90: 497-503.

Bruins Slot H. Doppler studies in the femoropopliteal pathway. Proefschrift, 1981, Maastricht.

Brujinckx CMA. Pre- en postoperatieve evaluatie van claudicatio intermittens met behulp van een Doppler-flowmeter. Proefschrift, Nijmegen, 1976.

Burkhalter A, Widmer LK, Glaus L. Chronische Gliedmassenarterienverschluss und Langzeitantikoagulation. *VASA* 1974; 3(1): 185-9.

Carter SA. Clinical measurement of systolic pressure in limbs with arterial occlusive disease. *JAMA* 1969; 207: 1869-1974.

Carter SA. Response of ankle systolic pressure to leg exercise in mild or questionable arterial disease. *N Engl J Med* 1972; 287: 578-582.

Chamberlain J, Housley E, Macpherson AIS. The relationship between ultrasound assessment and angiography in occlusive arterial disease of the lower limb. *Br J Surg* 1975; 62: 64-67.

Clifford PC, Davies PW, Hayne JA, Baird RN. Intermittent claudication: Is a supervised exercise class worth while? *Br Med J* 1980; 280: 1503- 5.

Clyne CAC, Tripolitis A, Jamieson CW. The reproducibility of the treadmill walking test for claudication. *Surg Gyn Obstet* 1979; 149: 727.

Clyne CAC, Arch PJ, Carpenter D, Webster JHN, Chant ADB. Smoking, ignorance and peripheral vascular disease. *Arch Surg* 1982; 117: 1062- 5.

Cook DG, Pocock SJ, Shaper AC, Kussick SJ. Giving up smoking and the risk of heart attacks. *Lancet* 1986; 8520 II: 1376-9.

Couch NP. On the arterial consequences of smoking. *J Vasc Surg* 1986; 3(5), 807-12.

Cristol R. Evaluation critique du traitement médical des artériopathies athéromateuses chroniques des membres par agents vaso- actifs et par antivitamines K. *Chirurgie* 1977; 103: 595-604.

Crummy AB, Rankin RS, Turnispeed WD, Berkoff HA. Biplane arteriography in ischemia of the lower extremity. *Radiology* 1978; 126: 111-115.

Detre KM, Wright DHE, Murphy ML, Takaro T. Observer agreement in evaluating coronary angiogram. *Circulation* 1975; 52: 979-986.

Dijk CA, Dominicus WB, Jonge H de, Roos J. The intensity of anticoagulant therapy in relation to death in coronary patients. *Acta med scand* 1971; 189: 269-273.

Egghart F. Beitrag zur Prophylaxe und Therapie arteriosclerotischer peripherer Durchblutungsstörungen mittels Antikoagulantien. *Wien Klin Wochenschr* 1973; 16: 259-60.

Eide M, Koch G. Erfahrungen mit der Antikoagulantientherapie rekonstruktiven Gefäßchirurgie bei chronischen Verschlüssen. *Wien Klin Wochenschr* 1972; 84: 295-7.

Fekkes N, Jonge H de, Veltkamp JJ, Bieger R, Loeliger EA. Comparative study of the clinical effect of acenocoumarol (Sintrom r) and phenprocoumon (Marcoumar r) in myocardial infarction and angina pectoris. *Acta med scand* 1971; 190: 535-540.

Galbraith JE, Murphy ML, de Souza N. Coronary angiogram interpretation. Interobserver variability. *JAMA* 1978; 240: 2053-2056.

Genton E, Glagett GP, Salzman EW. Antithrombotic therapy in peripheral vascular disease. *Chest* 1986; 89(2): 75S-81S.

Greenhalgh RM, Laing SP, Cole PV, Taylor GW. Smoking and arterial reconstruction. *Br J Surg* 1981; 68: 605-607.

Hamming JJ. Anticoagulantia bij perifere arteriële vaatandoeningen. *NTVG* 1966; 40: 1771-2.

Hamming JJ, Heusen A, Loeligen EA. The value of long-term coumarin treatment in peripheral sclerosis (clinical trial). *Thrombos Diathes Haemorrh* 1965; 21: 405.

Heine H, Schmidt H, Mach H, Jaruszewski H. Antikoagulantientherapie und Prophylaxe bei arteriellen Gefässerkrankungen. *Dtsch Gesundheitsw* 1971; 26: 861-8.

Hess H, Mietaschik A, Deichsel G. Drug induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease. *The Lancet* 1985; 23: 415-9.

Hillestad LK. The peripheral blood flow in intermittent claudication. IV The significance of the claudication distance. *Acta Med Scand* 1963; 173: 467.

Hirsh J, Fuster V, Salzman E. Dose antiplatelet agents; the relationship among side effects, and antithrombotic effectiveness. *Chest* 1986; 89(2): 4S-9S.

Hirsh J, Deykin D, Poller L. "Therapeutic range" for oral anticoagulant therapy. *Chest* 1986; 89: 11S-15S.

Hughson WG, Mann JJ, Larrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *Br Med J* 1978; 1: 1379-81.

Hughson WG, Mann JJ, Tibbs DJ, Woods HF, Walton I. Intermittent claudication: factors determining outcome. *Br Med J* 1978; 1: 1377-9.

Hylkema BS. Tussen polspalpatie en aortografie. Diagnostische betekenis van enkele onbloedige meetmethoden bij ontoereikende bloedvoorziening van de benen. Proefschrift, Groningen 1975.

Imperato AM, Kim GE, Davidson T, Crowley JG. Intermittent claudication: Its natural course. *Surgery* 1975; 78: 795-799.

Jelnes R, Gaardsting O, Jensen KH, e.a. Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *Br Med J* 1986; xx: 638-41.

Johnson WC. Doppler ankle pressure and reactive hyperemia in the diagnosis of arterial insufficiency. *J Surg Res* 1975; 18: 177-180.

Johnston KW, Hosang MY, Andrews DF. Reproducibility of noninvasive vascular laboratory measurements of the peripheral circulation. *J Vasc Surg* 1987; 6(2): 147-151.

Joly F, Valty J, Emar V. Traitement anticoagulant au long cours chez les sujets âgés de plus de 75 ans. *Arch Mal Coeur* 1977; 5: 521-9.

Jouve A, Pierron J, Avril P, Nakache A. Les artériopathies des membres inférieurs. Traitement par les anticoagulants. Valeur de leur utilisation au long cours. *Nouv Med* 1972; I 34: 2250-2.

Juergens JL, Barker NW, Nelson W, Hines EA. Arteriosclerosis Obliterans: Review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation* 1960; XXI: 188-195.

Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile; the Framingham study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46-51.

Kannel WB, Shurtleff D. Cigarettes and development of intermittent claudication. *Geriatrics* 1973; 28: 61-8.

Kitslaar PJEHM. Doppler ultrasound tests in the diagnosis of chronic aortoiliac obstruction. Proefschrift, Maastricht, 1982.

Köhler R. Die bedeutung verschiedener projektionen für die beurteilung von arteriosklerotischen Veränderungen der Bauchorta und der Iliakalarterien. *Fortschr Röntgenstr* 1973; 118: 658-662.

Kretschmer G, Wenzl E, Wagner P, e.a. Influence of anticoagulant treatment in preventing graft occlusion following saphenous bypass for femoropopliteal occlusive disease. *Br J Surg* 1986; 73: 689-92.

Kretschmer G, Wenzl E, Piza F, Polterauer P, Ehringer H, Minar E, Schemper M. The influence of anticoagulant treatment on the probability of function in femoropopliteal vein bypass surgery: Analysis of a clinical series (1970 to 1985) and interim evaluation of a controlled clinical trial. *Surgery* 1987; 102(3): 453-9.

Kriessmann A, Neiss A, Reipert C, Rädler M, Rupp N. Parameter analyse bei Ultraschall-Doppler-Drückmessung vor und nach ischämie- provokation. *Ultraschall-Doppler-Diagnostik in der Angiologie*. Ed. Kriessmann A, Bollinger A. Thieme Verlag, Stuttgart 1979.

Larsen OA, Lassen NA. Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. *The Lancet* 1966; 1093-5.

Levine MN, Raskob G, Hirsh J. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. *Chest* 1986; 89(2): 16S-25S.

Linke H. Probleme der Antikoagulantienanwendung bei obliterierenden Arteriopathien mit hochgradiger Gliedmassenischämie. *Zschr Inn Med* 1970; 15: 688-93.

Loeliger EA, Hensen A, Kroes F, e.a. A double blind trial of long- term anticoagulant treatment after myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1967; 182: 549.

Loeliger EA. The optimal therapeutic range in oral anticoagulants. History and proposal. *Thrombos. Haemostas.* 1979; 42: 1141-52.

Loeliger EA, Van den Besselaar AHMP, Broekmans AW. Intensity of oral anticoagulation in patients monitored with various thromboplastins. *New. Engl. J. Med.* 1983; 308, 1228-1229.

Loeliger EA. Laboratory control, optimal therapeutic ranges and therapeutic quality control in oral anticoagulation. *Acta haemat* 1985; 74: 125-131.

Loeliger EA, Van den Besselaar AHMP, Lewis SM. Reliability and clinical impact of the normalisation of the prothrombin times in oral anticoagulant control. *Thrombos. Haemostas* 1953; 148-154. (1985).

Lusby RJ, Bauminger B, Woodcock JP, Skidmore R, Baird N. Cigarette smoking: Acute main and small vessel hemodynamic responses in patients with arterial disease. *Am J Surg* 1981; 142: 169-72.

Mansjoer H, Schmidtke I, Zeitler E. Angiographische Sicherheit bei der Beurteilung vom Beckenarterienstenosen. Aspekte der Extremitätenangiographie Fehldiagnosen und Fehlinterpretationen. Ed. Leitler E. Huber, Bern 1976; 157-162.

Mathiesen FR, Larsen EE, Wulff M. Some factors influencing the spontaneous course of arterial vascular insufficiency. *Acta Chir Scand* 1970; 136: 303-8.

McAllister FF. The fate of patients with intermittent claudication managed nonoperatively. *Am J Surg* 1976; 132: 593-595.

Meade TW, Wilkes HC, Stirling Y, Brennan PH, Kelleher C, Browne W. Randomized controlled trial of low dose warfarin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at high risk: design and pilot study. *Eur Heart J* 1988; 9: 836-843.

Messerli F, Cottier P. Die Bedeutung der Qualität der Antikoagulantienbehandlung bei frischem Myokardinfarkt. *Schweiz Med Wschr* 1970; 100: 2064-9.

Meuwissen OJAT, Vervoorn AC, Cohen O, Jordan FLJ, Helemans FA. Double blind trial of long-term anticoagulant treatment after myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1969; 186: 361-8.

Milanés-Lopez B, Carrillo P, Toledo F, McCook G. Long-term anticoagulant therapy in the treatment of intermittent claudication. *Angiology* 1957; 8: 534-6.

Moore WS, Hall AD. Unrecognized aortoiliac stenosis. A physiologic approach to the diagnosis. *Arch Surg* 1971; 103: 633-638.

Müller-Wiefel H, Jipp P, Borm D, Bruhn HD, Schellmann J, Sedlmeier I. Wert der Langzeitantikoagulation nach rekonstruktiven Gefässoperationen im Becken-Beinarterienbereich. *Verh Gesch Inn Med* 1972; 78: 636-8.

Myers KA, King RB, Scott DF, Johnson N, Moris PJ. The effect of smoking on the late patency of arterial reconstructions in the legs. *Br J Surg*; 65: 267-71.

Osmundson PJ, O'Fallon WM, Clements IANP, e.a. Reproducibility of noninvasive tests of peripheral occlusive arterial disease. *J Vasc Surg* 1985; 2(5): 678-83.

Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. A critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 1982; 91 (6): 686-92.

Pierron J, Avril P, Nakache A, Fondonai J, Jouve A. Le traitement anticoagulant au long cours dans les artériopathies chroniques des membres. *Arch Mal Cœur* 1973; 3: 359-65.

Quick CRG, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg* 1982; 69: 24-6.

Rau C. Die Arteriosklerose als chirurgische Aufgabe. Vorsorge und Nachsorge. *Langenbecks Arch Chir* 1975; 339: 175-184.

Richards RL, Begg TB. Long-term anticoagulant therapy on atherosclerotic peripheral arterial disease. *Vasc Dis* 1967; 4: 27-35.

Roos J, Joost HE van. The cause of bleeding during anticoagulant treatment. *Act Med Scand* 1965; 178(2): 129-131.

Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *New Eng J Med* 1986; 314(8): 488-500.

Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1986; 89(12): 2S-3S.

Schmidt HH, Heine H, Zimmerman B, Hackenberger F. Ergebnisse einer Antikoagulantien-Langzeittherapie bei Patienten mit Arteriosklerosis obliterans im Vergleich zu einem Herzinfarkt Kollektiv. *Ber Ges Inn Med* 1970; 26(20): 275-7.

Schmidt KH, Schmidt H, Heine H, Porstmann W, Driese H. Angiographische Nachuntersuchungsergebnisse bei Arteriosklerosis obliterans mit und ohne Antikoagulantien-Langzeittherapie. *Dtsch Gesundheitsw* 1971; 26(8): 346-9.

Schmidt PKH, Schmidt KH, Heine H, Porstmann W. Angiographische Vergleichungsuntersuchungen organischer arterieller Durchblutungsstörungen mit und ohne Antikoagulantien. *Z Gesamte Inn Med* 1971; 26(20): 280-1.

Schneider E, Brunner U, Bollinger A. Medikamentöse rezidivprophylaxe nach femoro-poplitealer arterienrekonstruktion. *Angio* 1979; 2(1): 73-7.

Schneider K, Senning A. Komplikationen nach operativen Eingriffen wegen chronischen Durchblutungsstörungen im Aorto-Iliacalbereich. *Langenbecks Arch Chir* 1970; 328: 50-63.

Selvaag O. Long term anticoagulant treatment in atherosclerosis obliterans of the lower extremities. *Journal of the Oslo City Hospital* 1962; 12: 89-107.

Sehti CK, Scott SM, Takaro T. Multiplane angiography for more precise evaluation of aortoiliac disease. *Surgery* 1975; 78: 154-159.

Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1980; II, 989-994.

Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. Risks of long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1982; I, 64-68.

Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *New Eng J Med* 1990; 323(3): 147-152.

Strandness DE Jr, McCutcheon EP, Rushmer RF. Application of a transcutaneous Doppler flowmeter in evaluation of occlusive arterial disease. *SGO* 1966; 122: 1039.

Strandness DE Jr, Schultz RD, Sumner DS, Rushner RF. Ultrasonic flow detection. A useful technic in the evaluation of peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1967; 113: 311.

Sumner DS, Strandness DE. The relationship between calf blood flow and ankle blood pressure in patients with intermittent claudication. *Surgery* 1969; 65: 763-771.

Thulesius O. Simultane Doppler Sonographie von Arm und Beingefässen bei arteriellen Okklusionen. In: *Ultraschall-Doppler-Diagnostik in der Angiologie*, eds Kriessmann A, Bollinger A. Stuttgart: Thieme Verlag 1979; 48-50.

Tillgren C, Stenson S, Lund F. Obliterative arterial disease of the lower limbs studied by means of repeated femoral arteriography. An attempt to evaluate the effect of long-term anticoagulant therapy. *Acta Radiologica* 1963; 1: 1161-78.

Tillgren C. Obliterative arterial disease of the lower limbs. IV evaluation of long-term anticoagulant therapy. *Acta Med Scand* 1965; 178 (2) : 203-19.

Verhagen P.F. Post-ischemic reactive hyperaemia in the diagnosis of peripheral arterial obstructive disease. Proefschrift Nijmegen, 1985.

Verstraete M. Traitement par les anticoagulants au long cours dans les artériopathies chroniques des membres inférieurs. *Sem. Hop. Paris Thérapeutique* 1976; 52 (4) : 221-6.

Vroonhoven ThJMV van, Bruins Slot H. A critical review of the literature on long-term treatment of peripheral arteriosclerosis with oral anticoagulants. *Arch. Neerlandicum* 1976; XXVIII (IV) : 243-9.

Waibel P. Antikoagulation in der Gefasschirurgie. *Vasa* 1976; 5 (2) : 107-10.

Waibel P, Geering P. Spätresultate der antikoagulation bei rekonstruktionen wegen verschlusskrankheit der untere extremitäten. *VASA* 1981; 10(4): 308-9.

Walters KJ, Chamberlain J, McNeill IF. The significance of Aortoiliac atherosclerosis as assessed by doppler ultrasound. *Am J Surg* 1977; 134: 388-391.

Wintzen AR, Tijssen JGP, Vries WA de, Loeliger EA, Roos J. Risks of long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1982; January 9: 64-8.

Wintzen AR. Intracranial heamorrhage and oral anticoagulant therapy. Proefschrift september 1982, Leiden.

Wintzen AR, Jonge H de, Loeliger EA, Bots GTAM. The risk of intracerebral hemorrhage during oral anticoagulant treatment: A population study. *Ann Neurol* 1984; 16: 553-8.

Wintzen AR, Klasen L, Bussemaker W, Broekmans AW, Loeliger EA. Een retrospectief onderzoek naar oorzaak, behandeling en beloop van hersenbloedingen tijdens orale antistollingsbehandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132(17): 2151-4.

Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg* 1969; 56: 676-679.

Yao ST. Haemodynamic studies in peripheral arterial disease. *Br J Surg* 1970; 57: 761-766.

Yao ST, Needham TN, Gourmoos C, Irvine WT. A comparative study of strain-gauge plethysmography and Doppler ultrasound in the assessment of occlusive arterial disease of the lower extremities. *Surgery* 1972; 71: 4-9.

Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976; 53: 627-632.

Appendix I

Registratieformulieren uitgangscntrole.

Anamnese.

Trialnummer:				maand. jaar. volgnummer.
Leeftijd:				jaar.
Geslacht:		man.		vrouw.
Fontaine stadium:	1	2	3	4
Duur klachten:				maanden.
Progressie klachten:	onbekend		ja	nee
Klachten been:	rechts		links	beide
Subjectieve loopafstand:				meter.
Gebruik vaatverwijders:	onbekend		ja	nee
Gebruik antihypertensiva:	onbekend		ja	nee
Diëet bij diab. mellitus:	onbekend		ja	nee
Orale antidiabetica:	onbekend		ja	nee
Gebruik insuline:	onbekend		ja	nee
Pijp roken:	onbekend		ja	nee
Aantal:				
Sigaren roken:	onbekend		ja	nee
Aantal:				
Sigaretten roken:	onbekend		ja	nee
Aantal:				
Diabetes mellitus:	onbekend		ja	nee
CARA:	onbekend		ja	nee
Myocardinfarct:	onbekend		ja	nee
Angina pectoris:	onbekend		ja	nee
Ritmestoornissen:	onbekend		ja	nee
C.V.A.:	onbekend		ja	nee
T.I.A.:	onbekend		ja	nee
Nierfunctiestoornissen:	onbekend		ja	nee
Ulcuslijden:	onbekend		ja	nee
Potentiestoornissen:	onbekend		ja	nee

Lichamelijk onderzoek.

Lengte:			cm.
Gewicht:			kg.
Systolische tensie:			mm Hg.
Diastolische tensie:			mm Hg.
Trofische stoornissen:	onbekend	ja	nee

Laboratorium onderzoek.

Hemoglobinegehalte:	onbekend	Normaal	Verhoogd
Thrombocytenaantal:	onbekend	Normaal	Verhoogd
Nierfunctie:	onbekend	Normaal	Afwijkend
Vetmetabolisme:	onbekend	Normaal	Afwijkend

Electrocardiogram.

Verricht:	onbekend	Normaal	Afwijkend
Ritmestoornissen:	onbekend	ja	nee
Tekenen ischaemie:	onbekend	ja	nee
Tekenen oud infarct:	onbekend	ja	nee

Aortografie.

Angiografie verricht:	onbekend		ja			nee	
	0	1	2	3	4	5	6
Aorta:	0	1	2	3	4	5	6
Art. iliaca communis rechts:	0	1	2	3	4	5	6
Art. iliaca interna rechts:	0	1	2	3	4	5	6
Art. iliaca externa rechts:	0	1	2	3	4	5	6
Art. femoralis communis rechts:	0	1	2	3	4	5	6
Art. femoralis superficialis rechts:	0	1	2	3	4	5	6
Art. femoralis profunda rechts:	0	1	2	3	4	5	6
Profunda afgang rechts:	0	1	2	3	4	5	6
Art. politea rechts:	0	1	2	3	4	5	6
Art. tibialis anterior rechts:	0	1	2	3	4	5	6
Art. tibialis posterior rechts:	0	1	2	3	4	5	6
Art. iliaca communis links:	0	1	2	3	4	5	6
Art. iliaca interna links:	0	1	2	3	4	5	6
Art. iliaca externa links:	0	1	2	3	4	5	6
Art. femoralis communis links:	0	1	2	3	4	5	6
Art. femoralis superficialis links:	0	1	2	3	4	5	6
Art. femoralis profunda links:	0	1	2	3	4	5	6
Profunda afgang links:	0	1	2	3	4	5	6
Art. politea links:	0	1	2	3	4	5	6
Art. tibialis anterior links:	0	1	2	3	4	5	6
Art. tibialis posterior links:	0	1	2	3	4	5	6

Legende score beoordeling angiografie:

- 0 : Onbekend of geen angiografie
- 1 : Geen afwijkingen
- 2 : Wandstandige afwijkingen
- 3 : Een matig ernstige stenose (<50%)
- 4 : Een ernstige stenose (>50%, <100%)
- 5 : Een totale afsluiting
- 6 : Niet te beoordelen

Behandeling.

Conservatief:	onbekend		ja	nee
Lumbale sympatectomie:	onbekend		ja	nee
Kant lumb. sympatectomie:	rechts	links	beide	geen
Bifurcatieprothese:	onbekend		ja	nee
Proximale anastomose:	onbekend	end to end	end to side	n.v.t.
Distale anastomose:		onbekend		
		bi-iliacaal		
		bi-femoraal		
		R-iliacaal, L-femoraal		
		L-iliacaal, R-femoraal		
		geen bifurcatieprothese		
Desobstructie:		onbekend		
		aorto-bi-iliacaal		
		R-iliacaal		
		L-iliacaal		
		geen desobstructie		

Pulsaties praeoperatief.

Art. carotis rechts:	onbekend	ja	nee	geen operatie
Art. femoralis rechts:	onbekend	ja	nee	geen operatie
Art. poplitea rechts:	onbekend	ja	nee	geen operatie
Art. dorsalis pedis rechts:	onbekend	ja	nee	geen operatie
Art. dorsalis posterior rechts:	onbekend	ja	nee	geen operatie
Art. carotis links:	onbekend	ja	nee	geen operatie
Art. femoralis links:	onbekend	ja	nee	geen operatie
Art. poplitea links:	onbekend	ja	nee	geen operatie
Art. dorsalis pedis links:	onbekend	ja	nee	geen operatie
Art. dorsalis posterior links:	onbekend	ja	nee	geen operatie

Pulsaties postoperatief.

Art. carotis rechts:	onbekend	ja	nee
Art. femoralis rechts:	onbekend	ja	nee
Art. poplitea rechts:	onbekend	ja	nee
Art. dorsalis pedis rechts:	onbekend	ja	nee
Art. dorsalis posterior rechts:	onbekend	ja	nee
Art. carotis links:	onbekend	ja	nee
Art. femoralis links:	onbekend	ja	nee
Art. poplitea links:	onbekend	ja	nee
Art. dorsalis pedis links:	onbekend	ja	nee
Art. dorsalis posterior links:	onbekend	ja	nee

Doppler praeoperatief.

Afgelegde afstand:	meter.	geen operatie.
Enkelarmindex in rust rechts:	%.	geen operatie.
Enkelarmindex na inspanning rechts:	%.	geen operatie.
Hersteltijd na inspanning rechts:	minuten.	geen operatie.

Enkelarmindex in rust links:	%.	geen operatie.
Enkelarmindex na inspanning links:	%.	geen operatie.
Hersteltijd na inspanning links:	minuten.	geen operatie.

Pijnklachten benen:	onbekend	ja	nee	geen operatie	
Localisatie pijnklachten:	rechts	links	beide	geen	geen operatie

Doppler postoperatief.

Afgelegde afstand:	meter.
Enkelarmindex in rust rechts:	%.
Enkelarmindex na inspanning rechts:	%.
Hersteltijd na inspanning rechts:	minuten.

Enkelarmindex in rust links:	%.
Enkelarmindex na inspanning links:	%.
Hersteltijd na inspanning links:	minuten.

Pijnklachten benen:	onbekend	ja	nee	
Localisatie pijnklachten:	rechts	links	beide	geen

Geschatte postoperatieve loopafstand	meter.
	onbeperkt
	niet vermeld
	geen controle
	geen operatie

Fontaine stadium postop.:	1	2	3	4	geen operatie
---------------------------	---	---	---	---	---------------

Registratieformulieren halfjaarlijkse controle.

Anamnese.

Claudicatie klachten:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Klachten:	gelijk	beter	slechter	geen controle	uit trial
Localisatie pijnklachten:	rechts	links	beide	geen controle	uit trial
Geschatte loopafstand:	meter	onbeperkt	niet vermeld	geen controle	uit trial
Fontaine stadium:	1	2	3	4	geen controle
Roken:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Complicaties behandeling:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Diabetes mellitus:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
CARA:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Myocardinfarct:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Angina pectoris:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Ritmestoornissen:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
C.V.A.:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
T.I.A.:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Nierfunctiestoornissen:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Ulcuslijden:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Potentiële stoornissen:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial

Lichamelijk onderzoek.

Gewicht:		kg.		geen controle	uit trial
Systolische tensie:		mmHg.		geen controle	uit trial
Diastolische tensie:		mmHg.		geen controle	uit trial
Trofische stoornissen:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial

Uit trial door:

Complicaties:	ja	nee
Andere oorzaken:	ja	nee

Pulsaties:

Art. carotis rechts:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Art. femoralis rechts:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Art. poplitea rechts:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Art. dorsalis pedis rechts:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Art. dorsalis posterior rechts:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Art. carotis links:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Art. femoralis links:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Art. poplitea links:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Art. dorsalis pedis links:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Art. dorsalis posterior links:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial

Doppler.

Afgelegde afstand:		meter.		geen controle	uit trial
Enkelarmindex in rust rechts:		%.		geen controle	uit trial
Enkelarmindex na inspanning rechts:		%.		geen controle	uit trial
Hersteltijd na inspanning rechts:		minuten.		geen controle	uit trial
Enkelarmindex in rust links:		%.		geen controle	uit trial
Enkelarmindex na inspanning links:		%.		geen controle	uit trial
Hersteltijd na inspanning links:		minuten.		geen controle	uit trial
Pijnklachten benen:	onbekend	ja	nee	geen controle	uit trial
Localisatie pijnklachten:	rechts links beide	geen	geen	geen controle	uit trial

Beoordeling doppleronderzoek.

Rechts t.o.v. 1 ^e onderzoek:	gelijk	beter	slechter	geen controle	uit trial
Links t.o.v. 1 ^e onderzoek:	gelijk	beter	slechter	geen controle	uit trial
Rechts t.o.v. vorige onderzoek:	gelijk	beter	slechter	geen controle	uit trial
Links t.o.v. vorige onderzoek:	gelijk	beter	slechter	geen controle	uit trial

ADDENDUM A4.1

Tabellen resultaten Studie I.

Tabel A4.1.1. *Het voorkomen van pulsaties bij het preoperatief verrichte lichamelijk onderzoek in de groep patiënten, die voor opname in de studie geopereerd worden. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

Pulsaties preoperatief		Anticoagulantia				Geen anticoagulantia			
		Aanwezig		Afwezig		Aanwezig		Afwezig	
		n	%	n	%	n	%	n	%
A. carotis	rechts	57	46,0	2	1,6	65	52,4	-	-
A. femoralis	rechts	46	37,1	13	10,5	50	40,3	15	12,1
A. poplitea	rechts	27	21,8	32	25,8	23	18,5	42	33,9
A. tibialis posterior	rechts	27	21,8	32	25,8	25	20,2	40	32,3
A. tibialis anterior	rechts	23	18,5	36	29,0	23	18,5	42	33,9
A. carotis	links	59	100,0	-	-	65	100,0	-	-
A. femoralis	links	39	31,5	20	16,1	41	33,1	24	19,4
A. poplitea	links	14	11,3	45	36,3	18	14,5	47	37,9
A. tibialis posterior	links	18	14,4	42	33,6	18	14,4	47	37,6
A. tibialis anterior	links	10	8,1	49	39,5	19	15,3	46	37,1

Tabel A4.1.2. *Atherosclerotische laesies in de arteria iliaca communis bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

A. iliaca communis	Klasse	Rechts				Links			
		Anticoagulantia		Geen anticoagulantia		Anticoagulantia		Geen anticoagulantia	
		Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen
		n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	15	8,3	13	7,2	12	6,7	15	8,3
Wandstandige afwijkingen	2	29	16,1	33	18,3	25	13,9	37	20,6
Matig ernstige stenose	3	22	12,2	23	12,8	15	8,3	12	6,7
Ernstige stenose	4	13	7,2	14	7,8	19	10,6	10	5,6
Occlusie	5	8	4,4	10	5,6	16	8,9	19	10,6
Onbekend	0,6	21		46		21		46	

Tabel A4.1.3. Atherosclerotische laesies in de arteria iliaca interna bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

A. iliaca interna	Klasse	Rechts				Links			
		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia	
		Wel		Geen		Wel		Geen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Geen afwijkingen	1	25	14,0	26	14,6	25	14,1	27	15,3
Wandstandige afwijkingen	2	42	23,6	40	22,5	33	18,6	39	22,0
Matig ernstige stenose	3	10	5,6	17	9,6	9	5,1	14	7,9
Ernstige stenose	4	2	1,1	5	2,8	6	3,4	4	2,3
Occlusie	5	7	3,9	4	2,2	12	6,8	8	4,5
Onbekend	0,6	22		47		23		47	

Tabel A4.1.4. Atherosclerotische laesies in de arteria iliaca externa bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

A. iliaca externa	Klasse	Rechts				Links			
		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia	
		Wel		Geen		Wel		Geen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Geen afwijkingen	1	38	21,2	46	25,7	43	24,0	41	22,9
Wandstandige afwijkingen	2	28	15,6	24	13,4	17	9,5	26	14,5
Matig ernstige stenose	3	13	7,3	13	7,3	12	6,7	14	7,8
Ernstige stenose	4	2	1,1	4	2,2	4	2,2	4	2,2
Occlusie	5	5	2,8	6	3,4	10	5,6	8	4,5
Onbekend	0,6	22		46		22		46	

Tabel A4.1.5. *Atherosclerotische laesies in de arteria femoralis communis bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

A. femoralis communis	Klasse	Rechts				Links			
		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia	
		Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	38	21,2	40	22,3	38	21,2	38	21,2
Wandstandige afwijkingen	2	33	18,4	36	20,1	35	19,6	42	23,5
Matig ernstige stenose	3	10	5,6	14	7,8	8	4,5	9	5,0
Ernstige stenose	4	-	-	3	1,7	2	1,1	2	1,1
Occlusie	5	5	2,8	-	-	3	1,7	2	1,1
Onbekend	0,6	22		46		22		46	

Tabel A4.1.6. *Atherosclerotische laesies in de arteria femoralis superficialis bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

A. femoralis superficialis	Klasse	Rechts				Links			
		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia	
		Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	24	13,5	23	12,9	22	12,4	26	14,6
Wandstandige afwijkingen	2	16	9,0	23	12,9	17	9,6	20	11,2
Matig ernstige stenose	3	17	9,6	17	9,6	12	6,7	13	7,3
Ernstige stenose	4	7	3,9	8	4,5	11	6,2	8	4,5
Occlusie	5	22	12,4	21	11,8	24	13,5	25	14,0
Onbekend	0,6	22		47		22		47	

Tabel A4.1.7. Atherosclerotische laesies in de arteria femoralis profunda bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

A. femoralis profunda	Klasse	Rechts				Links			
		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia	
		Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	65	36,3	74	41,3	63	35,4	70	39,3
Wandstandige afwijkingen	2	14	7,8	14	7,8	16	9,0	20	11,2
Matig ernstige stenose	3	3	1,7	3	1,7	3	1,7	1	0,6
Ernstige stenose	4	1	0,6	-	-	1	0,6	-	-
Occlusie	5	3	1,7	2	1,1	2	1,1	2	1,1
Onbekend	0,6	22		46		23		46	

Tabel A4.1.8. Atherosclerotische laesies in de afgang van de arteria femoralis profunda bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Origo femoralis profunda	Klasse	Rechts				Links			
		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia	
		Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	50	28,6	64	36,6	53	30,5	64	36,8
Wandstandige afwijkingen	2	18	10,3	22	12,6	17	9,8	19	10,9
Matig ernstige stenose	3	11	6,3	3	1,7	8	4,6	6	3,4
Ernstige stenose	4	1	0,6	1	0,6	2	1,1	-	-
Occlusie	5	3	1,7	2	1,1	2	1,1	3	1,7
Onbekend	0,6	25		47		26		47	

Tabel A4.1.9. *Atherosclerotische laesies in de arteria poplitea bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

A. poplitea	Klasse	Rechts				Links					
		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia			
		Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Geen afwijkingen	1	41	23,7	38	22,0	36	20,7	44	25,3		
Wandstandige afwijkingen	2	32	18,5	41	23,7	30	17,2	35	20,1		
Matig ernstige stenose	3	7	4,0	6	3,5	11	6,3	6	3,4		
Ernstige stenose	4	-	-	2	1,2	1	0,6	3	1,7		
Occlusie	5	4	2,3	2	1,2	5	2,9	3	1,7		
Onbekend	0,6	24		50		25		48			

Tabel A4.1.10. *Atherosclerotische laesies in de arteria tibialis posterior bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

A. tibialis posterior	Klasse	Rechts				Links					
		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia			
		Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Geen afwijkingen	1	64	39,3	63	38,7	63	39,4	56	35,0		
Wandstandige afwijkingen	2	9	5,5	8	4,9	7	4,4	13	8,1		
Matig ernstige stenose	3	1	0,6	3	1,8	2	1,3	2	1,3		
Ernstige stenose	4	3	1,8	1	0,6	1	0,6	1	0,6		
Occlusie	5	4	2,5	7	4,3	3	1,9	12	7,5		
Onbekend	0,6	27		57		32		55			

Tabel A4.1.11. Atherosclerotische laesies in de arteria tibialis anterior bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

A. tibialis anterior	Klasse	Rechts				Links			
		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia	
		Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	60	37,3	63	39,1	59	37,6	57	36,3
Wandstandige afwijkingen	2	9	5,6	6	3,7	7	4,5	11	7,0
Matig ernstige stenose	3	1	0,6	2	1,2	-	-	1	0,6
Ernstige stenose	4	-	-	2	1,2	2	1,3	2	1,3
Occlusie	5	10	6,2	8	5,0	8	5,1	10	6,4
Onbekend	0,6	28		58		32		58	

Tabel A4.1.12. Frequentietabel van de gesommeerde score van atherosclerotische laesies in de aorta, de arteria iliaca communis en arteria iliaca externa. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Centrale afwijkingen Gesommeerde score	Rechts				Links			
	Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia	
	Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen
n	%	n	%	n	%	n	%	
3	6	3,4	6	3,4	4	2,2	5	2,8
4	3	1,7	6	3,4	3	1,7	9	5,0
5	10	5,6	9	5,0	11	6,1	9	5,0
6	19	10,6	19	10,6	15	8,4	11	6,1
7	14	7,8	20	11,2	9	5,0	21	11,7
8	15	8,4	15	8,4	16	8,9	17	9,5
9	12	6,7	8	4,5	16	8,9	7	3,9
10	4	2,2	2	1,1	5	2,8	5	2,8
11	2	1,1	5	2,8	1	0,6	3	1,7
12	-	-	1	0,6	3	1,7	3	1,7
13	1	0,6	1	0,6	3	1,7	3	1,7
14	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	1	0,6	-	-	-	-

Tabel A4.1.13. Frequentietabel van de gesommeerde score van atherosclerotische laesies in de arteria femoralis communis, de arteria femoralis superficialis, de arteria femoralis profunda en de afgang van de profunda femoris. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Afwijkingen bovenbeen Gesommeerde score	Rechts				Links			
	Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia	
	Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen	Wel	Geen
	n	%	n	%	n	%	n	%
4	16	9,2	14	8,0	14	8,1	18	10,4
5	11	6,3	17	9,8	13	7,5	12	6,9
6	8	4,6	13	7,5	9	5,2	6	3,5
7	10	5,7	5	2,9	6	3,5	13	7,5
8	6	3,4	14	8,0	12	6,9	15	8,7
9	9	5,2	9	5,2	5	2,9	9	5,2
10	6	3,4	8	4,6	11	6,4	7	4,0
11	7	4,0	6	3,4	1	0,6	7	4,0
12	2	1,1	2	1,1	5	2,9	1	0,6
13	3	1,7	1	0,6	2	1,2	-	-
14	2	1,1	-	-	1	0,6	-	-
15	2	1,1	-	-	-	-	-	-
16	1	0,6	1	0,6	-	-	-	-
17	-	-	-	-	3	1,7	1	0,6
18	-	-	1	0,6	-	-	1	0,6
20	-	-	-	-	-	-	1	0,6

Tabel A4.1.14. Frequentietabel van de gesommeerde score van atherosclerotische laesies in de arteria poplitea, de arteria tibialis posterior en de arteria tibialis anterior (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Afwijkingen onderbeen Gesommeerde score	Rechts				Links			
	Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia	
	Wel n	Geen %	Wel n	Geen %	Wel n	Geen %	Wel n	Geen %
3	36	22,8	26	16,5	28	18,1	31	20,0
4	18	11,4	24	15,2	19	12,3	18	11,6
5	7	4,4	7	4,4	7	4,5	2	1,3
6	2	1,3	4	2,5	3	1,9	3	1,6
7	5	3,2	3	1,9	8	5,2	4	2,6
8	4	2,5	3	1,9	5	3,2	11	7,1
9	2	1,3	6	3,8	2	1,3	3	1,9
10	2	1,3	1	0,6	2	1,3	-	-
11	1	0,6	2	1,3	1	0,6	3	1,9
12	1	0,6	2	1,3	1	0,6	1	0,6
13	-	-	-	-	-	-	3	1,9
14	-	-	-	-	-	-	-	-
15	2	1,3	-	-	-	-	-	-

Tabel A4.1.15. Frequentietabel van de gesommeerde score van atherosclerotische laesies in alle vaattrajecten van de aorta tot en met de arteria tibiaalis anterior. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Alle afwijkingen Gesommeerde score	Rechts				Links			
	Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia		Anticoagulantia	
	Wel n	Geen %	Wel n	Geen %	Wel n	Geen %	Wel n	Geen %
10	2	1,3	1	0,6	1	0,7	-	-
11	1	0,6	1	0,6	-	-	3	2,0
12	2	1,3	1	0,6	-	-	3	2,0
13	7	4,5	4	2,6	3	2,0	3	2,0
14	4	2,6	1	0,6	3	2,0	3	2,0
15	8	5,2	7	4,5	6	4,0	8	5,3
16	7	4,5	10	6,5	12	7,9	4	2,6
17	7	4,5	10	6,5	8	5,3	3	2,0
18	5	3,2	7	4,5	7	4,6	9	6,0
19	7	4,5	6	3,9	4	2,6	3	2,0
20	1	0,6	3	1,9	5	3,3	10	6,6
21	4	2,6	4	2,6	3	2,0	5	3,3
22	4	2,6	7	4,5	5	3,3	4	2,6
23	3	1,9	6	3,9	2	1,3	4	2,6
24	1	0,6	4	2,6	-	-	3	2,0
25	4	2,6	1	0,6	3	2,0	2	1,3
26	1	0,6	1	0,6	4	2,6	4	2,6
27	1	0,6	-	-	1	0,7	2	1,3
28	3	1,9	1	0,6	2	1,3	2	1,3
29	-	-	-	-	2	1,3	-	-
30	-	-	-	-	1	0,7	-	-
31	2	1,3	-	-	-	-	1	0,7
32	1	0,6	2	1,3	1	0,7	-	-
34	-	-	-	-	-	-	1	0,7
35	1	0,6	-	-	-	-	1	0,7
37	1	0,6	-	-	-	-	-	-

Tabel A4.1.16. De complicaties van de antistollingsbehandeling tijdens de follow-up. Vermeld worden in de eerste kolom de follow-up duur in jaren, in de tweede kolom de aard van de complicaties, in de derde kolom de aantallen patiënten met tussen haakjes de aantallen overleden patiënten, in de vierde kolom of er analyse naar de oorzaak van de complicatie verricht werd met vermelding van de onderzoeksmethode, in de vijfde kolom de oorzaak van de complicatie, in de zesde kolom de toegepaste behandeling en tenslotte in de zevende kolom of de behandeling met anticoagulantia gestaakt (-) of voortgezet werd (+).

Follow-up duur	Complicatie	n	Analyse	Oorzaak	Behandeling	Anticoagulantia
0,5	Subarachnoïdale bloeding	1 (1)	CT-scan + L.P.	-	-	-
	Bloedverlies per anum	3 (0)	3x	Hemorroïden Colonpoliep Geen	Conservatief Lissen poliep -	+ + +
	Subconjunctivale bloeding	1 (0)	-	-	Conservatief	+
	Epistaxis	1 (0)	-	-	-	+
	Ontregeling	1 (0)	-	-	Conservatief	+
1	Epistaxis	2 (0)	-	-	-	+
	Subconjunctivale bloeding	1 (0)	-	-	-	+
	Haematoom	2 (0)	-	Traumatisch	Drainage (1)	+
1,5	Maagbloeding	1 (0)	scopie	ulcus	Conservatief	-
2	Haematoom	1 (0)	-	-	-	+
2,5	Haematoom na herniotomie	1 (0)	-	-	Conservatief	+
	Bloeding L-hemisfeer	1 (0)	CT-scan + L.P.	-	Conservatief	+
	Haematurie	1 (0)	-	Lage TT	Aanpassen TT	+
3	Subconjunctivale bloeding	1 (0)	-	Lage TT	Aanpassen TT	+
	Haematomen	2 (0)	anaemie	Geen trauma	Conservatief	+
	Haemoptoëe	1 (0)	+	-	Conservatief	-
4	Subconjunctivale bloeding	1 (0)	-	-	Conservatief	+
	Epistaxis	3 (0)	-	-	Conservatief	+
5	Haematomen	1 (0)	-	Geen trauma	Conservatief	+
	GI-t bloeding	1 (0)	+	Onbekend	Conservatief	-

Tabel A4.1.17. Diabetes mellitus tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).

Anticoagulantia

Follow-up duur	Wel		Geen	
	n	%	n	%
0	7	6,5	11	7,9
0,5	6	5,9	14	10,6
1	5	6,0	9	8,9
1,5	6	8,8	8	11,1
2	3	5,3	7	10,3
2,5	4	8,0	6	11,1
3	3	4,8	7	11,1
4	3	5,0	7	11,9
5	3	5,2	9	15,5

Tabel A4.1.18. CARA tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).

Anticoagulantia

Follow-up duur	Wel		Geen	
	n	%	n	%
0	15	13,9	18	13,0
0,5	14	13,7	16	12,1
1	10	11,9	10	9,9
1,5	8	11,8	8	11,1
2	6	10,5	9	13,2
2,5	6	12,0	5	9,3
3	5	7,9	8	12,7
4	7	11,7	7	11,9
5	8	13,8	5	8,6

Tabel A4.1.19. Myocardinfarct tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).

Anticoagulantia

Follow-up duur	Wel		Geen	
	n	%	n	%
0	12	11,2	7	5,1
0,5	13	12,9	9	6,9
1	9	10,8	7	6,9
1,5	7	10,3	6	8,5
2	8	14,0	6	8,8
2,5	4	8,0	4	7,5
3	5	7,9	5	7,9
4	5	8,3	3	5,1
5	6	10,5	2	3,4

Tabel A4.1.20. Angina pectoris tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).

Anticoagulantia

Follow-up duur	Wel		Geen	
	n	%	n	%
0	12	11,1	19	14,0
0,5	9	8,8	13	9,9
1	11	13,1	11	11,1
1,5	7	10,3	9	12,5
2	6	10,5	8	11,8
2,5	5	10,0	7	13,2
3	5	7,9	7	11,1
4	4	6,7	6	10,5
5	5	8,6	3	5,2

Tabel A4.1.21. Ritmestoomissen tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).

Anticoagulantia

Follow-up duur	Wel		Geen	
	n	%	n	%
0	2	1,9	3	2,2
0,5	6	5,9	3	2,3
1	5	6,0	2	2,0
1,5	3	4,4	1	1,4
2	4	7,0	1	1,5
2,5	2	4,0	1	1,9
3	3	4,8	2	3,2
4	1	1,7	2	3,4
5	4	6,9	3	5,2

Tabel A4.1.22. Cerebrovasculair accident tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).

Anticoagulantia

Follow-up duur	Wel		Geen	
	n	%	n	%
0	2	1,9	1	0,7
0,5	2	2,0	1	1,8
1	1	1,2	1	1,0
1,5	2	2,9	-	-
2	2	3,5	1	1,5
2,5	2	4,0	1	1,9
3	2	3,2	2	3,2
4	1	1,7	1	1,7
5	2	3,4	-	-

Tabel A4.1.23. *Transient ischaemic attack tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).*

Follow-up duur	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
0	4	3,7	3	2,2
0,5	3	2,9	3	2,3
1	3	3,6	2	2,0
1,5	3	4,4	2	2,8
2	3	5,3	3	4,4
2,5	4	8,0	2	3,7
3	3	4,8	1	1,8
4	3	5,0	3	5,2
5	3	5,2	1	1,7

Tabel A4.1.24. *Nierfunctiestoornissen tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).*

Follow-up duur	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
0	6	5,6	3	2,2
0,5	6	5,9	6	4,6
1	5	6,0	5	5,1
1,5	5	7,4	3	4,2
2	2	3,5	3	4,5
2,5	4	8,0	3	5,7
3	2	3,2	3	4,8
4	1	1,7	3	5,2
5	-	-	4	6,9

Tabel A4.1.25. *Ulcuslijden tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).*

Follow-up duur	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
0	16	14,8	27	19,6
0,5	15	14,7	25	19,1
1	9	10,7	17	17,0
1,5	10	14,7	13	18,1
2	6	10,5	9	13,2
2,5	6	12,0	10	18,5
3	6	9,5	9	14,3
4	6	10,0	10	16,9
5	7	12,1	9	15,5

Tabel A4.1.26. *Potentiële toornissen tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).*

Follow-up duur	Anticoagulantia			
	Wel		Geen	
	n	%	n	%
0	26	24,3	36	27,1
0,5	23	23,0	28	22,6
1	22	26,8	24	25,3
1,5	19	28,4	18	25,4
2	13	23,6	16	23,9
2,5	15	30,6	12	22,6
3	16	26,2	12	19,7
4	14	24,1	15	25,9
5	15	26,3	14	24,1

Tabel A4.1.27. Het voorkomen van pulsaties in de arteria femoralis rechts bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	107	99,1	1	0,9	-	-	136	97,8	3	2,2	-	-
0,5	93	89,4	1	1,0	10	9,6	123	93,2	4	3,0	5	3,8
1	75	84,3	-	-	14	15,6	88	84,6	6	5,8	10	9,6
1,5	59	86,8	-	-	9	13,2	58	80,6	3	4,2	11	15,3
2	50	87,7	-	-	7	12,3	62	91,2	-	-	6	8,8
2,5	46	92,0	-	-	4	8,0	45	83,3	2	3,7	7	13,0
3	56	88,9	-	-	7	11,1	56	88,9	-	-	7	11,1
4	55	91,7	-	-	5	8,3	52	88,1	3	5,1	4	6,8
5	48	82,8	1	1,7	9	15,5	41	70,7	2	3,4	15	25,9

Tabel A4.1.28. Het voorkomen van pulsaties in de arteria poplitea rechts bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	73	67,6	33	30,6	2	1,9	92	66,2	44	31,7	3	2,2
0,5	53	51,0	23	22,1	28	26,9	61	46,2	40	30,3	31	23,5
1	38	42,7	18	20,2	33	37,1	39	37,5	28	26,9	37	35,6
1,5	12	17,6	17	25,0	39	57,4	19	26,4	18	25,0	35	48,6
2	16	28,1	9	15,8	32	56,1	17	25,0	19	27,9	32	47,1
2,5	16	32,0	7	14,0	27	54,0	11	20,4	15	27,8	28	51,9
3	19	30,2	12	19,0	32	50,8	19	30,2	15	23,8	29	46,0
4	20	33,3	10	16,7	30	50,0	17	28,8	13	22,0	29	49,2
5	18	31,0	10	17,2	30	51,7	12	20,7	16	27,6	30	51,7

Tabel A4.1.29. Het voorkomen van pulsaties in de arteria dorsalis pedis rechts bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	68	63,0	40	37,0	-	-	77	55,4	60	43,2	2	1,4
0,5	58	55,8	36	34,6	10	9,6	63	47,7	64	48,5	5	3,8
1	45	50,6	30	33,7	14	15,7	49	47,1	45	43,3	10	9,6
1,5	32	47,1	26	38,2	10	14,7	33	45,8	28	38,9	11	15,3
2	24	42,1	25	43,9	8	14,0	28	41,2	33	48,5	7	10,3
2,5	25	50,0	21	42,0	4	8,0	21	38,9	26	48,1	7	13,0
3	30	47,6	26	41,3	7	11,1	26	41,3	28	44,4	9	14,3
4	27	45,0	28	46,7	5	8,3	28	47,5	26	44,1	5	8,5
5	22	37,9	26	44,8	10	17,2	16	27,6	27	46,6	15	25,9

Tabel A4.1.30. Het voorkomen van pulsaties in de arteria tibialis posterior rechts bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	70	64,8	38	35,2	-	-	82	59,0	56	40,3	1	0,7
0,5	62	59,6	32	30,8	10	9,6	68	51,5	58	43,9	6	4,5
1	47	52,8	28	31,5	14	15,7	45	43,3	49	47,1	10	9,6
1,5	36	52,9	23	33,8	9	13,2	32	44,4	28	38,9	12	16,7
2	33	57,9	17	29,8	7	12,3	29	42,6	33	48,5	6	8,8
2,5	28	56,0	18	36,0	4	8,0	21	38,9	25	46,3	8	14,8
3	38	60,3	18	28,6	7	11,1	28	44,4	27	42,9	8	12,7
4	35	58,3	20	33,3	5	8,3	24	40,7	31	52,5	4	6,8
5	32	55,2	17	29,3	9	15,5	21	36,2	22	37,9	15	25,9

Tabel A4.1.31. Het voorkomen van pulsaties in de arteria femoralis links bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	105	97,2	3	2,8	-	-	133	95,7	6	4,3	-	-
0,5	92	88,5	2	1,9	10	9,6	121	91,7	6	4,5	5	3,8
1	72	80,9	3	3,4	14	15,7	93	89,4	1	1,0	10	9,6
1,5	57	83,8	2	2,9	9	13,2	59	81,9	2	2,8	11	15,3
2	47	82,5	3	5,3	7	12,3	60	88,2	2	2,9	6	8,8
2,5	45	90,0	1	2,0	4	8,0	45	83,3	2	3,7	7	13,0
3	54	85,7	2	3,2	7	11,1	54	85,7	2	3,2	7	11,1
4	52	86,7	3	5,0	5	8,3	48	81,4	7	11,9	4	6,8
5	46	79,3	3	5,2	9	15,5	36	62,1	7	12,1	15	25,9

Tabel A4.1.32. Het voorkomen van pulsaties in de arteria poplitea links bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	63	58,3	43	39,8	2	1,9	87	62,6	49	35,3	3	2,2
0,5	42	40,4	34	32,7	28	26,9	64	48,5	35	26,5	33	25,0
1	32	36,0	25	28,1	32	36,0	38	36,5	31	29,8	35	33,7
1,5	14	20,6	16	23,5	38	55,9	20	27,8	18	25,0	34	47,2
2	14	24,6	13	22,8	30	52,6	18	26,5	21	30,9	29	42,6
2,5	14	28,0	8	16,0	28	56,0	10	18,5	17	31,5	27	50,0
3	16	25,4	15	23,8	32	50,8	15	23,8	20	31,7	28	44,4
4	17	28,3	13	21,7	30	50,0	13	22,0	18	30,5	28	47,5
5	14	24,1	13	22,4	31	53,4	9	15,5	18	31,0	31	53,4

Tabel A4.1.33. Het voorkomen van pulsaties in de arteria dorsalis pedis links bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	54	50,0	54	50,0	-	-	77	55,4	61	43,9	1	0,7
0,5	44	42,3	50	48,1	10	9,6	66	50,0	61	46,2	5	3,8
1	37	41,6	38	42,7	14	15,7	49	47,1	44	42,3	11	10,6
1,5	28	41,2	30	44,1	10	14,7	26	36,7	35	48,6	11	15,3
2	21	36,8	28	49,1	8	14,0	22	32,4	38	55,9	8	11,8
2,5	24	48,0	22	41,0	4	8,0	20	37,0	26	48,1	8	14,8
3	28	44,4	28	44,4	7	11,1	19	30,2	34	54,0	10	15,9
4	29	48,3	26	43,3	5	8,3	19	32,2	36	61,0	4	6,8
5	22	37,9	26	44,8	10	17,2	15	25,9	28	48,3	15	25,9

Tabel A4.1.34. Het voorkomen van pulsaties in de arteria tibialis posterior links bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Anticoagulantia						Geen anticoagulantia					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	63	58,3	45	41,7	-	-	71	51,1	67	48,2	1	0,7
0,5	56	53,8	38	36,5	10	9,6	59	44,7	67	50,8	6	4,5
1	42	47,2	33	37,1	14	15,7	41	39,4	53	51,0	10	9,6
1,5	33	48,5	25	36,8	10	14,7	27	37,5	33	45,8	12	16,7
2	26	45,6	24	42,1	7	12,3	27	39,7	35	51,5	6	8,8
2,5	26	52,0	20	40,0	4	8,0	16	29,6	31	57,4	7	13,0
3	34	54,0	22	34,9	7	11,1	20	31,7	35	55,6	8	12,7
4	33	55,0	22	36,7	5	8,3	22	37,3	33	55,9	4	6,8
5	30	51,7	19	32,8	9	15,5	19	32,8	24	41,4	15	25,9

Tabel A4.1.35. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van een half jaar. (n: aantal patiënten).

Anticoagulantia		
Studie-eindpunten.	Wel n	Geen n
Progressie vaatlijden	1	1
Angina pectoris	-	-
Myocard infarkt	-	-
TIA	-	-
CVA	-	-
Indicatie tot vaatreconstructie	1	2
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	-
Overlijden	2	1
Myocardinfarkt	-	-
CVA	1	-
Carcinoom	-	-
Andere oorzaak	-	-
Oorzaak onbekend	1	1
Verandering medicatie	0	4
Gestaakt wegens bloeding	-	-
Medicatie gestart op:		
harde indicatie	-	3
dubieuze indicatie	-	1
Medicatie gestaakt op:		
harde indicatie	-	-
dubieuze indicatie	-	-

Tabel A4.1.36. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van één jaar. (n: aantal patiënten).

Studie-eindpunten.	Anticoagulantia	
	Wel n	Geen n
Progressie vaatlijden	4	6
Angina pectoris	-	-
Myocard infarkt	-	1
TIA	-	-
CVA	-	-
Indicatie tot vaatreconstructie	4	5
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	-
Overlijden	3	4
Myocardinfarkt	-	1
CVA	1	1
Carcinoom	1	-
Andere oorzaak	-	-
Oorzaak onbekend	1	2
Verandering medicatie	1	4
Gestaakt wegens bloeding	-	-
Medicatie gestart op:		
harde indicatie	-	3
dubieuze indicatie	-	1
Medicatie gestaakt op:		
harde indicatie	1	-
dubieuze indicatie	-	-

Tabel A4.1.37. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van anderhalf jaar. (n: aantal patiënten).

Studie-eindpunten.	Anticoagulantia	
	Wel n	Geen n
Progressie vaatlijden	6	9
Angina pectoris	-	-
Myocard infarkt	1	2
TIA	-	-
CVA	-	-
Indicatie tot vaatreconstructie	5	6
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	1
Overlijden	3	5
Myocardinfarkt	-	2
CVA	1	1
Carcinoom	1	-
Andere oorzaak	-	-
Oorzaak onbekend	1	2
Verandering medicatie	2	4
Gestaakt wegens bloeding	-	-
Medicatie gestart op:		
harde indicatie	-	3
dubieuze indicatie	-	1
Medicatie gestaakt op:		
harde indicatie	1	-
dubieuze indicatie	1	-

Tabel A4.1.38. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van twee jaar. (n: aantal patiënten).

Studie-eindpunten.	Anticoagulantia	
	Wel n	Geen n
Progressie vaatlijden	7	12
Angina pectoris	-	-
Myocard infarkt	1	4
TIA	-	-
CVA	-	-
Indicatie tot vaatreconstructie	6	7
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	1
Overlijden	3	5
Myocardinfarkt	-	2
CVA	1	1
Carcinoom	1	-
Andere oorzaak	-	-
Oorzaak onbekend	1	2
Verandering medicatie	3	5
Gestaakt wegens bloeding	-	-
Medicatie gestart op:		
harde indicatie	-	3
dubieuze indicatie	-	2
Medicatie gestaakt op:		
harde indicatie	1	-
dubieuze indicatie	2	-

Tabel A4.1.39. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van twee en half jaar. (n: aantal patiënten).

Studie-eindpunten.	Anticoagulantia	
	Wel n	Geen n
Progressie vaatlijden	10	16
Angina pectoris	-	-
Myocard infarkt	1	5
TIA	2	-
CVA	-	2
Indicatie tot vaatreconstructie	7	8
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	1
Overlijden	6	8
Myocardinfarkt	-	2
CVA	2	1
Carcinoom	2	1
Andere oorzaak	-	-
Oorzaak onbekend	2	4
Verandering medicatie	4	6
Gestaakt wegens bloeding	1	-
Medicatie gestart op:		
harde indicatie	-	4
dubieuze indicatie	-	2
Medicatie gestaakt op:		
harde indicatie	1	-
dubieuze indicatie	2	-

Tabel A4.1.40. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van drie jaar. (n: aantal patiënten).

Studie-eindpunten.	Anticoagulantia	
	Wel n	Geen n
Progressie vaatlijden	12	27
Angina pectoris	-	-
Myocard infarkt	2	11
TIA	2	2
CVA	1	3
Indicatie tot vaatreconstructie	7	10
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	1
Overlijden	7	9
Myocardinfarkt	-	2
CVA	2	1
Carcinoom	3	1
Andere oorzaak	-	-
Oorzaak onbekend	2	5
Verandering medicatie	4	6
Gestaakt wegens bloeding	-	-
Medicatie gestart op:		
harde indicatie	-	4
dubieuze indicatie	-	2
Medicatie gestaakt op:		
harde indicatie	1	-
dubieuze indicatie	3	-

Tabel A4.1.41. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van vier jaar. (n: aantal patiënten).

Studie-eindpunten.	Anticoagulantia	
	Wel n	Geen n
Progressie vaatlijden	12	35
Angina pectoris	-	3
Myocard infarkt	2	14
TIA	2	2
CVA	1	3
Indicatie tot vaatreconstructie	7	12
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	1
Overlijden	8	10
Myocardinfarkt	-	2
CVA	2	1
Carcinoom	3	1
Andere oorzaak	-	-
Oorzaak onbekend	3	6
Verandering medicatie	5	6
Gestaakt wegens bloeding	-	-
Medicatie gestart op:		
harde indicatie	-	4
dubieuze indicatie	-	2
Medicatie gestaakt op:		
harde indicatie	1	-
dubieuze indicatie	4	-

ADDENDUM A4.2

Tabellen resultaten studie II

Tabel A4.2.1. Het voorkomen van pulsaties bij het preoperatief verrichte lichamelijk onderzoek in de groep patiënten, die voor opname in de studie geopereerd worden. (n: aantallen, %: percentages van het totaal aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep).

Pulsaties preoperatief		Marcoumar						Placebo					
		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A. carotis	rechts	47	97,9	-	-	1	2,1	41	100,0	-	-	-	-
A. femoralis	rechts	34	72,3	13	27,7	-	-	31	75,6	10	24,4	-	-
A. poplitea	rechts	14	29,8	32	68,1	1	2,1	13	31,7	27	65,9	1	2,4
A. tibialis posterior	rechts	15	31,9	32	68,1	-	-	15	36,6	26	23,4	-	-
A. tibialis anterior	rechts	15	31,9	32	60,1	-	-	16	39,0	25	61,0	-	-
A. carotis	links	46	97,7	-	-	1	2,1	41	100,0	-	-	-	-
A. femoralis	links	34	72,3	13	27,7	-	-	29	70,7	12	29,3	-	-
A. poplitea	links	12	25,5	35	74,5	-	-	10	24,4	30	73,2	1	2,4
A. tibialis posterior	links	17	36,2	30	63,8	-	-	10	24,4	31	75,6	-	-
A. tibialis anterior	links	10	21,3	37	78,7	-	-	11	26,8	30	73,2	-	-

Tabel A4.2.2. Atherosclerotische laesies in de arteria iliaca communis bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

A. iliaca communis	Klasse	Marcoumar				Placebo			
		Rechts		Links		Rechts		Links	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	15	8,7	12	6,9	9	5,2	6	3,5
Wandstandige afwijkingen	2	32	18,5	29	16,8	30	17,3	27	15,6
Matig ernstige stenose	3	20	11,6	22	12,7	23	13,3	25	14,5
Ernstige stenose	4	13	7,5	14	8,1	14	8,1	16	9,2
Occlusie	5	9	5,2	12	6,9	8	4,6	10	5,8
Onbekend	0,6	66		66		61		61	

Tabel A4.2.3. Atherosclerotische laesies in de arteria iliaca interna bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

A. iliaca interna	Klasse	Marcoumar				Placebo			
		Rechts		Links		Rechts		Links	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	20	11,7	11	6,4	17	9,9	11	6,4
Wandstandige afwijkingen	2	41	24,0	33	19,3	40	23,4	34	19,9
Matig ernstige stenose	3	15	8,8	22	12,9	15	8,8	21	12,3
Ernstige stenose	4	4	2,3	7	4,1	5	2,9	7	4,1
Occlusie	5	9	5,3	15	8,8	5	2,9	10	5,8
Onbekend	0,6	66		67		63		62	

Tabel A4.2.4. Atherosclerotische laesies in de arteria iliaca externa bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

A. iliaca externa	Klasse	Marcoumar				Placebo			
		Rechts		Links		Rechts		Links	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	32	18,5	27	15,6	33	19,1	29	16,8
Wandstandige afwijkingen	2	36	20,8	39	22,5	26	15,0	32	18,5
Matig ernstige stenose	3	9	5,2	10	5,8	11	6,4	13	7,5
Ernstige stenose	4	4	2,3	3	1,7	7	4,0	8	4,6
Occlusie	5	8	4,6	10	5,8	7	4,0	2	1,2
Onbekend	0,6	66		66		61		61	

Tabel A4.2.5. Atherosclerotische laesies in de arteria femoralis communis bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

A. femoralis communis	Klasse	Marcoumar				Placebo			
		Rechts		Links		Rechts		Links	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	34	19,8	26	15,2	25	14,5	27	15,8
Wandstandige afwijkingen	2	36	20,9	41	24,0	43	25,0	37	21,6
Matig ernstige stenose	3	10	5,8	16	9,4	10	5,8	15	8,8
Ernstige stenose	4	3	1,7	2	1,2	1	0,6	2	1,2
Occlusie	5	5	2,9	3	1,8	5	2,9	2	1,2
Onbekend	0,6	67		67		61		62	

Tabel A4.2.6. Atherosclerotische laesies in de arteria femoralis superficialis bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

A. fem. superficialis.	Klasse	Marcoumar				Placebo			
		Rechts		Links		Rechts		Links	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	16	9,4	15	8,8	21	12,3	20	11,8
Wandstandige afwijkingen	2	15	8,8	18	10,6	15	8,8	15	8,8
Matig ernstige stenose	3	14	8,2	14	8,2	16	9,4	12	7,1
Ernstige stenose	4	16	9,4	13	7,6	11	6,4	7	4,1
Occlusie	5	26	15,2	27	15,9	21	12,3	29	17,1
Onbekend	0,6	68		68		61		62	

Tabel A4.2.7. Atherosclerotische laesies in de arteria femoralis profunda bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

A. femoralis profunda	Klasse	Marcoumar				Placebo			
		Rechts		Links		Rechts		Links	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	50	29,6	48	28,4	52	30,8	52	30,8
Wandstandige afwijkingen	2	28	16,6	28	16,6	25	14,8	24	14,2
Matig ernstige stenose	3	4	2,4	9	5,3	5	3,0	6	3,6
Ernstige stenose	4	-	-	1	0,6	1	0,6	-	-
Occlusie	5	3	1,8	-	-	1	0,6	1	0,6
Onbekend	0,6	70		69		61		62	

Tabel A4.2.8. *Atherosclerotische laesies in de afgang van de arteria femoralis profunda bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

Origo femoralis profunda	Klasse	Marcoumar				Placebo			
		Rechts		Links		Rechts		Links	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	51	32,1	47	28,7	54	34,0	52	31,7
Wandstandige afwijkingen	2	21	13,2	22	13,4	20	12,6	14	8,5
Matig ernstige stenose	3	5	3,1	10	6,1	2	1,3	13	7,9
Ernstige stenose	4	1	0,6	3	1,8	-	-	1	0,6
Occlusie	5	3	1,9	-	-	2	1,3	2	1,2
Onbekend	0,6	74		73		67		63	

Tabel A4.2.9. *Atherosclerotische laesies in de arteria poplitea bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).*

Arteria poplitea	Klasse	Marcoumar				Placebo			
		Rechts		Links		Rechts		Links	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	29	17,5	32	18,9	24	14,5	35	20,7
Wandstandige afwijkingen	2	40	24,1	36	21,3	40	24,1	23	13,6
Matig ernstige stenose	3	10	6,0	15	8,9	13	7,8	14	8,3
Ernstige stenose	4	2	1,2	-	-	1	0,6	2	1,2
Occlusie	5	4	2,4	4	2,4	3	1,8	8	4,7
Onbekend	0,6	70		68		64		63	

Tabel A4.2.10. Atherosclerotische laesies in de arteria tibialis posterior bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

A. tibialis posterior	Klasse	Marcoumar				Placebo			
		Rechts		Links		Rechts		Links	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	55	35,0	51	32,1	46	29,3	45	28,3
Wandstandige afwijkingen	2	15	9,6	20	12,6	17	10,8	14	8,8
Matig ernstige stenose	3	3	1,9	3	1,9	2	1,3	4	2,5
Ernstige stenose	4	-	-	1	0,6	3	1,9	4	2,5
Occlusie	5	11	7,0	9	5,7	5	3,2	8	5,0
Onbekend	0,6	71		71		72		70	

Tabel A4.2.11. Atherosclerotische laesies in de arteria tibialis anterior bij angiografisch onderzoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

A. tibialis anterior	Klasse	Marcoumar				Placebo			
		Rechts		Links		Rechts		Links	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Geen afwijkingen	1	53	33,8	53	34,4	44	28,0	42	27,3
Wandstandige afwijkingen	2	14	8,9	16	10,4	16	10,2	15	9,7
Matig ernstige stenose	3	5	3,2	4	2,6	2	1,3	4	2,6
Ernstige stenose	4	5	3,2	2	1,3	1	0,6	4	2,6
Occlusie	5	7	4,5	8	5,2	10	6,4	6	3,9
Onbekend	0,6	71		72		72		74	

Tabel A4.2.12. Frequentietabel van de gesommeerde score van atherosclerotische laesies in de aorta, de arteria iliaca communis en arteria iliaca externa. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Centrale afwijkingen Gesommeerde score	Marcoumar				Placebo			
	Rechts		Links		Rechts		Links	
	n	%	n	%	n	%	n	%
3	5	2,9	3	1,7	3	1,7	1	0,6
4	2	1,2	4	2,3	3	1,7	5	2,9
5	11	6,4	5	2,9	6	3,5	7	4,0
6	19	11,0	18	10,4	18	10,4	14	8,1
7	19	11,0	20	11,6	18	10,4	17	9,8
8	16	9,2	18	10,4	12	6,9	16	9,2
9	4	2,3	7	4,0	11	6,4	10	5,8
10	5	2,9	6	3,5	7	4,0	7	4,0
11	4	2,3	4	2,3	3	1,7	4	2,3
12	1	0,6	1	0,6	1	0,6	1	0,6
13	1	0,6	1	0,6	1	0,6	2	1,2
14	-	-	-	-	-	-	-	-
15	2	1,2	2	1,2	1	0,6	-	-

Tabel A4.2.13. Frequentietabel van de gesommeerde score van atherosclerotische laesies in de arteria femoralis communis, de arteria femoralis superficialis, de arteria femoralis profunda en de afgang van de profunda femoris. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Afwijkingen bovenbeen Gesommeerde score	Marcoumar				Placebo			
	Rechts		Links		Rechts		Links	
	n	%	n	%	n	%	n	%
4	11	6,9	9	5,5	12	7,5	13	7,9
5	8	5,0	4	2,4	9	5,7	8	4,9
6	4	2,5	7	4,3	9	5,7	5	3,0
7	16	10,1	9	5,5	10	6,3	9	5,5
8	3	1,9	13	7,9	7	4,4	7	4,3
9	12	7,5	13	7,9	9	5,7	15	9,1
10	10	6,3	9	5,5	8	5,0	6	3,7
11	9	5,7	5	3,0	8	5,0	8	4,9
12	1	0,6	5	3,0	2	1,3	3	1,8
13	2	1,3	4	2,4	-	-	2	1,2
14	1	0,6	3	1,8	2	1,3	3	1,8
15	1	0,6	-	-	-	-	1	0,6
16	1	0,6	1	0,6	-	-	1	0,6
17	1	0,6	-	-	1	0,6	1	0,6
18	1	0,6	-	-	1	0,6	-	-

Tabel A4.2.14. Frequentietabel van de gesommeerde score van atherosclerotische laesies in de arteria poplitea, de arteria tibialis posterior en de arteria tibialis anterior (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Afwijkingen onderbeen Gesommeerde score	Marcoumar				Placebo			
	Rechts		Links		Rechts		Links	
	n	%	n	%	n	%	n	%
3	25	16,0	23	15,0	19	12,2	25	16,3
4	19	12,2	13	8,5	14	9,0	8	5,2
5	6	3,8	18	11,8	10	6,4	6	3,9
6	6	3,8	6	3,9	12	7,7	9	5,9
7	7	4,5	4	2,6	3	1,9	4	2,6
8	8	5,1	5	3,3	3	1,9	4	2,6
9	6	3,8	7	4,6	6	3,8	6	3,9
10	3	1,9	1	0,7	1	0,6	4	2,6
11	-	-	1	0,7	2	1,3	1	0,7
12	3	1,9	3	2,0	-	-	2	1,3
13	-	-	-	-	2	1,3	1	0,7
14	-	-	-	-	-	-	-	-
15	1	0,6	1	0,7	-	-	1	0,7

Tabel A4.2.15. Frequentietabel van de gesommeerde score van atherosclerotische laesies in alle vaattrajecten van de aorta tot en met de arteria tibialis anterior. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten).

Alle Afwijkingen Gesommeerde score	Marcoumar				Placebo			
	Rechts		Links		Rechts		Links	
	n	%	n	%	n	%	n	%
10	1	0,7	-	-	-	-	1	0,7
11	1	0,7	1	0,7	-	-	-	-
13	3	2,0	4	2,7	4	2,7	1	0,7
14	4	2,7	2	1,3	4	2,7	3	2,0
15	6	4,1	3	2,0	5	3,4	7	4,7
16	7	4,8	4	2,7	6	4,1	7	4,7
17	4	2,7	6	4,0	3	2,0	-	-
18	5	3,4	5	3,4	5	3,4	4	2,7
19	8	5,4	4	2,7	4	2,7	2	1,3
20	7	4,8	6	4,0	8	5,4	6	4,0
21	4	2,7	6	4,0	2	1,4	6	4,0
22	4	2,7	5	3,4	2	1,4	1	0,7
23	2	1,4	8	5,4	4	2,7	9	6,0
24	3	2,0	7	4,7	2	1,4	6	4,0
25	6	4,1	4	2,7	4	2,7	3	2,0
26	4	2,7	5	3,4	2	1,4	2	1,3
27	-	-	2	1,3	5	3,4	4	2,7
28	5	3,4	1	0,7	4	2,7	2	1,3
29	2	1,4	1	0,7	-	-	1	0,7
30	2	1,4	1	0,7	1	0,7	1	0,7
31	-	-	1	0,7	-	-	2	1,3
32	-	-	1	0,7	1	0,7	-	-
33	-	-	-	-	1	0,7	2	1,3
34	1	0,7	1	0,7	-	-	1	0,7
41	1	0,7	-	-	-	-	-	-

Tabel A4.2.16. De complicaties van de antistollingsbehandeling tijdens de follow-up. Vermeld worden in de eerste kolom de follow-up duur in jaren, in de tweede kolom de aard van de complicaties, in de derde kolom de aantallen patiënten met tussen haakjes de aantallen overleden patiënten, in de vierde kolom of er analyse naar de oorzaak van de complicatie verricht werd met vermelding van de onderzoeksmethode, in de vijfde kolom de oorzaak van de complicatie, in de zesde kolom de toegepaste behandeling en tenslotte in de zevende kolom of de behandeling met anticoagulantia gestaakt (-) of voortgezet werd (+).

Follow-up duur	Complicatie	n	Analyse	Oorzaak	Behandeling	Anticoagulantia
0,5	Bloeding thalamusgebied	1 (1)	CT-scan	-	-	-
	Gastrointestinale bloeding	2 (0)	2x	Ulcus duodeni Angiodysplasie	Conservatief -	+ -
	Haematurie	2 (0)	-	Lage tt	Conservatief	+
	Haemospermie	1 (0)	-	-	-	+
	Haematoom	1 (0)	-	Geen trauma	Conservatief	+
	Menometrorraghie	1 (0)	+	-	-	+
	Ontregeling	1 (0)	-	-	Correctie tt	+
1	Gastrointestinale bloeding	2 (0)	2x	Divertikel Ulcus duodeni	Conservatief Conservatief	- -
	Haematurie	2 (0)	2x	Bestraling Lage tt	- Aanpassen tt	- +
	Ontregeling	1 (0)	-	Alcoholgebruik	Aanpassen tt	+
1,5	Subduraal haematoom	1 (0)	CT-scan	-	Conservatief	+
	Haematoom	2 (0)	-	Lage tt	Aanpassen tt	+
	Ontregeling	1 (1)	+	Nierca.	-	-
2	Bloeding L-temporaal	1 (1)	CT-scan	-	Couperen ac, dexamethason	-
	Gastrointestinale bloeding	1 (0)	scopie	Ulcus	Conservatief	-
	Epistaxis	1 (0)	-	-	-	+
2,5	Subconjunctivale bloeding	1 (0)	-	-	Conservatief	+
	Haematomen	2 (0)	-	Geen trauma	Conservatief	+
	Haemoptoë	1 (0)	+	-	Conservatief	+
	Haematurie	1 (0)	+	Urolithiasis	Conservatief	+
	Epistaxis	2 (0)	-	-	-	+
3	Gastrointestinale bloeding	2 (0)	scopie	2x ulcus duodeni	Conservatief	-
	Haematurie	2 (0)	+	Lage tt	Aanpassen tt	+
	Subconjunctivale bloeding	1 (0)	-	-	-	+
	Epistaxis	1 (0)	-	-	-	+
	Haematoom	1 (0)	-	Geen trauma	Conservatief	+
4	Gastrointestinale bloeding	1 (0)	+	Divertikel	Conservatief	+
	Subconjunctivale bloeding	1 (0)	-	-	-	+
	Haemarthros	1 (0)	-	Geen trauma	Conservatief	+
	Epistaxis	1 (0)	-	-	-	+
5	Gastrointestinale bloeding	1 (0)	+	Poliep colon	Lissen poliep	+
	Epistaxis	2 (0)	-	-	-	+

Tabel A4.2.17. Diabetes mellitus tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).

Follow-up duur	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
0	7	4,6	13	9,0
0,5	7	5,0	11	8,5
1	6	5,1	9	8,3
1,5	5	5,0	6	6,7
2	6	6,4	8	9,3
2,5	3	3,9	5	8,6
3	5	6,8	7	10,1
4	4	6,0	4	7,8
5	4	7,0	5	10,9

Tabel A4.2.18. CARA tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).

Follow-up duur	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
0	29	18,7	23	15,9
0,5	25	17,7	21	16,2
1	24	20,5	17	15,6
1,5	20	19,8	18	20,2
2	18	19,1	16	18,6
2,5	16	21,1	13	22,4
3	15	20,3	12	17,6
4	13	19,4	4	7,8
5	8	14,0	4	8,7

Tabel A4.2.19. Myocardinfarct tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).

Follow-up duur	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
0	13	8,4	17	11,8
0,5	12	8,6	18	14,0
1	11	9,5	14	13,1
1,5	10	10,0	10	11,5
2	7	7,5	6	7,1
2,5	5	6,7	4	7,1
3	6	8,2	6	9,0
4	4	6,1	3	5,9
5	2	3,5	4	8,9

Tabel A4.2.20. Angina pectoris tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).

Follow-up duur	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
0	20	12,9	20	14,0
0,5	11	7,8	16	12,3
1	9	7,7	13	11,9
1,5	11	10,9	11	12,4
2	6	6,4	11	12,8
2,5	7	9,3	7	12,1
3	8	10,8	7	10,3
4	8	11,9	5	9,8
5	4	7,0	7	15,2

Tabel A4.2.21. Ritmestoornissen tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).

Follow-up duur	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
0	4	2,6	5	3,4
0,5	5	3,5	4	3,1
1	7	6,0	4	3,7
1,5	5	5,0	3	3,4
2	6	6,4	3	3,5
2,5	5	6,6	4	6,9
3	5	6,8	3	4,4
4	4	6,0	1	2,0
5	3	5,3	2	4,3

Tabel A4.2.22. Cerebrovasculair accident tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).

Follow-up duur	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
0	4	2,6	1	0,7
0,5	4	2,8	1	0,8
1	2	1,7	2	1,8
1,5	1	1,0	1	1,0
2	1	1,1	1	1,2
2,5	1	1,3	-	-
3	2	2,7	1	1,5
4	2	3,0	1	2,0
5	1	1,8	1	2,2

Tabel A4.2.23. *Transient ischaemic attack tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).*

Follow-up duur	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
0	-	-	4	2,8
0,5	-	-	3	2,3
1	-	-	3	2,8
1,5	2	2,0	2	2,3
2	-	-	2	2,4
2,5	-	-	-	-
3	-	-	1	1,5
4	-	-	1	2,0
5	-	-	2	4,4

Tabel A4.2.24. *Nierfunctiestoornissen tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).*

Follow-up duur	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
0	5	3,2	6	4,1
0,5	7	5,0	6	4,6
1	6	5,1	6	5,5
1,5	4	4,0	5	5,6
2	5	5,3	3	3,5
2,5	5	6,6	1	1,7
3	5	6,8	2	5,9
4	5	7,5	2	3,9
5	5	8,8	2	4,3

Tabel A4.2.25. *Ulcuslijden tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).*

Follow-up duur	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
0	24	15,6	27	18,8
0,5	20	14,3	22	17,1
1	17	14,5	18	16,7
1,5	16	16,0	17	19,1
2	14	15,1	15	17,4
2,5	12	15,8	13	22,4
3	10	13,5	15	22,4
4	10	14,9	11	21,6
5	8	14,3	12	26,7

Tabel A4.2.26. *Potentiestoornissen tijdens follow-up. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur : jaren).*

Follow-up duur	Marcoumar		Placebo	
	n	%	n	%
0	31	20,5	31	21,7
0,5	26	19,0	25	19,8
1	24	20,9	18	17,1
1,5	15	15,5	15	17,4
2	18	19,6	14	17,1
2,5	15	20,3	12	21,1
3	13	18,3	13	20,0
4	12	18,5	11	22,4
5	12	21,4	13	29,5

Tabel A4.2.27. Het voorkomen van pulsaties in de arteria femoralis rechts bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Marcoumar						Placebo					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	148	95,5	7	4,5	-	-	139	95,9	6	4,1	-	-
0,5	120	85,1	7	5,0	14	9,9	108	83,1	7	5,4	15	11,5
1	106	90,6	2	1,7	9	7,7	96	88,1	1	0,9	12	11,0
1,5	88	87,1	2	2,0	11	10,9	82	92,1	4	4,5	3	3,4
2	86	91,5	2	2,1	6	6,4	79	91,9	1	1,2	6	7,0
2,5	67	88,2	2	2,6	7	9,2	53	91,4	2	3,4	3	5,2
3	64	86,5	2	2,7	8	10,8	61	89,7	3	4,1	4	5,9
4	58	86,6	4	6,0	5	7,5	47	92,2	3	5,9	1	2,0
5	48	84,2	1	1,8	8	14,0	40	87,0	4	8,7	2	4,3

Tabel A4.2.28. Het voorkomen van pulsaties in de arteria poplitea rechts bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Marcoumar						Placebo					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	75	48,4	74	47,7	6	3,9	73	50,3	68	46,9	4	2,8
0,5	50	35,5	50	35,5	41	29,1	40	30,8	44	33,8	46	35,4
1	39	33,3	47	40,2	31	26,5	26	23,9	43	39,4	40	36,7
1,5	40	39,6	36	35,6	25	24,8	18	20,2	37	41,6	34	38,2
2	31	33,0	26	27,7	37	39,4	18	20,9	29	33,7	39	45,3
2,5	16	21,1	21	27,6	39	51,3	9	15,5	22	37,9	27	46,6
3	20	27,0	21	28,4	33	44,6	17	25,0	21	30,9	30	44,1
4	18	26,9	17	25,4	32	47,8	15	29,4	15	29,4	21	41,2
5	18	31,6	10	17,5	29	50,9	9	19,6	18	39,1	19	41,3

Tabel A4.2.29. Het voorkomen van pulsaties in de arteria dorsalis pedis rechts bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Marcoumar						Placebo					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	67	43,2	87	56,1	1	0,7	69	47,6	76	52,4	-	-
0,5	61	43,3	66	46,8	14	9,9	44	33,8	68	52,3	18	13,8
1	49	41,9	59	50,4	9	7,7	34	31,2	63	57,8	12	11,0
1,5	44	43,6	46	45,5	11	10,9	25	28,1	60	67,4	4	4,5
2	41	43,6	46	48,9	7	7,4	28	32,6	52	60,5	6	7,0
2,5	28	36,8	40	52,6	8	10,5	14	24,1	41	70,7	3	5,2
3	28	37,8	37	50,0	9	12,2	20	29,4	43	63,2	5	7,4
4	29	43,3	33	49,3	5	7,5	18	35,3	32	62,7	1	2,0
5	26	45,6	23	40,4	8	14,0	14	30,4	30	65,2	2	4,3

Tabel A4.2.30. Het voorkomen van pulsaties in de arteria tibialis posterior rechts bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Marcoumar						Placebo					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	77	49,7	78	50,3	-	-	72	49,7	73	50,3	-	-
0,5	61	43,3	65	46,1	15	10,6	57	43,8	58	44,6	15	11,5
1	48	41,0	60	51,3	9	7,7	43	39,4	54	49,5	12	11,0
1,5	47	46,5	42	41,6	12	11,9	32	36,0	53	59,6	4	4,5
2	46	48,9	42	44,7	6	6,4	36	41,9	44	51,2	6	7,0
2,5	33	43,4	35	46,1	8	10,5	22	37,9	33	56,9	3	5,2
3	35	47,3	31	41,9	8	10,8	25	36,8	38	55,9	5	7,4
4	30	44,8	32	47,8	5	7,5	25	49,0	25	49,0	1	2,0
5	27	47,4	22	38,6	8	14,0	17	37,0	26	56,5	3	6,5

Tabel A4.2.31. Het voorkomen van pulsaties in de arteria femoralis links bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Marcoumar						Placebo					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	146	94,2	9	5,8	-	-	140	96,6	5	3,4	-	-
0,5	122	86,5	5	3,5	14	9,9	110	84,6	5	3,8	15	11,5
1	102	87,2	6	5,1	9	7,7	95	87,2	2	1,8	12	11,0
1,5	84	83,2	6	5,9	11	10,9	82	92,1	4	4,5	3	3,4
2	83	88,3	5	5,3	6	6,4	74	86,0	6	7,0	6	7,0
2,5	66	86,8	3	3,9	7	9,2	52	89,7	3	5,2	3	5,2
3	65	87,8	1	1,4	8	10,8	60	88,2	4	5,9	4	5,9
4	59	88,1	3	4,5	5	7,5	47	92,2	3	5,9	1	2,0
5	48	84,2	1	1,8	8	14,0	43	93,5	1	2,2	2	4,3

Tabel A4.2.32. Het voorkomen van pulsaties in de arteria poplitea links bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Marcoumar						Placebo					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	73	47,1	77	49,7	5	3,2	62	42,8	76	52,4	7	4,8
0,5	49	34,8	52	36,9	40	28,4	31	23,8	51	39,2	48	36,9
1	36	30,8	46	39,3	35	29,9	22	20,2	44	40,4	43	39,4
1,5	38	37,6	37	36,6	26	25,7	25	28,1	31	34,8	33	37,1
2	28	29,8	29	30,9	37	39,4	14	16,3	33	38,4	39	45,3
2,5	17	22,4	21	27,6	38	50,0	9	15,5	23	39,7	26	44,8
3	20	27,0	22	29,7	32	43,2	13	19,1	26	38,2	29	43,6
4	18	26,9	16	23,9	33	49,3	16	31,4	17	33,3	18	35,3
5	16	28,1	12	21,1	29	50,9	12	32,6	15	32,6	19	41,3

Tabel A4.2.33. Het voorkomen van pulsaties in de arteria dorsalis pedis links bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Marcoumar						Placebo					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	73	47,1	82	52,9	-	-	71	49,0	74	51,0	-	-
0,5	58	41,1	69	48,9	14	9,9	43	33,1	72	55,4	15	11,5
1	50	42,7	58	49,6	9	7,7	38	34,9	59	54,1	12	11,0
1,5	44	43,6	46	45,5	11	10,9	40	44,9	45	50,6	4	4,5
2	36	38,3	52	55,3	6	6,4	32	37,2	48	55,8	6	7,0
2,5	22	28,9	46	60,5	8	10,5	14	24,1	40	69,0	4	6,9
3	24	32,4	42	56,8	8	10,8	21	30,9	43	63,2	4	5,9
4	23	34,3	39	58,2	5	7,5	20	39,2	30	58,8	1	2,0
5	23	40,4	26	45,6	8	14,0	19	41,3	25	54,3	2	4,3

Tabel A4.2.34. Het voorkomen van pulsaties in de arteria tibialis posterior links bij elk follow-up bezoek. (n: aantallen, %: percentages van het totale aantal patiënten in de betrokken behandelingsgroep, follow-up duur in jaren).

Follow-up duur	Marcoumar						Placebo					
	Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald		Aanwezig		Afwezig		Niet bepaald	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	77	49,7	78	50,3	-	-	72	49,7	72	49,7	1	0,6
0,5	64	45,4	62	44,0	15	10,6	44	33,8	71	54,6	15	11,5
1	43	36,8	65	55,6	9	7,7	44	40,4	53	48,6	15	11,0
1,5	41	40,6	49	48,5	11	10,9	34	38,2	51	57,3	4	4,5
2	40	42,6	47	50,0	7	7,4	26	30,2	54	62,8	6	7,0
2,5	34	44,7	34	44,7	8	10,5	19	32,8	35	60,3	4	6,9
3	26	35,1	40	54,1	8	10,8	19	27,9	45	66,2	4	5,9
4	28	41,8	34	50,7	5	7,5	19	33,3	33	64,7	1	2,0
5	23	40,4	26	45,6	8	14,0	17	37,0	26	56,5	3	6,5

Tabel A4.2.35. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van een half jaar. (n: aantal patiënten).

Studie-eindpunten.	Marcoumar	Placebo
	n	n
Progressie vaatlijden	-	5
Angina pectoris	-	1
Myocard infarkt	-	-
TIA	-	-
CVA	-	-
Indicatie tot vaatreconstructie	-	4
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	-
Overlijden	2	-
Myocardinfarkt	-	-
CVA	1	-
Carcinoom	-	-
Andere oorzaak	-	-
Oorzaak onbekend	1	-
Verandering medicatie	1	-
Gestaakt wegens bloeding	1	-
Medicatie gestart op:		
harde indicatie	-	-
dubieuze indicatie	-	-
Medicatie gestaakt op:		
harde indicatie	-	-
dubieuze indicatie	-	-

Tabel A4.2.36. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van één jaar. (n: aantal patiënten).

Studie-eindpunten.	Marcoumar	Placebo
	n	n
Progressie vaatlijden	1	13
Angina pectoris	-	1
Myocard infarkt	-	3
TIA	-	-
CVA	-	-
Indicatie tot vaatreconstructie	1	8
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	1
Overlijden	4	1
Myocardinfarkt	-	-
CVA	1	-
Carcinoom	1	1
Andere oorzaak	1	-
Oorzaak onbekend	1	-
Verandering medicatie	5	1
Gestaakt wegens bloeding	4	-
Medicatie gestart op:		
harde indicatie	-	-
dubieuze indicatie	-	-
Medicatie gestaakt op:		
harde indicatie	1	-
dubieuze indicatie	-	1

Tabel A4.2.37. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van anderhalf jaar. (n: aantal patiënten).

Studie-eindpunten.	Marcoumar	Placebo
	n	n
Progressie vaatlijden	2	15
Angina pectoris	-	1
Myocard infarkt	1	3
TIA	-	-
CVA	-	-
Indicatie tot vaatreconstructie	1	10
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	1
Overlijden	5	2
Myocardinfarkt	-	-
CVA	1	-
Carcinoom	2	1
Andere oorzaak	1	-
Oorzaak onbekend	1	1
Verandering medicatie	5	3
Gestaakt wegens bloeding	4	-
Medicatie gestart op:		
harde indicatie	-	-
dubieuze indicatie	-	1
Medicatie gestaakt op:		
harde indicatie	1	1
dubieuze indicatie	-	1

Tabel A4.2.38. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van twee jaar. (n: aantal patiënten).

Studie-eindpunten.	Marcoumar	Placebo
	n	n
Progressie vaatlijden	2	23
Angina pectoris	-	2
Myocard infarkt	1	4
TIA	-	1
CVA	-	1
Indicatie tot vaatreconstructie	1	14
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	1
Overlijden	7	2
Myocardinfarkt	-	-
CVA	2	-
Carcinoom	3	1
Andere oorzaak	1	-
Oorzaak onbekend	1	1
Verandering medicatie	7	5
Gestaakt wegens bloeding	5	1
Medicatie gestart op:		
harde indicatie	-	1
dubieuze indicatie	-	1
Medicatie gestaakt op:		
harde indicatie	1	1
dubieuze indicatie	1	1

Tabel A4.2.39. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van twee en half jaar. (n: aantal patiënten).

Studie-eindpunten.	Marcoumar n	Placebo n
Progressie vaatlijden	4	28
Angina pectoris	-	2
Myocard infarkt	1	6
TIA	-	2
CVA	1	1
Indicatie tot vaatreconstructie	2	16
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	1
Overlijden	8	2
Myocardinfarkt	-	-
CVA	2	-
Carcinoom	3	1
Andere oorzaak	1	-
Oorzaak onbekend	2	1
Verandering medicatie	9	5
Gestaakt wegens bloeding	6	1
Medicatie gestart op:		
harde indicatie	-	1
dubieuze indicatie	-	1
Medicatie gestaakt op:		
harde indicatie	1	1
dubieuze indicatie	2	1

Tabel A4.2.40. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van drie jaar. (n: aantal patiënten).

Studie-eindpunten.	Marcoumar	Placebo
	n	n
Progressie vaatlijden	4	34
Angina pectoris	-	2
Myocard infarkt	1	7
TIA	-	3
CVA	1	1
Indicatie tot vaatreconstructie	2	20
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	1
Overlijden	11	2
Myocardinfarkt	-	-
CVA	2	-
Carcinoom	4	1
Andere oorzaak	2	-
Oorzaak onbekend	3	1
Verandering medicatie	10	5
Gestaakt wegens bloeding	7	1
Medicatie gestart op:		
harde indicatie	-	1
dubieuze indicatie	-	1
Medicatie gestaakt op:		
harde indicatie	1	1
dubieuze indicatie	2	1

Tabel A4.2.41. Frequentietabel van studie-eindpunten na een follow-up duur van vier jaar. (n: aantal patiënten).

Studie-eindpunten.	Marcoumar	Placebo
	n	n
Progressie vaatlijden	6	36
Angina pectoris	-	2
Myocard infarkt	2	8
TIA	-	3
CVA	1	1
Indicatie tot vaatreconstructie	3	21
Thromboserende vaatreconstructie zonder indicatie tot reoperatie	-	1
Overlijden	11	3
Myocardinfarkt	-	-
CVA	2	-
Carcinoom	4	2
Andere oorzaak	2	-
Oorzaak onbekend	3	1
Verandering medicatie	12	7
Gestaakt wegens bloeding	8	1
Medicatie gestart op:		
harde indicatie	-	1
dubieuze indicatie	-	2
Medicatie gestaakt op:		
harde indicatie	2	1
dubieuze indicatie	2	2

Verantwoording.

Dit "epistel" heeft een aanzienlijke beproeving betekend voor mijn incasserings- en uithoudingsvermogen en dat van anderen. Die anderen ben ik dan ook veel dank verschuldigd. In het navolgende wil ik proberen een ieder, die op energerlei wijze aan het tot stand komen van dit proefschrift heeft meegewerkt, persoonlijk te vermelden.

In de eerste plaats gaat mijn dank uit naar mijn beide promotoren, professor van Urk en professor Jeekel, die na het overlijden van professor van Houten en professor Westbroek, de ondankbare taak op zich namen mij bij het schrijven van dit manuscrypt te begeleiden. Hero en Hans mijn complimenten voor jullie uithoudingsvermogen. Hoewel professor van Houten aanvankelijk met enige aarzeling in het uitvoeren van het onderzoek toestemde, aangezien hij zelf overtuigd was van het positief effect van het gebruik van anticoagulantia, heeft hij later de vorderingen van het onderzoek met grote belangstelling en groeiend enthousiasme gevolgd. Professor Westbroek stond mij met raad en daad terzijde bij het schrijven, hetgeen uiteindelijk resulteerde in dit proefschrift. Dik, dank voor je hulp, jammer, dat je niet getuige kunt zijn van de verdediging van het proefschrift.

Professor van Vroonhoven verdient een aparte vermelding. Theo, zonder jouw idee voor het opzetten van dit onderzoek, ontstaan na een door jou en Harm Bruins Slot gehouden referaat over de rol van anticoagulantia bij perifeer vaatlijden en je inspanningen bij het opzetten van dit onderzoek, zou mij een hoop ellende bespaard gebleven zijn. Als we ook maar enigzins hadden kunnen bevroeden, wat dit onderzoek aan inspanning zou vergen, dan had ik mij wel drie maal bedacht voor ik er aan was begonnen. Gelukkig ben ik er op dat moment geheel argeloos toch aan begonnen en kreeg het vraagstuk mij hoe langer hoe meer in zijn greep, waardoor ik steeds meer gemotiveerd raakte antwoorden te vinden op onze vragen. Uiteindelijk is het onderzoek dan voltooid en ben ik ook nu nog blij, dat ik onder jouw bezielende leiding aan dit project begonnen ben. Ik hoop, dat je nu en in de toekomst nog velen kunt motiveren tot het attaqueren van weer het volgende probleem.

Professor Simoons en professor van Strik dank ik voor hun bereidheid het manuscript te beoordelen.

Buitengewoon erkentelijk ben ik voor alle inspanningen, die de medewerkers van het vaatlaboratorium en de medewerkers van de thrombosediensten zich getroost hebben om het onderzoek te laten slagen:

Duizenden dopplersonderzoeken werden uitgevoerd door achtereenvolgens Huug Tilanus (ja, wel een heel jaar lang!), Ada Reijmers-v.d. Nat, Marijke van der Kooij, Anita de Keijzer-Grimmink, Tanja Sutter-v.d. Meulen, Loes Ouweland-Kattestaart en Carina Wrigley-Steffers.

Vele duizenden bepalingen werden uitgevoerd en doseringsschema's afgesproken aanvankelijk door de laboranten van de Thrombosedienst van het Dijkzigt Ziekenhuis, gesuperviseerd door Dr J. Stibbe, later door de laboranten van de thrombosedienst van de Glashaven, gesuperviseerd door Dr J.J.C. Jonker. Mijn dank gaat daarbij vooral uit naar de echtgenote van Dr. Jonker, Anneke, die mij jarenlang zorgvuldig van alle bijzonderheden met betrekking tot de trialpatiënten op de hoogte hield.

Zonder statistische onderzoeksmethoden waren de uitkomsten van dit onderzoek volstrekt niet te interpreteren geweest. Dr H. Schouten heeft mij bij mijn eerste wankel schreden op statistisch terrein begeleid, een rol, die later door Dr. W. Hop met verve werd overgenomen. Beste Wim, ik heb een enorme bewondering voor het enthousiasme, waarmee je de meeste en belangrijkste berekeningen voor het onderzoek hebt uitgevoerd temidden van de voor jou zo kenmerkende chaos en daarbij ook nog kans zag mij enige elementaire kennis voor het vak bij te brengen. Een extra dimensie aan deze kennis werd toegevoegd door mijn werkzaamheden voor het Centrum voor Klinische Besliskunde. Zeer plezierig was vooral de samenwerking met Dr. P.M.M. Bossuyt die naar aanleiding van een artikel over de mogelijke toepassingen van de non-homogene Markov analyse de mathematische uitwerking van deze analyse in korte tijd geschikt maakte voor toepassing op de gegevens in mijn onderzoek. Patrick, bedankt voor je vriendschap en je vele waardevolle adviezen.

Dit onderzoek was niet uitvoerbaar geweest zonder de hulp van alle chirurgen en (toen) mede-assistenten (nu chirurgen), die voor het onderzoek in aanmerking komende patiënten aanmelden en vervolgens ook controleerden. Mijn dank voor Uw medewerking.

Naast de grote hoeveelheid hulpmiddelen, die ik nodig had om het onderzoek uit te voeren, was het ook onvermijdelijk, dat ik administratieve ondersteuning nodig had, vooral bij het uittypen van dit manuscript. Mijn dank gaat uit naar Sylvia Pijpers-Talboom en Ariane van Bommel, die met niet te evenaren snelheid mijn onleesbaar schrift in leesbare tekst overzetten. De engelse vertaling van de samenvatting werd verzorgd door Dr P.S. Page, waarvoor ik hem zeer erkentelijk ben.

Vermeld moeten nog worden de bijdragen van de Nederlandse Hartstichting en de firma Hoffmann-Laroche: De Nederlandse Hartstichting heeft het onderzoek in de beginfase drie jaar gesubsidiëerd, terwijl de firma Hoffmann-Laroche de voor het onderzoek benodigde placebotabletten leverde.

Ten laatste wil ik Jaan bedanken voor het aanvuren en aanmoedigen tijdens de laatste fase van deze helse klus: bedankt maatje!

Curriculum vitae.

De auteur van dit proefschrift zag op het omslagpunt van deze eeuw het levenslicht. Hij genoot van 1962 tot 1968 middelbaar onderwijs (gymnasium B) aan het Marnix van st. Aldegonde lyceum te Haarlem.

In 1968 werd de medicijnen studie aangevangen aan de Medische Faculteit Rotterdam. Deze studie werd beëindigd met het behalen van het artsexamen op 15 november 1974.

Van januari 1976 tot het begin van de opleiding tot chirurg in oktober 1976 werkte hij aan het opzetten van het in dit proefschrift beschreven onderzoek betreffende de rol van orale anticoagulantia bij perifere vaatlijden.

Van oktober 1976 tot oktober 1982 werd hij opgeleid tot algemeen chirurg op de afdeling Heelkunde van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Dijkzigt (opleiders Prof. Dr. H. Muller en Prof. Dr. H. van Houten). Tijdens de opleiding werd het onderzoek voortgezet.

Nadien was hij van oktober 1982 tot februari 1991 aan de afdeling Heelkunde verbonden als chirurg, waarbij de vaatchirurgie zijn voornaamste werkterrein vormde.

Tijdens deze periode was hij ook van september 1986 tot februari 1991 aangesteld als parttime medewerker van het Centrum voor Klinische Besliskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam. Een belangrijk deel van de in dit proefschrift beschreven testen werd in die periode op de gegevens van het onderzoek toegepast.

Vanaf februari 1991 is schrijver dezes werkzaam als chirurg in het Medisch Spectrum Twente, Enschede met wederom als voornaamste werkterrein de vaatchirurgie.

