

## Résumé

Le problème des rapports entre *l'usage du tabac et les maladies des coronaires* est important pour la médecine prophylactique. En plus de l'expérience médicale de nombreuses statistiques montrent aujourd'hui que l'usage du tabac active la sclérose des coronaires. Moins clair est le mécanisme de cette influence, mais cela ne devrait pas nous retenir, nous médecins, de faire connaître les dangers de l'usage du tabac. Je crois même que c'est notre devoir de le faire. *L'information* me paraît être l'arme la meilleure que le médecin ait à sa disposition. Retenons toutefois qu'il ne faut pas seulement informer le malade qui consulte son médecin, mais encore de larges cercles de la population et l'on devrait avoir recours pour cela aux autorités, car de même que pour chaque toxicomanie une lutte efficace n'est possible que sur la base la plus large.

## Anticoagulantien und Herzinfarkt

Von F. Koller und M. Schnebli, Zürich<sup>1</sup>

Es mag erstaunen, daß an einer Tagung, die der *Verhütung* des Herzinfarktes gewidmet ist, die Anticoagulantien speziell diskutiert werden. In der *Therapie* des Myokardinfarktes haben sich die gerinnungshemmenden Mittel, vor allem Dicumarin und seine Derivate, zwar allgemein durchgesetzt und bewährt; die Prognose ist durch sie wesentlich gebessert worden. Wenn wir jedoch diesen therapeutischen Effekt näher analysieren, so stellen wir fest, daß dabei die Beeinflussung der Koronarthrombose und des Myokardinfarktes als solchen von untergeordneter Bedeutung ist, während die Verhütung der thromboembolischen Komplikationen ganz im Vordergrund steht: Die Entstehung des Thrombus auf dem infarzierten Gebiet im linken Ventrikel, die Embolien im großen Kreislauf sowie die Beinvenenthrombosen mit konsekutiven Lungenembolien werden praktisch vollständig verhindert. Die Anticoagulantien sind somit in erster Linie *prophylaktische* Pharmaka.

Es stellt sich daher die Frage, ob nicht auch die Koronarthrombose verhütet werden könne. Begreiflicherweise ist die Bereitschaft für eine Anticoagulantien-Dauertherapie beim Patienten nach einem Herzinfarkt eher vorhanden als vor demselben. Aus diesem Grunde liegen bisher vor allem Untersuchungsserien vor, welche die Frage nach der Verhütung des *Reinfarktes* (bei bereits durchgemachtem Herzinfarkt) zu beantworten suchen. Der Wert derartiger Bestrebungen wird immer noch von gewisser Seite skeptisch beurteilt. McMichael zum Beispiel von der Postgraduate Medical School in London äußert sich in einem «Letter to the editors» im *Lancet* sehr kritisch; er wirft den Anhängern der Anticoagulantienprophylaxe vor, daß ihre Argumente gefühlsbetont seien, weist auf die Bedeutung psychologischer Faktoren hin und meint, daß die «reassurance and care of a good doctor is just as important as

---

<sup>1</sup> Autor: Prof. Dr. med. F. Koller, Krankenhaus Neumünster, Zollikerberg/Zürich.

anticoagulant pills». McMichael hat in England selbst die Antwort auf diese Stellungnahme gefunden: Unter dem Patronat des Medical Research Council wurde eine gewiß nicht gefühlsbetonte, sondern äußerst objektive und sorgfältige Untersuchung an zahlreichen englischen Kliniken durchgeführt. Von etwa 1000 Fällen mit Herzinfarkt sind nach strengen Kriterien 383 ausgewählt worden. Etwa die Hälfte wurde mit dem Anticoagulans Phenyldandion behandelt, die andere Hälfte erhielt äußerlich gleich aussehende Placebotabletten (die eine minimale, praktisch belanglose Menge desselben Anticoagulans enthielten). Es wurde darauf geachtet (vgl. Tabelle 1), daß die beiden Gruppen in bezug auf Verteilung der Geschlechter, der Altersstufen, der Zahl vorhergehender Infarkte usw. wirklich vergleichbar waren. Die Kontrolle der Patienten erfolgte bei beiden Gruppen in genau gleicher Weise, den Patienten beider Gruppen wurden dieselben Ratschläge bezüglich Einhaltung der Diät, des Rauchens usw. erteilt. Die Resultate sind kurz zusammengefaßt folgende: Die Todesrate ist bei der Gruppe ohne Anticoagulantien deutlich höher, vor allem aber ist die Frequenz der Reinfarkte einwandfrei niedriger in der Gruppe, welche Anticoagulantien erhalten hatte. Auch die Zahl der Fälle, welche die Arbeit wieder

Tabelle 1. *Anticoagulantien-Dauertherapie nach Herzinfarkt*  
(British Medical Research Council, Pickering et al 1959)

383 Patienten. Durchschnittliche Beobachtungsdauer ohne Therapie: 14 Monate;  
mit Therapie: 13 Monate

	<i>Ohne Anti-coagulantien</i>	<i>Mit Anti-coagulantien</i>
<i>Zahl der Fälle . . . . .</i>	188	195
<i>Geschlecht: ♂ . . . . .</i>	160	165
♀ . . . . .	28	30
<i>Alter: 40-54 Jahre . . . . .</i>	74	79
55-69 Jahre . . . . .	114	116
<i>Anamnese:</i>		
Früherer Infarkt 0 . . . . .	153	160
Früherer Infarkt 1 . . . . .	29	29
Früherer Infarkt 2 . . . . .	6	6
Angina pectoris . . . . .	107	107
Claudicatio . . . . .	10	19
Diabetes . . . . .	9	4

	<i>Ohne Anti-coagulantien</i>	<i>Mit Anti-coagulantien</i>
Todesfälle . . . . .	31 (17%)	22 (11%)
Reinfarkte . . . . .	60 (32%)	24 (12%)

aufnehmen konnten, ist bei den Behandelten größer, als bei den Nichtbehandelten. Dasselbe gilt auch für die Patienten, die nach dem Infarkt nicht mehr unter Angina pectoris litten.

Vor dieser englischen Untersuchung wurde bereits im Jahre 1957 durch Bjerkelund, Oslo, eine ähnliche, womöglich noch sorgfältigere Studie veröffentlicht. Die Beobachtungszeit erstreckt sich hier über 3 bis 3½ Jahre. Wiederum wurden zwei wirklich vergleichbare Gruppen, von denen die eine Dicumarol, die andere Placebotabletten erhalten hatte, einander gegenübergestellt. Die Resultate sind denjenigen der englischen Untersuchung recht ähnlich: eine deutliche, wenn auch nicht sehr erhebliche Reduktion der Todesrate bei den Behandelten und eine wiederum signifikante Senkung der Zahl der Reinfarkte bei der Gruppe, die Dicumarol erhalten hatte (Tabelle 2).

Tabelle 2. *Anticoagulantien-Dauertherapie nach Herzinfarkt*  
(C. J. Bjerkelund, Oslo)

237 Patienten. Durchschnittliche Beobachtungsdauer ohne Therapie: 37 Monate;  
mit Therapie: 42 Monate

	<i>Ohne Anti-coagulantien</i>	<i>Mit Anti-coagulantien</i>
Todesfälle . . . . .	42 (36%)	24 (20%)
Reinfarkte . . . . .	47 (40%)	26 (22%)

Eine ähnliche Untersuchung wurde in den USA von Manchester durchgeführt. Die Beobachtungszeit erstreckt sich bei dieser Studie sogar auf 5 Jahre. Die Resultate sind noch wesentlich besser, was die Todesrate anbetrifft, dagegen sind die Reinfarkte auch bei den behandelten Fällen nicht weniger häufig als bei den europäischen Untersuchungen (Tabelle 3).

Tabelle 3. *Anticoagulantien-Dauertherapie nach Herzinfarkt*  
(B. Manchester, Washington D. C.)

404 Patienten. Durchschnittliche Beobachtungsdauer ohne Therapie: 4 Jahre;  
mit Therapie: 5,23 Jahre

	<i>Ohne Anti-coagulantien</i>	<i>Mit Anti-coagulantien</i>
Todesfälle . . . . .	36 (13%)	6 ( 2,9%)
Reinfarkte . . . . .	68 (34%)	29 (14,2%)

Wir selbst haben uns nicht entschließen können, einer Gruppe von Patienten keine Anticoagulantien zu verabreichen, da wir bei Beginn unserer Untersuchungen von deren Wirksamkeit bereits überzeugt waren. Wir können daher keine Vergleichszahlen vorlegen. Die Todesrate bei den Behandelten ist auffallend niedrig, etwa der amerikanischen Arbeit entsprechend; es wurden auch sehr wenig Reinfarkte beobachtet (2 auf 83 Fälle mit durchschnittlicher Beobachtungszeit von 13 Monaten; Tabelle 4).

Tabelle 4. *Anticoagulantien-Dauertherapie nach Herzinfarkt*  
(Eigene Untersuchungen)

86 Patienten. Behandlungsdauer: 1-48 Monate, Durchschnitt 13 Monate.

	<i>Mit</i> Anti-coagulantien
Todesfälle . . . . .	4 (4,7%)
Reinfarkte . . . . .	2* (2,4%)
* Weitere 2 Reinfarkte, je 4 Monate nach Abbruch der Therapie.	

Welche Nebenwirkungen der chronischen Anticoagulantienverabreichung stehen diesen Erfolgen gegenüber? In Tabelle 5 ist die Zahl der Blutungen angegeben. Die tödlichen betreffen ausnahmslos zerebrale Blutungen. Es darf jedoch nicht vergessen werden, daß diesen Nebenwirkungen der Anticoagulantien eine wesentlich größere Zahl von zum Teil tödlichen thromboembolischen Komplikationen in der nichtbehandelten Gruppe gegenüberstehen. Lebensbedrohliche Blutungen können mit besserer Indikationsstellung und sorgfältiger, methodisch verbesserter Kontrolle weitgehend vermieden werden.

Tabelle 5. *Blutungs-Zwischenfälle bei Anticoagulantien-Dauertherapie nach Herzinfarkt*

	Behandelte	Blutungen Total	Tödliche Blutungen
1. Manchester . . . . .	204	6	0
2. Bjerkelund . . . . .	119	53	4
3. Brit. Med. Res. Council .	195	48	1
4. Eigene Fälle . . . . .	86	18	0

Über die Verhütung des Herzinfarktes überhaupt durch Daueranticoagulantientherapie der Angina pectoris liegen nur vereinzelte Beobachtungen vor. *Owren* und *Waalder* in Oslo haben 273 Patienten mit Angina pectoris wiederum in 2 Gruppen eingeteilt, von denen nur die eine dauernd mit Anticoagulantien

behandelt wurde. Die Resultate sind aus Tabelle 6 ersichtlich. Die Zahl der während der 5 Jahre beobachteten Herzinfarkte ist vor der Verabreichung der Anticoagulantien wesentlich größer als während der Anticoagulantienprophylaxe. Diese Ergebnisse müssen aber noch bestätigt werden. Es handelt sich um ein ausgesprochen poliklinisches Problem, und es wäre außerordentlich begrüßenswert, wenn an Polikliniken unseres Landes diese norwegischen Untersuchungen nachgeprüft werden könnten.

Tabelle 6. *Anticoagulantien-Dauertherapie der Angina pectoris* (Owren, Oslo, 1947)

275 Patienten. Beobachtungsdauer: 5 Jahre

Herzinfarkte	Vor Anticoagulantien-Therapie	Während Anticoagulantien-Therapie
Total . . . . .	102	23
Pro «Pat./Jahr» . . . . .	0,105	0,034

Die Anticoagulantien-Dauertherapie setzt zunächst eine sorgfältige Auslese der geeigneten Fälle voraus. Als Kontraindikation sind zu berücksichtigen: eine ausgesprochene Hypertonie, besonders die maligne Hypertonie, Blutungen im Augenfundus, hämorrhagische Diathesen irgendwelcher Art, Ulzerationen des Magendarmtraktes usw. Die Kontrolle wird entweder vom behandelnden Arzt oder vom Spital aus durchgeführt. Wir verwenden stets 2 Methoden zu dieser Kontrolle (die klassische Quicksche Methode sowie die quantitative Bestimmung des Faktors X [Stuartfaktor], die unabhängig ist vom Transport und die keine Thrombokinase benötigt)<sup>1</sup>. Durch diese doppelte Sicherung konnte die Zahl der Blutungen wesentlich verringert werden. Jeder Patient erhält Vitamin K<sub>1</sub> (Konaktion) mit nach Hause, damit er im Falle einer Blutung sich selbst diesen Antagonisten zuführen kann. Er trägt ferner eine Karte, auf der er auf gewisse Gefahren dieser Behandlung aufmerksam gemacht wird. Es wäre außerordentlich wünschenswert, wenn derartige Ambulatorien in vermehrtem Maße in der Schweiz gegründet würden. Sie sind nicht nur für die Dauertherapie des Herzinfarktes, sondern auch für diejenige des Vorhofflimmerns und der Mitralstenose (Morbus embolicus), für rezidivierende Thrombophlebitiden, Morbus Bürger, cerebrale Thrombosen usw. von Bedeutung.

Zusammenfassend stellen wir fest: Die Todesrate der Patienten, die einen Herzinfarkt überlebt haben, scheint unter Anticoagulantien-Dauertherapie gesenkt zu werden. Der Unterschied ist jedoch nur in der amerikanischen, nicht

<sup>1</sup> Vgl. Bachmann et al.

in den europäischen Statistiken signifikant. Die Differenz der behandelten und unbehandelten Fälle ist in den ersten 6 Monaten nach dem Infarkt am größten.

Die Reduktion der Zahl der Reinfarkte ist in allen 3 Serien statistisch gesichert. Sie ist besonders eindrucklich im Alter unter 55 Jahren (in dem die Zahl der Reinfarkte in der englischen Statistik auf einen Fünftel absinkt). Der Einfluß der Anticoagulantien-Dauertherapie macht sich während mindestens 2 Jahren geltend.

Die Wiederaufnahme der Arbeit ist unter Anticoagulantien in einem statistisch signifikant höheren Prozentsatz möglich als ohne diese Medikation. Patienten, die bereits 2 oder mehr Infarkte durchgemacht haben, scheinen unter Anticoagulantien weniger häufig an Reinfarkten zu erkranken. Die Verhütung eines Herzinfarktes überhaupt durch Anticoagulantien-Dauertherapie der Angina pectoris scheint bis zu einem gewissen Grade möglich; dieses Problem bedarf aber noch eingehender Bearbeitung.

Die Anticoagulantien (sowohl Heparin als ganz besonders die Dicumarinderivate) dienen in erster Linie der Präventivmedizin, mit andern Worten der Prophylaxe. Sie zeitigen die größten Erfolge in der Verhütung venöser und kardialer Thrombosen und den daraus entstehenden Embolien. Die Prophylaxe arterieller Thrombosen – koronarer, zerebraler, peripherer – liegt ebenfalls im Bereiche der Möglichkeit; infolge des stärkeren Hervortretens lokaler Faktoren ist diese Wirkung jedoch in einem geringeren Prozentsatz nachzuweisen. Immerhin rechtfertigen die bisherigen Resultate den Aufwand, den die Durchführung der Anticoagulantien-Dauertherapie mit sich bringt, in vollem Maße.

#### Literatur

- Bachmann F., Duchert F. und Koller F.:* The Stuart-Power Factor Assay and its Clinical Significance. *Thromb. Diath. haem.* 2, 24–38 (1958).
- Bjerkelund C. J.:* The Effect of longterm Treatment with Dicoumarol in myocardial Infarction. Oslo University Press 1957.
- Löffler W. und Schnebli M.:* Zur Anticoagulantientherapie des Herzinfarktes. *Münch. med. Wschr.*
- Manchester B.:* The Value of continuous (1 to 10 years) longterm Anticoagulant Therapy. *Ann. intern. Med.* 47, 1202 (1957).
- McMichael J.:* Long-term anticoagulant treatment for coronary-artery disease. *Lancet* 1, 528 (1958).
- Medical Research Council:* Report of Working Party (Pickering et al). An Assessment of longterm Anticoagulant Administration after cardiac Infarction. *Brit. Med. J.* 28, 803 (1959).
- Waalder B.:* The Effect of permanent anticoagulant Therapy on Symptoms and Mortality in Angina pectoris. 1957 *Acta Med. Scand.*

#### Résumé

L'auteur discute les résultats du traitement anticoagulant de longue durée après infarctus du myocarde. Il a traité lui-même 86 cas pendant 13 mois en moyenne. Pendant cette période il n'a constaté que deux récurrences (2,4%) et 4 décès (4,7%). 18 accidents hémorragiques ont été signalés dont aucun n'a été mortel. Ces résultats se comparent favorablement avec ceux de Bjerkelund, Manchester ainsi que ceux du British Medical

Research Council. La nécessité d'un contrôle sûr (la détermination du Facteur X = Facteur Stuart-Power) est soulignée.

### Summary

The author discusses the value of long-term anticoagulant treatment after myocardial infarction. 86 cases were treated in the author's department during 13 months (as an average). During this period only 2 reinfarcts (2.4%) and 4 deaths (4.7%) were observed. 18 bleeding episodes were recorded, none of them mortal. These results are compared with those of the British Medical Research Council, of Bjerkelund and Manchester. The importance of a reliable control method (determination of Factor X = Stuart-Power-Factor) is emphasized.

Aus der med. Abt. des Kantonsspitals Liestal (Chefarzt Dr. med. H. Scholer)

## Gedanken zur Prophylaxe im allgemeinen Das Problem der gesunderhaltenden Faktoren

Von Hans Scholer

Bei der Darstellung der Möglichkeiten einer Prophylaxe des Herzinfarktes scheint das Ereignishafte zu kurz gekommen zu sein. Schließlich ist aber der Herzinfarkt ein *Ereignis*, das bei vielen Personen, die nach unserer Ansicht die gleichen Voraussetzungen besitzen, wie wir sie bei den Trägern des Infarktes finden, *nicht* eintritt.

Das sic et nunc im Falle der arteriellen Thrombose und Infarzierung erfährt durch die bisher bekannten disponierenden Vorzustände noch keine genügende Erklärung.

Es ist naheliegend und entspricht unserer allgemeinen Denkmethode, daß wir versuchen, abweichende Vorzustände für ein später eintretendes Ereignis mindestens als *notwendige* Bedingungen in Anspruch zu nehmen. Sobald aber mehrere abweichende Vorzustände in Konkurrenz stehen, wie es im Falle der Herzinfarzierung offensichtlich zutrifft (Tabak-Mißbrauch, unphysiologische Fettzufuhr, besondere vegetative Reaktionslage u. a.), wird die Angelegenheit schon etwas schwieriger. Zunächst wird evident, daß es sich niemals um *hinreichende Ursachen* handelt und daß auch nicht sämtliche Zustände gleichzeitig erfüllt sein müssen. Die Bedingungen scheinen sich also offensichtlich vertreten zu können.

Das Ereignishafte des Herzinfarktes ist nun aber zweifellos nicht zu übersehen, und es deutet alles darauf hin, daß *im kleinen Zeitraum irgendeine Kompensation zusammenbricht*. Wenden wir uns dem Ereignis zu, so entnehmen wir seinem Vorkommen, daß stets kurz vorher etwas Besonderes *geschehen* sein muß. Es ist unmöglich, daß eine anatomische Struktur sich in dieser Zeit geändert haben könnte, auch wenn man in Betracht zieht, daß die Passage jeder Schwelle (ob sie nun morphologisch oder durch eine Konzentration determiniert sei) die Plötzlichkeit einer Änderung in sich schließt. Da aber noch