

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25506>

Please be advised that this information was generated on 2019-02-21 and may be subject to change.

Conservatieve behandeling van claudicatio intermittens

V. Kaiser*, H. Wollersheim**

De behandeling van de patiënt met claudicatio intermittens wordt mede bepaald door het stadium van de aandoening, de progressie van het vaatlijden, de ervaren pijn en sociale belemmering, de combinatie met eventuele cardiovasculaire risicofactoren en comorbiditeit.

Bij Fontaine stadium II zonder snelle progressie staan conservatieve maatregelen voorop (loopoefeningen, verbetering algemene conditie, rookstop en voetverzorging). Naast voorlichting (eventueel ondersteund met folders) over de gunstige prognose wordt de relatie met eventuele cardiovasculaire risicofactoren uitgelegd en aangepakt.

De medicamenteuze behandeling is geen vervanging voor meer causale therapie zoals bewegingsoefeningen of - indien geïndiceerd - gewichtsverlies, stoppen met roken, radiologische of chirurgische ingrepen. De effectiviteit van de meest gebruikte middelen en nieuwe ontwikkelingen zullen worden besproken.

Leefwijzen en risicofactoren

Bij de behandeling van hart- en vaatziekten wordt veel aandacht besteed aan het verminderen van het risico.

Beïnvloedbare risicofactoren zijn:

- roken;
- hypertensie;
- diabetes mellitus;
- hypercholesterolemie;
- overgewicht.

Niet-beïnvloedbare risicofactoren zijn:

- mannelijk geslacht;
- hogere leeftijd;
- familiale aanleg.

Bij het perifeer arterieel vaatlijden vormen roken en diabetes mellitus de grootste risicofactoren. Risicofactoren treden zelden alleen op. De meeste grote onderzoeken zijn echter gericht op het effect van risicoverlaging door behandeling van één risicofactor. Hierbij wordt voorbij gegaan aan het meestal gecombineerd voorkomen van risicofactoren.¹

Roken

Roken is de grootste risicofactor voor het ontstaan van claudicatio intermittens, het verergeren ervan en het optreden van complicaties. Van de patiënten met aangetoond perifeer vaatlijden rookt 75-90 procent of heeft gerookt.² In een prospectief onderzoek werd verbetering van de loopafstand waargenomen bij 85 procent van de patiënten die gestopt waren met roken tegenover 20 procent van de 'niet-stoppers'. De loopafstand waarbij klachten ontstonden, nam duidelijk toe bij 40 procent van de 'stoppers' in tegenstelling tot geen toename bij niet-stoppers. De toename van klachten, met name rustpijn, en het aantal amputaties was in de groep rokers (patiënten die waren blijven roken) duidelijk groter dan in de groep niet-rokers. Dit gold ook voor patiënten die waren gestopt met roken.³

Ook op de morbiditeit en sterfte ten gevolge van andere cardiovasculaire aandoeningen heeft stoppen met roken een gunstig effect. Perifeer vaatlijden-patiënten hebben een twee tot driemaal zo hoog risico als de normale populatie om binnen vijf jaar te overlijden aan een coronaire aandoening. Door te stoppen met roken wordt dit risico gehalveerd.⁴

Het aantal patiënten met perifeer vaatlijden die daadwerkelijk stoppen met roken is laag: in een onderzoek met 340 patiënten met claudicatieklachten bleek na één jaar slechts 11 procent gestopt te zijn met roken. Dit in tegenstelling tot patiënten met een myocardinfarct waarvan circa 50 procent blijvend stopt en bij wie een duidelijke afname van het risico van vroegtijdige sterfte was met 40 procent.⁵ Het effect van rookstopstrategieën is teleurstellend. Het aantal stoppers varieert van 5 procent bij een eenmalig advies om te stoppen met roken tot 26 procent bij patiënten die naast nicotinepleisters een intensief begeleidingsprogramma volgen. In de huisartspraktijk is het maximaal aantal stoppers ongeveer 18 procent. Het toegevoegde effect van nicotinepleisters of -kauwgom beperkt zich tot de eerste drie maanden; na één jaar is er geen relevant verschil meer tussen gebruikers en niet-gebruikers met betrekking tot het aantal stoppers.⁶

In een meta-analyse van een groot aantal onderzoeken naar het effect van een stopadvies voor roken, bleek dat de beste wijze waarop patiënten kunnen worden gemotiveerd om te stoppen, is het telkens herhalen van het doel dat bereikt kan worden door te stoppen met roken in een persoonlijk gesprek met de behandelend arts (consult) en het verwoorden van de mogelijke gevolgen van het niet stoppen met roken.⁴

Hypertensie

Hypertensie verhoogt het risico op perifeer vaatlijden aanzienlijk.⁷ Elke verhoging van de tensie met 5 mmHg verdubbelt het risico op het optreden van claudicatio intermittens.⁸ Behandeling van hypertensie leidt tot vermindering van het aantal cerebrovasculaire accidenten en - in mindere mate - van minder vaak optredend coronairlijden. Het preventieve effect van bloeddrukverlaging op claudicatieklachten en doorbloeding van het been is slechts in een enkel onderzoek direct aangetoond.⁹

* Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit Maastricht

** Afd. Inwendige Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis St. Radboud, Nijmegen

De literatuur betreffende behandeling van hypertensie bij patiënten met perifeer vaatlijden beperkt zich veelal tot effectiviteit van medicijnen en hun bijwerkingen. De meeste aandacht gaat daarbij uit naar de betablokkers. Deze middelen hebben nauwelijks effect op de klachten of op de loopafstand. Wel ervaren patiënten de bij betablokkers vaker voorkomende koude voeten als hinderlijk.¹⁰

Bij een nieuw in te stellen patiënt met hypertensie is het gebruik van andere antihypertensiva te overwegen. De theoretische voordelen van calciumantagonisten en ACE-remmers ten opzichte van de betablokkers zijn in vergelijkende onderzoeken niet overtuigend aangetoond. Er zijn dan ook onvoldoende argumenten om bij een goed gereguleerde bloeddruk en een stabiele claudicatio te stoppen met een betablokker of calciumantagonist.¹¹

Diuretica en in tweede instantie ACE-remmers lijken de aangewezen middelen voor behandeling van hypertensie bij claudicatio intermittens. De keuze van antihypertensivum wordt mede bepaald door de aanwezigheid van comorbiditeit (diabetes mellitus, CARA, jicht).¹²

Diabetes mellitus

Intensieve behandeling en begeleiding bij patiënten met diabetes mellitus type I (insuline-afhankelijk) leidde tot een reductie van voornamelijk microvasculaire complicaties. Wellicht kan dit worden geëxtrapoleerd naar de patiënt met diabetes mellitus type II. De effecten van een goede regulatie op het beloop van de macrovasculaire complicaties waren minder duidelijk.¹³

Hypercholesterolemie

Patiënten met een hoog cholesterol (grenswaarde: 6,5 mmol/l) hebben een tweemaal zo grote kans op het krijgen van claudicatio intermittens als patiënten met een laag cholesterol.¹⁴ Hughson vond geen significant verschil in cholesterolwaarden tussen patiënten met en zonder claudicatio intermittens; eerstgenoemden hadden wel significant hogere triglyceriden. In de vele onderzoeken naar cholesterolverlaging zijn vooral eindpunten met betrekking tot hart en hersenvaatlijden onderzocht. In slechts enkele onderzoeken is tevens gekeken naar de effecten van cholesterolverlaging op progressie van het perifeer vaatlijden. De effecten op klinische parameters van claudicatio intermittens waren gering.¹⁵

Introductie van HMG-CoA-reductaseremmers (statines) heeft een effectievere daling van cholesterolconcentratie mogelijk gemaakt. Het effect op de progressie van het perifeer vaatlijden is vooralsnog gering gebleken. Extreme verlaging van de cholesterolconcentratie heeft wel regressie van atherosclerose tot gevolg.¹⁶

Overgewicht

Overgewicht als risicofactor voor perifeer vaatlijden is duidelijk minder sterk dan voor coronair of cerebrovasculair vaatlijden. De invloed van overgewicht op claudicatioklachten is moeilijk na te gaan omdat factoren die het gewicht beïnvloeden, zoals dieet en mate van lichaamsbeweging, ook al van invloed zijn op het perifeer vaatlijden. Theoretisch gesproken beperkt een hoger gewicht de loopafstand. In een onderzoek heeft men dit effect onderzocht door aan de onderzochte patiënten extra gewichten 'toe te voegen'. Elke toegevoegde kilo gewicht vermin-

derde de loopafstand waarbij klachten optraden met circa 10 meter. Gewichtsbeperking door middel van een laagcalorisch dieet en het bevorderen van lichaamsbeweging dienen deel uit te maken van secundaire preventie van vaatlijden.¹⁷

Homocysteinemie

Bij patiënten met een vroege uiting van atherosclerotisch vaatlijden (jonger dan 50 jaar) dient men bedacht te zijn op een verhoogde plasmaconcentratie homocysteïne als risicofactor.¹⁸ Ook voor patiënten met een heterozygote homocysteinemie lijkt toedienen van foliumzuur het risico te verlagen. Of actief opsporen van homocysteinemie is aangewezen, is nog niet duidelijk.¹⁹

Medicamenteuze therapie

Bij de medicamenteuze behandeling van claudicatio intermittens worden verschillende middelen gebruikt.

Omdat het beloop van claudicatio verschilt per patiënt, conservatieve maatregelen als looptraining en stoppen met roken effectief zijn en er sprake is van een aanzienlijk placebo-effect, is het moeilijk de werkzaamheid van medicamenten ondubbelzinnig vast te stellen.

Klachten ten gevolge van een gefixeerde arteriële obstructie kunnen moeilijk medicamenteus worden beïnvloed,²⁰⁻²¹ zodat pas bij onvoldoende resultaat van looptraining en stoppen met roken, een proefbehandeling van drie maanden kan worden gegeven.

Op grond van werkingsmechanisme kan men de middelen die worden gebruikt voor de verbetering van perifere doorbloedingsstoornissen indelen in twee groepen:

- vaatverwijdende farmaca;
- reologische middelen.

Vaatverwijders

Het is theoretisch moeilijk te begrijpen hoe een reeds pathologisch veranderde atherosclerotische en dus stijvere vaatwand, nog kan reageren op vasodilaterende prikkels. Bovendien kunnen vaatverwijders falen, indien zij op gezonde bloedvaten meer effect hebben dan op het pathologische, gefixeerde deel met erachter reeds maximale vasodilatatie door de hypoxie. De therapie zou zo ten gunste komen van het gezonde gebied, waardoor aan het ischemische gebied bloed wordt onttrokken. Men spreekt van het 'steal effect'; dit is overigens nooit overtuigend bewezen. Ook het verbeterend effect dat vaatverwijdende stoffen zouden hebben door stimulering van de vorming van collateralen, is nooit is aangetoond. Vaatverwijders zijn bij atherosclerotische vernauwingen dikwijls onwerkzaam, wellicht zelfs gecontraïndiceerd.²²⁻²³

Men dient terughoudend te zijn met het gebruik van vaatverwijdende stoffen en deze te beperken tot circulatiestoornissen waarbij een duidelijk spastische component is aangetoond.

De verschillende vaatverwijdende farmaca kan men groeperen naar sympatholytica, specifieke vaatverwijders, calciumantagonisten en prostacycline analogen.

Sympatholytica

Sympatholytica (prazosine, isoxsuprine) zijn niet in gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met claudicatio

intermittens onderzocht en dienen dan ook niet te worden voorgeschreven.

Aspecifieke vaatverwijders

Nicotinezuurderivaten, zoals nicotynylalcohol en xantinolnicotinaat, worden na resorptie omgezet in nicotinezuur. Dit zorgt voor vasodilatatie van huidvaten in de bovenste lichaamshelft (gezicht, nek, armen en spiervaten) door stimulatie van de prostacyclinesynthese, remming van plaatjesaggregatie en een fibrinolytische werking. Nicotinezuur verlaagt de plasmatriglyceriden- en cholesterolconcentraties. Cyclandelat zou een rechtstreekse papaverine-achtig vaatverwijdende werking op het gladde spierweefsel van de vaatwand hebben. Er zijn geen dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken die een overtuigend effect van deze aspecifieke vaatverwijders op de loopafstand bij claudicatio laten zien.²²⁻²³

Calciumantagonisten

Dihydropyridines (bijvoorbeeld amlodipine en nifedipine) zijn van deze stoffen het meest uitgesproken vaatverwijdend. Er is nooit in gecontroleerde onderzoeken aangetoond dat deze vaatverwijding de claudicatio-klachten gunstig beïnvloedt, wellicht omdat vooral de huid- en niet de spierdoorbloeding toeneemt. Momenteel vindt uitvoerig gecontroleerd onderzoek plaats naar de wellicht anti-atherogene eigenschappen van dihydropyridines.²⁴

Prostacycline-analogen

Iloprost wordt voorlopig alleen intraveneus (poli)klinisch toegediend onder gelijktijdige observatie van de bloeddruk. Iloprost was volgens de resultaten van een zestal gecontroleerde onderzoeken werkzaam bij Fontaine stadium III en IV.²⁵ Helaas werden in deze onderzoeken vrij zwakke eindpunten gebruikt (pijn, ulcusgenezing). De effecten van iloprost op de loopafstand bij claudicatio zijn onvoldoende onderzocht, zodat er voorlopig geen plaats voor bestaat bij Fontaine stadium II.²⁶ Hoewel niet geheel overtuigend, beperkt de toepassing van iloprost zich tot de klinische behandeling (eventueel dagbehandeling) van patiënten met ernstige thromboangiitis obliterans of kritieke ischemie, indien chirurgische vaatreconstructie niet mogelijk is.

Farmaca met primair reologische eigenschappen

Buflomedil

Buflomedil heeft verschillende effecten zoals inhibitie van α -receptoren, remming van trombocytenuaggregatie, toename van de vervormbaarheid van de erythrocyten en afname van de bloedviscositeit. Het werkingsmechanisme dat verantwoordelijk is voor de overigens omstreden en geringe verbetering van de loopafstand bij patiënten met claudicatio, staat niet vast. In enkele gepubliceerde dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met buflomedil bij patiënten met een maximale loopafstand van 400 meter, nam loopafstand toe met 25-40 procent tegenover 7-25 procent in de placebogroep.²⁷ Hoewel dit een statistisch significante verbetering betreft, kan deze niet als klinisch relevant worden beschouwd. De onderzoeken vergeleken het effect van buflomedil niet met dat

van looptraining. Indien effectief, wordt het effect op de pijnvrije loopafstand binnen twee tot vier weken waargenomen. Bijwerkingen zijn tekenen van vaatverwijding.

Pentoxifylline

Pentoxifylline heeft geringe vaatverwijdende eigenschappen, remt de trombocytenuaggregatie en verlaagt het fibrinogeen gehalte. Vooral de verhoging van de vervormbaarheid van de erythrocyten wordt verantwoordelijk geacht voor de positieve invloed op de perifere doorbloeding, met name in de microcirculatie. Hoewel in een groot gecontroleerd onderzoek bij claudicatio een statistisch significante verbetering van de loopafstand werd aangetoond,²⁸ zijn de wijze van statistische analyse en de klinische relevantie daarvan (22 m winst in pijnvrije loopafstand) omstreden. Er zijn ook gecontroleerde onderzoeken waaruit geen effect van pentoxifylline bleek.²⁹ Als na drie maanden het effect onvoldoende is, heeft verdere voortzetting geen zin. Bijwerkingen zijn gering en niet van ernstige aard, zoals geringe tekenen van vaatverwijding, buikklachten en zelden bloedingen.

Plaatjes-aggregatieremmers

De centrale rol van de bloedplaatjes bij de atherogenese (het ontstaan van atheromateuze plaques in de arteriewand) en de gunstige effecten van plaatjesaggregatieremmende middelen die zijn beschreven bij neurologische en cardiologische vaataandoeningen, hebben de verwachting gewekt dat ook bij de medicamenteuze behandeling van perifeer vaatlijden een rol voor deze middelen is weggelegd. Er is veel aandacht besteed aan de preventie van recidieven van TIA's en CVA's en aan de primaire preventie van myocardinfarcten door het toedienen van acetylsalicylzuur.³⁰ De remming van de plaatjesaggregatie door acetylsalicylzuur en dipyridamol kon worden aangetoond bij patiënten met perifeer vaatlijden. Angiografisch werd geringe progressie van perifere atherosclerose in de behandelde groep aangetoond. Er was echter geen duidelijke verbetering van de loopafstand.³¹ Remming van plaatjesaggregatie reduceert bij patiënten met claudicatio intermittens wel de kans op complicaties van het vaatlijden in de zin van een verminderde kans op een bypassoperatie, vermindering van re-occlusies na percutane transluminale angioplastiek of na chirurgie.³² Het voorschrijven van acetylsalicylzuur in de behandeling van perifeer vaatlijden is vooralsnog speculatief.

Anticoagulantia

Slechts in een enkel onderzoek is het effect van anticoagulantia op het klinische beloop van claudicatio intermittens bestudeerd. Progressie van het vaatlijden in de zin van een verhoogde kans om te worden geopereerd, bleek kleiner te zijn in de behandelde groep dan in een groep met placebobehandeling. Klinische effectiviteit kon minder overtuigend worden aangetoond.³³ De doorgankelijkheid van bypasses en de overleving werden door het gebruik van orale anticoagulantia bij geopereerde patiënten positief beïnvloed.³⁴

Experimentele behandelingen

Er bestaat een bont scala van experimentele en 'alternatieve' onbewezen farmacologische behandelingen die he-

laas toch worden gebruikt, ook door reguliere artsen. Een aantal van de besproken onwerkzame vaatverwijders (vooral sympatholytica en specifieke vaatverwijders) worden in een aantal alternatieve klinieken in Nederland maar ook in reguliere ziekenhuizen vaak in mengcocktails intraveneus toegediend. Het onderzoek op dit gebied laat zeker geen praktische toepassingen toe.

Chelatietherapie

Chelatietherapie is een van de bekendste en meest omstreden behandelingen met betrekking tot claudicatio intermittens. Het werkingsmechanisme zou gebaseerd zijn op het mobiliseren van calciumionen uit plaques en het binden van de ionen in de circulatie met behulp van intraveneus toegediend ededaat, dat als calciummededaat zou worden uitgescheiden. Los van de vraag of een dergelijk werkingsmechanisme plausibel is, is de werkzaamheid in gecontroleerde onderzoeken nooit overtuigend aangetoond.³⁵ Bovendien werden aanzienlijke bijwerkingen (nierfunctiestoornissen, acute hypocalciëmie) waargenomen.

Conclusie

Concluderend zijn bovenstaande middelen geen vervanging voor meer causale therapie zoals bewegingsoefeningen of - indien geïndiceerd - gewichtsverlies, stoppen met roken, radiologische of chirurgische ingrepen.

Vasodilatoria zijn niet geïndiceerd. Pentoxifylline kan drie maanden op proef worden gegeven. Bij thromboangiitis obliterans en kritieke ischemie kan iloprost intraveneus op proef gedurende drie weken worden gegeven. Acetylsalicylzuur lijkt vooral profylactisch geïndiceerd bij bekend cerebraal of cardiovasculair lijden. Voor anticoagulantia is voorlopig geen plaats bij chronische ischemie, uiteraard wel bij acute trombotische gebeurtenissen en wellicht bij de profylaxe van restenose na interventies.

Literatuur

1. Smit AJ. Combined cardiovascular risk intervention: a bridge between primary and secondary prevention? *Neth J Med* 1996; 48: 125-7.
2. Cole CW, Hill GB, Farzad E, et al. Cigarette smoking and peripheral arterial occlusive disease. *Surgery* 1993; 114: 753-6.
3. Blomberry PA. Intermittent claudication. An update on management. *Drugs* 1987; 34: 404-10.
4. Kottke TE, Battista RN, DeFriesse GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; 259: 2883-9.
5. Deckers JW, Agema WRP. Effecten van stoppen met roken van sigaretten met patienten met coronarialijden. *Hart Bulletin* 1994; 25: 3-8.
6. Pieterse ME, Boekema AG, Mudde NA, et al. Stoppen met roken via de huisartspraktijk. *Huisarts Wet* 1992; 35: 338-41.
7. Jelnes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, et al. Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *Br Med J* 1986; 293: 1137-40.
8. Dagenais GR, Maurice S, Robitaille NM, Gingras S, Lupien PJ. Intermittent claudication in Quebec men from 1974-1986: the Quebec Cardiovascular Study. *Clin Invest Med* 1991; 14: 93-100.
9. Lepantalo M, von Knorring J. Walking capacity of patients with intermittent claudication during chronic antihypertensive treatment with metoprolol and methyldopa. *Clin Physiol*. 1984; 4: 275-82.
10. Svendsen TL, Jelnes R, Tonessen KH. The effects of Acebutolol and Metoprolol on walking distances and distal blood pressure in hypertensive patients with intermittent claudication. *Acta Med Scand* 1986; 219: 161-5.
11. Roberts DH, Tsao Y, McLoughlin GA, Breckenridge A. Placebo-controlled comparison of captopril, atenolol, labetalol and pindolol in hypertension complicated by intermittent claudication. *Lancet* 1987; 337: 650.
12. Nederlands Huisarts Genootschap. Standaard Hypertensie. *Huisarts Wet* 1991; 34: 389.
13. The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
14. Hughson WG, Mann JJ, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *BMJ* 1978; 1: 1379-81.
15. Groot E de, Jukema JW, Boven AJ van, et al. Effect of pravastatin on progression and regression of coronary atherosclerosis and vessel wall changes in carotid and femoral arteries; a report from the Regression Growth Evaluation Statin Study. *Am J Cardiol* 1995; 76: 40C-46C.
16. Kroon AA, Asten WNJC van, Stalenhoef AFH. The effect of LDL-apheresis on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996: in press.
17. Wyatt MG, Scotte PMJ, Scott DJA, Poskitt K, Baird RN, Horrocks M. Effect of weight on claudication distance. *Br J Surg* 1991; 78: 1386-8.
18. Molgaard J, Malinow MR, Lassvik C, Holm AC, Upson B, Olsson AG. Hyperhomocyst(e)inaemia: an independent risk factor for intermittent claudication. *J Int Med* 1992; 231: 273-9.
19. Boushley CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulski AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
20. Bevan EG, Waller PC, Ramsay LE. Pharmacological approaches to the treatment of intermittent claudication. *Drugs Aging* 1992; 2: 125-36.
21. Cameron HA, Waller PC, Ramsay LE. Drug treatment of intermittent claudication: a critical analysis of the methods and findings of published clinical trials, 1965-1985. *Br J Clin Pharm* 1988; 26: 569-76.
22. Coffman JD. Vasodilator drugs in peripheral vascular disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 313-7.
23. Offerhaus L. Geneesmiddelen voor de behandeling van arteriële doorstromingsstoornissen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 51-3.
25. Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994; 13: 133-42.
26. Grant SM, Goa KL. Iloprost. A review of its pharmaco-

- dynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potentials in peripheral vascular disease, myocardial ischaemie and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 1992; 43: 889-924.
27. Clissold SP, Lynch S, Sorkin EM. Buflomedil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in peripheral and cerebral vascular diseases. *Drugs* 1987; 33: 430-60.
 28. Porter JM, Cutler BS, Lee BY, et al. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J* 1982; 104: 66-72.
 29. Radack K, Wyderski RJ. Conservative management of intermittent claudication. *Ann Int Med* 1990; 113: 135-46.
 30. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. 1. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
 31. Hess H, Mietaschk A, Deischel G. Drug induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease: a prospective double-blind arteriographically controlled trial. *Lancet* 1985; 332: 415-9.
 32. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. 2. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br Med J* 1994; 308: 159-68.
 33. Smit P de. Orale anticoagulantia en perifeer vaatlijden. *Hartbulletin* 1995; 26: 178-80.
 34. Kretschmer G, Wenzl E, Wagner O, et al. Influence of anticoagulant treatment in preventing graft occlusion following saphenous vein bypass for femoropopliteal occlusive disease. *Br J Surg* 1986; 73: 689-92.
 35. Rij AM van, Solomon C, Packer SG, Hopkins WG. Chelation therapy for intermittent claudication. A double-blind, randomized, controlled trial. *Circulation* 1994; 90: 1194-9.

Wat kan er nog
onderzocht worden,
als u uw hart niet
laat spreken?

De Hartstichting bestrijdt hart- en vaatziekten door baanbrekend wetenschappelijk onderzoek te steunen, zodat de diagnose en behandeling voor patiënten verbetert. Dat kunnen we alleen met uw hulp.



Wie een hart heeft, geeft. Giro 300.