

ge) verband tussen hospitalisatie en perinatale sterfte dat ook wij reeds vaststelden op provinciaal niveau, wordt in de gestandaardiseerde cijfers van HOOGENDOORN en CITTEUR bevestigd. Het berekenen van correlatiecoëfficiënten is o.i. weinig zinvol, en zeker bij lineaire regressie. Hoewel HOOGENDOORN en CITTEUR zich dus o.i. van slecht gereedschap hebben bediend, zijn wij voor deze gelegenheid graag bereid hen met hun eigen wapenen te bestrijden. Nemen wij bijvoorbeeld de gestandaardiseerde cijfers voor de perinatale sterfte en de cijfers voor hospitalisatie uit tabel 1 van HOOGENDOORN en CITTEUR voor de periode 1971-1973. Bij nadere beschouwing blijkt een daling van de perinatale sterfte van circa 20‰ naar 16,7‰ op te treden bij een toeneming van de hospitalisatie van 31,62 % naar 37,26% (een factor 1,18).

Bij een daaropvolgende sterke toeneming van de hospitalisatie van 37,26% naar 60,13% (een factor 1,61) blijft de perinatale sterfte vrijwel constant (gem. 16,86, s 0,5), dit dan verdeeld over 9 van de 11 provincies. Lineaire regressie voor hospitalisatie boven 37% geeft hier $r = -0,23$ bij een vrijwel horizontaal lopende regressielijn. De perinatale sterfte is 16,99‰ bij 40% hospitalisatie en 16,66‰ bij 60% hospitalisatie.

Nogmaals, wij achten de gebruikte methode niet juist; wij volgen slechts de door HOOGENDOORN en CITTEUR toegepaste werkwijze. Wij menen dat zij dan ook tot de conclusie zouden moeten komen dat bij hospitalisatie boven 37% geen correlatie meer aantoonbaar is tussen de hospitalisatie en de perinatale sterfte, laat staan een causaal verband.

HOOGENDOORN en CITTEUR dienen dan ook niet verbaasd te zijn dat wij in onze tabel 8 over hospitalisatie en perinatale sterfte in steden met meer dan 100.000 inwoners geen verband tussen de twee factoren konden aantonen (TREFFERS 1978). Immers, in al deze steden was de hospitalisatiegraad hoger dan 37%! In ernst: HOOGENDOORN en CITTEUR maken zich wel wat erg gemakkelijk af van het door ons aangevoerde cijfermateriaal; hun voor pariteit en leef-tijd gestandaardiseerde cijfers verschillen weinig van de onze. Het wegwuiven van onze argumenten met de opmerking: „er is niet gestandaardiseerd” is dan ook misplaatst, te meer daar HOOGENDOORN en CITTEUR zelf ten onrechte geen rekening houden met de gemeentegrootte.

Tot slot nog een opmerking over de essentie van deze discussie: een correlatie is nog geen causaal verband. HOOGENDOORN en CITTEUR vinden evenals wij een geringe correlatie (wij zouden liever spreken over een gering verband) tussen hospitalisatie en perinatale sterfte bij de provinciale cijfers. De overige door hen gevonden verbanden tussen de twee grootheden betreffen correlaties in tijdreeksen van twee in de tijd veranderende variabelen (misschien in andere wetenschappen gebruikelijk, maar daarom in dit geval niet minder misleidend). Ook het invoeren van een nieuwe variabele en het vervolgens, na multipale correlatierekening weer uit de hoed toveren van de oude correlatie, kennelijk omdat de nieuwe variabele niet relevant is voor het onderhavige probleem, levert geen nieuwe gezichtspunten op. Wij verbazen ons overigens over de o.i. vreemde gelijkstelling van opnamecoëfficiënt met de toegankelijkheid voor de moderne geneeskunde (en dat in een tijd waarin allerwegen geroepen wordt dat de eerste lijn moet worden versterkt en het aantal ziekenhuisopnamen moet worden teruggedrongen!). Wat overblijft in het artikel van HOOGENDOORN en CITTEUR is een zeer geringe en op aanvechtbare wijze berekende correlatie op provinciaal niveau. Niet meer en niet minder. Geen causaal verband.

Literatuur: HOOGENDOORN, D. (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1171 — HOOGENDOORN, D. en C. A. W. CITTEUR (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1857. — TREFFERS, P. E. (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 291. — TREFFERS, P. E. en W. BREUR (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1856.

Amsterdam, december 1978

P. E. TREFFERS
W. BREUR

Halothaan-hepatitis

Het moet trouwe *Lancet*-lezers wel bevreemd hebben in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* dezelfde publicatie tegen te komen, die ze een half jaar eerder ook al hadden gelezen (SHERLOCK 1979). Verscheen het artikel oorspronkelijk nog onder het hoofd „Point of view”, nu achtte de redactie van het N.T.v.G. het kennelijk beter om het onder de rubriek „Commentaar” te publiceren. Men kan zich afvragen: Commentaar van wie en waarop? Hoewel in de *Lancet* na de publicatie een stroom van reacties losbarste, waarvan sommige een vernietigende kritiek op professor SHEILA SHERLOCKS gezichtspunt inhielden, gaat de redactie van het N.T.v.G. hieraan geheel voorbij. Wij kunnen ons voorstellen dat de redactie een discussie op gang wil brengen over de zogenaamde halothaan-hepatitis, maar om dan als uitgangspunt een stuk te gebruiken dat al aan zoveel kritiek heeft blootgestaan, lijkt ons een ongelukkige keus. Voor een juiste beoordeling van SHERLOCKS artikel is het ten zeerste aan te bevelen de reacties in de *Lancet* te lezen (BENNETTS 1978; COUSINS e.a. 1978; JOHNSTONE 1978; KIRKHAM en NASSIM 1978; MANNERS 1978; STRUNIN 1978).

In haar artikel beschrijft SHERLOCK het beeld van een hepatitis, ontstaan na een narcose met halothaan. Als internist-hepatoloog constateert ze een duidelijke onwil bij de anesthesisten om de ernst van de situatie in te zien. Bovendien meent ze dat anesthesisten deze complicatie niet kennen, omdat ze hun patiënten na de operatie niet meer zien.

Geen ander is zich echter zo bewust van de gevaren en mogelijke complicaties van anaesthetica als juist de anesthesist. De hepatotoxische werking van gehalogeneerde koolwaterstofverbindingen is hem al bekend sinds het gebruik van chloroform. Een belangrijk deel van het onderzoek naar de toxiciteit van de gehalogeneerde koolwaterstofverbindingen is verricht door farmacologen en anesthesisten. Een ware overvloed van publicaties over dit onderwerp is dan ook te vinden in de anesthesiologische, toxicologische en farmacologische vaktijdschriften. SHERLOCK meent zoveel inzicht te hebben in de anesthesische praktijk, dat zij niet schroomt raadgevingen te verstrekken betreffende het te voeren beleid. Haar stelling dat halothaan liever niet gebruikt moet worden bij kleine ingrepen, is een ongenueanceerde en onverantwoorde uitspraak. Dit impliceert immers dat halothaan gereserveerd moet worden voor de grote en langdurige ingrepen. Maar het zijn juist de kort durende ingrepen waarbij gasvormige anaesthetica, zoals halothaan de voorkeur kunnen hebben boven de intraveneuze. Bovendien is de toegediende hoeveelheid halothaan hierbij gering. Met deze uitspraak suggereert SHERLOCK ook dat er andere, betere middelen dan halothaan zijn. Het narcoserisico bestaat echter uit meer dan het gevaar voor leverafwijkingen. Geen enkel

anaestheticum is volledig veilig en zonder gevaar voor complicaties.

De opvatting van SHERLOCK over het halothaan-metabolisme is erg eenvoudig. Niet alleen door oxydatie, maar ook door reductie kan halothaan in de lever worden afgebroken. Het deel dat gemetaboliseerd wordt, is overigens slechts 10-20% van de geïnhalerde dosis. Het overgrote deel wordt onveranderd via de longen weer uitgescheiden. Onder normale omstandigheden wordt halothaan afgebroken tot niet-toxische eindproducten, maar onder anaërobe omstandigheden vindt afbraak van halothaan ook plaats door reductie. Deze weg is het eerst beschreven door COHEN in 1975. Bij de afbraak door middel van reductie ontstaan tussenproducten die waarschijnlijk covalente bindingen aangaan met levermacromoleculen, en deze zouden leverbeschadiging kunnen geven (WIDGER 1976). Mogelijk stimuleren de covalent gebonden metabolieten ook enige immunologische veranderingen die zijn beschreven bij patiënten met een zogenaamde halothaanhepatitis (WALTON 1978).

De betekenis van de oxygenatie bij het ontstaan van leverbeschadiging wordt door SHERLOCK in het geheel niet vermeld. De beschermende werking op de levercellen door hoge zuurstofspanningen in de weefsels tijdens algehele anesthesie is o.a. door PRATILAS e.a. (1978) aangetoond.

Niet om te ontkennen dat halothaan leverafwijkingen zou kunnen veroorzaken, maar om aan te geven dat de zaken gecompliceerder zijn dan SHERLOCK ons wil doen geloven, volgen hier nog enkele opmerkingen. Het is reeds lang bekend dat na operaties, al dan niet ondergaan onder algehele anesthesie, leverfunctiestoornissen kunnen ontstaan. GARSKA e.a. (1978) onderzochten onlangs nog de invloed van verschillende narcosetechnieken op de leverfunctie. Drie groepen van elk 30 patiënten, die een abdominale gynaecologische ingreep moesten ondergaan, kregen drie verschillende anesthesieën. Bij de eerste groep werd halothaan gebruikt, de tweede kreeg neuroleptanesthesie en de derde een peridurale anesthesie. Alle patiënten vertoonden veranderingen van het leverenzym patroon. De SGPT, GLDH (glutamaat-dehydrogenase) en gamma-GT bereikten pathologische waarden na de zesde post-operatieve dag. Er was geen significant verschil aantoonbaar tussen de drie groepen onderling. Wanneer hepatitis optreedt na een halothaan-narcose impliceert dat natuurlijk nog niet dat deze hepatitis was weggebleven als er géén halothaan gebruikt was (BUNKER 1974). SIMPSON e.a. (1972) beschrijven vier patiënten met post-operatieve icterus, van wie twee in het geheel geen halothaan gekregen hadden. De andere twee patiënten, die na een eerste narcose met halothaan leverfunctiestoornissen bleken te hebben, kregen dezelfde afwijking terug na een tweede narcose, waarbij uit voorzorgsmaatregel géén halothaan was gebruikt. Bij een post-operatieve icterus schijnt het verleidelijk te zijn, het eerst aan halothaan te denken als oorzakelijke factor. Aangezien men het er nu wel over eens is dat de zg. halothaan-hepatitis slechts zelden voorkomt, is het realistischer eerst aan andere oorzaken te denken. Zijn er bloedtransfusies geweest? Heeft de patiënt in de pre-operatieve fase hepatotoxische geneesmiddelen geslikt? Heeft de patiënt tijdens de operatie een periode van shock, tensiedaling of hypoxie doorgemaakt? Bestond er al een chronisch leverlijden? Dit zijn allemaal factoren die bij kunnen dragen tot het ontstaan van een post-operatieve leverfunctiestoornis.

Van belang is ook de immunosuppressie, die door anaesthetica kan worden veroorzaakt. Deze zou zowel direct als „hormone mediated” kunnen verlopen. Waar-

schijnlijk is de hormonale beïnvloeding van het immuunsysteem ten gevolge van stress door de anesthesie en de operatieve ingreep in het algemeen, het belangrijkste. Door de immunosuppressie zou de kans op het ontstaan van, met name, virusinfecties toenemen. Het is algemeen bekend dat in aansluiting op operaties een verhoogde vatbaarheid voor infecties bestaat. Bij een post-operatieve hepatitis moet dan ook altijd de mogelijkheid van een hepatitis infectiosa overwogen worden.

In de klassieke betekenis van het woord is halothaan niet hepatotoxisch, in tegenstelling tot bijv. chloroform. Bij de laatste bestaat een duidelijke relatie tussen de toegediende dosis en de mate van leverbeschadiging. Met halothaan is het nooit gelukt bij onbehandelde proefdieren een toxisch effect op de lever aan te tonen. Slechts indien de dieren voorbehandeld waren met enzym-inducerende middelen en bovendien werden blootgesteld aan hypoxie, bleek halothaan levernecrose te kunnen veroorzaken.

Zoals in het begin al is gesteld, zijn bij een anesthesie meer organen betrokken dan alleen de lever. De anesthesist rekent het tot zijn taak de voor- en nadelen van de verschillende technieken tegen elkaar af te wegen. Ongeënuanceerde uitspraken van niet-anesthesisten kunnen ertoe leiden dat door druk van de publieke opinie, of uit angst voor juridische gevolgen, een anesthesietechniek gekozen wordt, waarbij meer rekening gehouden wordt met het eigen belang van de anesthesist dan met dat van de patiënt. Een onverkwikkelijke situatie, welke al jaren bestaat in de Verenigde Staten. Anesthesie dient gegeven te worden met de hand aan de pols en niet met de hand op het wetboek.

Literatuur: BENNETTS, F. E. (1978) *Lancet II*, 673. — BUNKER, J. P. (1974) In: F. J. INGELFINGER, R. V. EBERT, M. FINLAND e.a. *Controversy in internal medicine*, II, bl. 595. — COHEN, E. N., J. R. TRUDELL, H. N. EDMUNDS e.a. (1975) *Anesthesiology* 43, 392. — COUSINS, M. J. e.a. (1978) *Lancet II*, 1197. — GARSKA, G., H. SCHLEBUSCH, H. BAUR e.a. (1978) In: E. KIRCHNER *Anaesthesiology and intensive care medicine 109: 20 Jahre Fluothane*, bl. 215. Springer, Berlijn. — JOHNSTONE, M. (1978) *Lancet II*, 526. — KIRKHAM, R. J. en M. A. NASSIM (1978) *Lancet II*, 889. — MANNERS, J. M. (1978) *Lancet II*, 468. — PRATILAS, V., M. G. PRATILAS, J. BRAMIS e.a. (1978) *Anest. et Analg.* 57, 481. — SHERLOCK, G. (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 296. — STRUNIN, L. (1978) *Lancet II*, 468. — STRUNIN, L. en B. R. SIMPSON (1972) *Brit. J. Anaesth.* 44, 919. — WALTON, B. (1978) *Anaesthesia* 33, 322; (1979) *Brit. J. Anaesth.* 51, 37. — WIDGER, L. A., A. J. GANDOLFI en R. A. VAN DYKE (1976) *Anesthesiology* 44, 197.

Amsterdam, maart 1979

N. MOERMAN
T. PORCELIJN
L. DEEN

MOERMAN, PORCELIJN en DEEN oefenen in hun ingezonden kritiek uit op het beleid van de redactie en op de inhoud van het vertaalde artikel van SHERLOCK (1979). Het is zeker een novum dat de redactie een vertaling van een artikel uit *The Lancet* opneemt. Het spreekt vanzelf dat universitaire anesthesisten als de schrijvers van bovenstaande ingezonden brief het artikel reeds eerder hadden gelezen en bestudeerd, maar niet iedere Nederlandse arts is in de gelegenheid om van de inhoud van *The Lancet* kennis te nemen. De redactie was van mening dat het onderwerp

halothaan-hepatitis van het grootste belang is voor een bredere lezerskring, omdat iedere arts vroeg of laat met dit vraagstuk geconfronteerd kan worden. Men dient de rubrieksnaam „Commentaren” niet al te letterlijk te nemen. Het Tijdschrift kent geen rubriek „Gezichtspunt”; onder het hoofd „Commentaren” worden artikelen gepubliceerd waarin een mening of zienswijze is vertolkt, waarbij het subjectieve of het controversionele element beslist niet uit de weg wordt gegaan. Een Commentaar kan aansluiten op één of meer gelijktijdig in het Tijdschrift gepubliceerde artikelen, maar dat is geenszins noodzaak. Ook belangrijke ontwikkelingen of vraagstukken op het medische erf kunnen er de aanleiding toe vormen.

De vrij felle toon van de kritiek op de inhoud van het artikel getuigt van de betrokkenheid van de schrijvers uit hoofde van hun specialisme en behalve dat van de weerstand die elke arts ervaart tegenover de gedachte dat medisch handelen ongunstig kan uitwerken. Hoewel men uit hun brief de indruk krijgt van een zeer persoonlijke standpuntbepaling van de schrijvers, blijkt hun betoog in grote lijnen een samenvatting te zijn van de in de *Lancet* gepubliceerde ingezonden brieven van STRUNIN (1978), MANNERS (1978) en JOHNSTONE (1978), die zij ter lezing aanbevelen. BENNETTS (1978), die de eventuele betekenis van leverhypoxie en enzyminductie ter sprake brengt, kleedt zijn betoog in in de vorm van een wetenschappelijke vraagstelling; KIRKHAM en NASSIM (1978) beschrijven op grond van één geval hoe moeilijk de diagnostiek kan zijn, terwijl COUSINS e.a. (1978) slechts dierproeven vermelden die kunnen bevestigen dat het gevaar voor leverbeschadiging door halothaan toeneemt bij hypoxie en enzyminductie. Het is interessant te zien dat STRUNIN (1975) vroeger een veel voorzichtiger en genuanceerder standpunt heeft ingenomen.

Met de inzenders kan men instemmen dat nog grote onzekerheid bestaat over het mechanisme waardoor halothaan de levercel beschadigt; co-valente binding van een nog niet nader geïdentificeerd stofwisselingsproduct aan macromoleculaire structuren in de levercel (een mechanisme dat wij o.m. kennen van de leverbeschadiging door iproniazide en isoniazide (MITCHELL e.a. 1975) en dat bij proefdieren ook voor halothaan werd aangetoond (VAN DYKE en GANDOLFI 1974)) en (of) immunologische mechanismen. In verband met deze laatste hypothese is het van belang erop te wijzen dat VERGANI e.a. (1978) bevestigd hebben dat de leukocyten-migratieproef bij de meeste patiënten met halothaan-hepatitis gestoord is in aanwezigheid van een extract van leverweefsel van met halothaan behandelde konijnen; een dergelijke afwijking kon niet worden aangetoond bij patiënten met andere leverziekten en bij patiënten die blootgesteld waren geweest aan een halothaan-narcose zonder ongunstige gevolgen voor de leverfunctie.

Ook het epidemiologische bewijsmateriaal is moeilijk weerlegbaar. Hoewel aanvankelijk op methodologische gronden veel kritiek is geleverd op het eerste rapport van INMAN en MUSHIN (1974) spreken de cijfers in hun vervolgrapport (INMAN en MUSHIN 1978) over 170 sinds 1974 aan het Engelse Bureau Bijwerkingen gemelde gevallen van halothaan-hepatitis klare taal: de sterfte door levernecrose na de eerste blootstelling aan halothaan bedraagt 35%, maar deze stijgt na twee of meer halothaan-narcoses tot 51-52%; het interval tussen de narcose en het begin van de icterus daalt omgekeerd van 11,4 dagen na de eerste maal tot 5,8 dagen na de tweede, en 4,1 dagen na de vierde maal. Het interval is korter naarmate de voorafgaande blootstelling aan halothaan korter geleden is. Uit

ander, prospectief, onderzoek concluderen INMAN en MUSHIN dat hun cijfers slechts het bovenste derde gedeelte van de ijsberg laten zien.

Er zijn sterke aanwijzingen dat slechts bepaalde patiënten in verhoogde mate gevoelig zijn voor deze complicatie: MOERMAN, PORCELJN en DEEN noemen in hun brief bijv. een milieufactor zoals enzyminductie. Klinisch relevante enzyminductie komt eigenlijk alleen voor bij patiënten die chronisch met barbituraten of verwante middelen worden behandeld, zoals epileptici. Bij deze categorie is extra voorzichtigheid — niet alleen om deze reden — zeker geboden. Enzyminductie door sociaal gebruik van alcohol of tabak speelt klinisch nauwelijks enige rol. Belangrijker is — mede gezien in het licht van de gegevens van INMAN en MUSHIN (1978) — dat halothaan zijn eigen metabolisme kan induceren: anesthesisten metaboliseren halothaan sneller en vollediger dan niet regelmatig aan halothaan blootgestelde apothekers. Bovendien heeft een onderzoek bij identieke tweelingen sterke aanwijzingen verschaft dat de zonder twijfel bestaande interindividuele verschillen in het metabolisme van halothaan genetisch bepaald zijn (CASCORBI e.a. 1971).

Tenslotte hebben de briefschrijvers aanstoot genomen aan de raad van SHERLOCK om halothaan niet voor kleine chirurgische ingrepen te gebruiken. Weliswaar is het risico voor een hepatitis kleiner na het eerste contact met halothaan, maar SHERLOCK staat met haar standpunt niet alleen. Zo stellen bijv. ook DÖLLE en MARTINI (1978): „Man sollte es... für kleine Eingriffe vermeiden.”

Niemand zal ontkennen dat halothaan een van de veiligste bekende narcosegassen is. Het gevaar voor het ontstaan van hepatitis is klein, en is in zeer vele gevallen door een zorgvuldig narcosebeleid, een zorgvuldige anamnese en een zorgvuldig onderzoek te vermijden. Niemand is echter gediend met het categorisch ontkennen van het risico. Iedere effectieve geneeskundige behandeling heeft haar risico's die afgewogen moeten worden tegen het potentiële nut; als dit laatste, zoals bij halothaan, de gevaren duidelijk overtreft, is een zeker risico aanvaardbaar: „Risks are among the facts of life. In whatever we do and in whatever we refrain from doing, we are accepting risk. Some risks are obvious, some are unsuspected and some we conceal from ourselves. But risks are universally accepted, whether willingly or unwillingly, whether consciously or not” (POCHIN 1975).

Literatuur: BENNETTS, F. E. (1978) *Lancet II*, 673. — CASCORBI, H. F. e.a. (1971) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 179, 244. — COUSINS, M. J. e.a. (1978) *Lancet II*, 1197. — DÖLLE, W. en G. A. MARTINI (1978) in: R. HEINTZ, *Erkrankungen durch Arzneimittel*. Thieme, Stuttgart. — INMAN, W. H. W. en W. M. MUSHIN (1974) *Brit. med. J. I*, 5; (1978) *Brit. med. J. II*, 1455. — JOHNSTONE, M. (1978) *Lancet II*, 526. — KIRKHAM, R. J. en M. A. NASSIM (1978) *Lancet II*, 889. — MANNERS, J. M. (1978) *Lancet II*, 468. — MITCHELL, R. J. e.a. (1975) In: J. R. GILLETTE en J. R. MITCHELL, *Concepts in biochemical pharmacology*, 3. (Handbook of experimental pharmacology XXVIII.) Springer, Berlijn. — POCHIN, E. E. (1975) *Brit. med. Bull.* 31, 184. — SHERLOCK, S. (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 296. — STRUNIN, L. (1975) In: N. M. G. DUKES, *Meyler's side effects of drugs*, Vol. 8. Excerpta Medica, Amsterdam. — STRUNIN, L. (1978) *Lancet II*, 468. — VAN DYKE, R. A. en A. J. GANDOLFI (1974) *Drug Metab. Dispos.* 2, 469. — VERGANI, D. e.a. (1978) *Lancet II*, 801.

Redactie