

wenselijk zijn. De sleutel tot effectiviteit zal de integratie van dit proces in de klinische praktijk zijn. Daardoor kan de hulp zo effectief mogelijk verlopen: waar nodig kan men de individuele medewerkers zorg op maat bieden en men kan in de logistiek anticiperen.

M.J.van Til, arts, hoofd bedrijfsgezondheidsdienst, leverde een bijdrage aan dit artikel. Diverse leden van de Commissie Ziekenhuis In Bijzondere Omstandigheden (ZIBO) en medewerkers van het ziekenhuis deelden hun ervaringen met de auteurs ten behoeve van dit artikel.

ABSTRACT

Debriefing health care professionals after the fire disaster in Volendam, the Netherlands. – A fire disaster in a bar on New Year's Eve 2001 in Volendam, which led to 200 victims, resulted in active participation of regional hospitals, including the academic hospital of the Free University of Amsterdam. In the first hour, more than 100 members of personnel were mobilised in this hospital. Nine doctors and nurses worked as members of medical teams at the site of the disaster; the others triaged 16 patients in the emergency room and treated 13 patients in the intensive care unit. After 4.5 hours, the influx of victims stopped and accordingly the disaster plan was deactivated. During the subsequent days, debriefings were organised on re-

quest of the hospital staff and personnel involved. These concluded that specific adjustments to hospital procedures were needed, such as a total admission stop for a few days, to prevent mental burn-out of personnel and to maintain the standard quality of care. Hospital disaster plans do not usually have specific guidelines for the emotional preparation of personnel during and immediately after a disaster, nor do they include specific guidelines for the evaluation of its emotional impact in terms of the quality of care delivered. These elements should be incorporated into every disaster plan.

LITERATUUR

- 1 Malt UF. Psychiatric aspects of accidents, burns, and other trauma. In: Gelder MG van, Lopez Ibor JJ, Andreasen NC, editors. *The New Oxford Textbook of Psychiatry*. Ch 5.3.8. Oxford: Oxford University Press; 2000.
- 2 Kleber JR, Mittendorf C. Opvang na schokkende gebeurtenissen. Stand van zaken in wetenschappelijk onderzoek. *Maandblad Geestelijke Volksgezondheid* 2000;55:889-904.
- 3 Wessely S, Rose S, Bisson J. Brief psychological interventions ('debriefing') for treatment of immediate trauma-related symptoms and preventing post traumatic stress disorder (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: update software; 1999.
- 4 Dubouloz M. Mental health 5.4. Prevention among the helpers. In: Boer J de, Dubouloz M, editors. *Handbook of disaster medicine*. International Society of Disaster Medicine. Utrecht: Van der Wees; 2000. p. 135-7.

Aanvaard op 13 juni 2001

Bijwerkingen van geneesmiddelen

Chronische hepatitis toegeschreven aan het gebruik van sotalol

A.M.M.KOOTTE, A.R.JANSSENS, D.K.OUWEHAND EN A.M.VAN LEEUWEN

Sotalol is een geneesmiddel dat aan het eind van de jaren zestig van de vorige eeuw werd ontwikkeld. Het is een racemisch mengsel van 2 stereo-isomeren. De linksdraaiende component is een niet-selectieve blokkeerder van β -adrenerge receptoren. De rechtsdraaiende component heeft nauwelijks β -blokkerende, maar wel antiaritmische eigenschappen. Volgens de classificatie van Vaughan-Williams behoort sotalol tot de antiarrhythmica van groep III omdat het de cardiale actiepotentiaal verlengt terwijl het de depolarisatie niet beïnvloedt. Het middel wordt gebruikt ter behandeling van supraventriculaire en ventriculaire ritmestoornissen.^{1,2}

Tot dusverre zijn van sotalol geen belangrijke effecten op de lever beschreven. Wij zagen echter een patiënte bij wie voor een ernstige hepatitis geen andere oorzaak kon worden gevonden dan het gebruik van dit geneesmiddel.

SAMENVATTING

Bij een 68-jarige vrouw met ernstige chronische hepatitis werd na uitvoerig onderzoek geen andere oorzaak gevonden dan het gebruik van sotalol sinds 10 maanden wegens atriumfibrilleren. Na het staken van het middel verdwenen de klachten van patiënte snel terwijl de leverfunctiestoornissen binnen 5 maanden normaliseerden. Sotalol is een geneesmiddel dat de β -adrenerge receptor blokkeert en antiaritmische eigenschappen heeft. Het wordt veel gebruikt ter behandeling van supraventriculaire en ventriculaire ritmestoornissen. Bijwerkingen in de zin van leverbeschadigingen zijn niet bekend. De pathogenese van de waargenomen hepatitis was onduidelijk, want sotalol is een hydrofiele stof die niet door de lever wordt afgebroken en onveranderd wordt geklaard door de nieren.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 68-jarige vrouw, werd verwezen naar de polikliniek voor Inwendige Geneeskunde voor een preoperatief onderzoek in verband met het voornemen bij haar een gracilisplastiek te verrichten vanwege klachten van incontinentia alvi.

De voorgeschiedenis vermeldde een cholecystectomie 28 jaar eerder, een uterusextirpatie in combinatie met ovariëctomie 20 jaar eerder en een achterwandplastiek 1 jaar eerder, waarbij de M. sphincter ani externus werd beschadigd. Bij de

Rijnland Ziekenhuis, Postbus 4220, 2350 CC Leiderdorp.
Afd. Inwendige Geneeskunde en Maag-Darm-Leverziekten: mw.dr. A.M.M.Kootte, internist; dr.A.R.Janssens, maag-darm-leverarts; D.K. Ouwehand, co-assistent.
Afd. Pathologie: mw.dr.A.M.van Leeuwen, patholoog.
Correspondentieadres: mw.dr.A.M.M.Kootte.

laatste operatie werd voor de algehele anesthesie gebruikge- maakt van fentanyl, propofol, rocuronium en sevofluraan. De leverfunctie had pre- en postoperatief geen afwijkende waar- den. Bij het preoperatieve onderzoek voor de achterwandplas- tiek bleek patiënte atriumfibrilleren te hebben. Na deze ope- ratie kreeg zij fenprocoumon voorgeschreven en sotalol 80 mg 2 dd. Vier maanden na de plastic vond cardioversie plaats na intraveneuze toediening van midazolam. De fenprocoumon en de sotalol werden hierna gecontinueerd.

Uit de anamnese bleek dat patiënte sinds ongeveer 3 maan- den klachten had van algemene malaise, continue misselijkheid en een zeurend gevoel in de rechter flank. Haar gewicht was recent 3 kg gedaald. Zij gebruikte geen alcohol, had nooit een bloedtransfusie gehad en was niet in de tropen geweest. Tot haar 60e jaar was zij werkzaam geweest als apothekersassis- tent. Haar echtgenoot maakte 2 jaar voor de verwijzing een acute hepatitis-B-infectie door. Bij patiënte werden toen geen biochemische afwijkingen gevonden, terwijl de uitslagen ten aanzien van HbsAg en anti-HbsAg negatief waren. Patiënte gebruikte geen andere dan de eerder genoemde medicamen- ten.

Bij fysisch-diagnostisch onderzoek werd een matig zieke vrouw gezien met licht icterische conjunctivae. Er waren geen cutane stigmata van chronisch leverlijden. Aan hart en longen werden geen afwijkingen geconstateerd. Bij onderzoek van de buik werden bij inspectie de littekens van de vroeger verrichte operaties waargenomen, bij auscultatie en percussie werden geen bijzonderheden vastgesteld, bij palpatie bleken lever en milt niet vergroot te zijn en pathologische weerstanden werden niet opgemerkt. Er was geen oedeem aan de onderste extre- miteiten.

Bij een oriënterend laboratoriumonderzoek werden de vol-

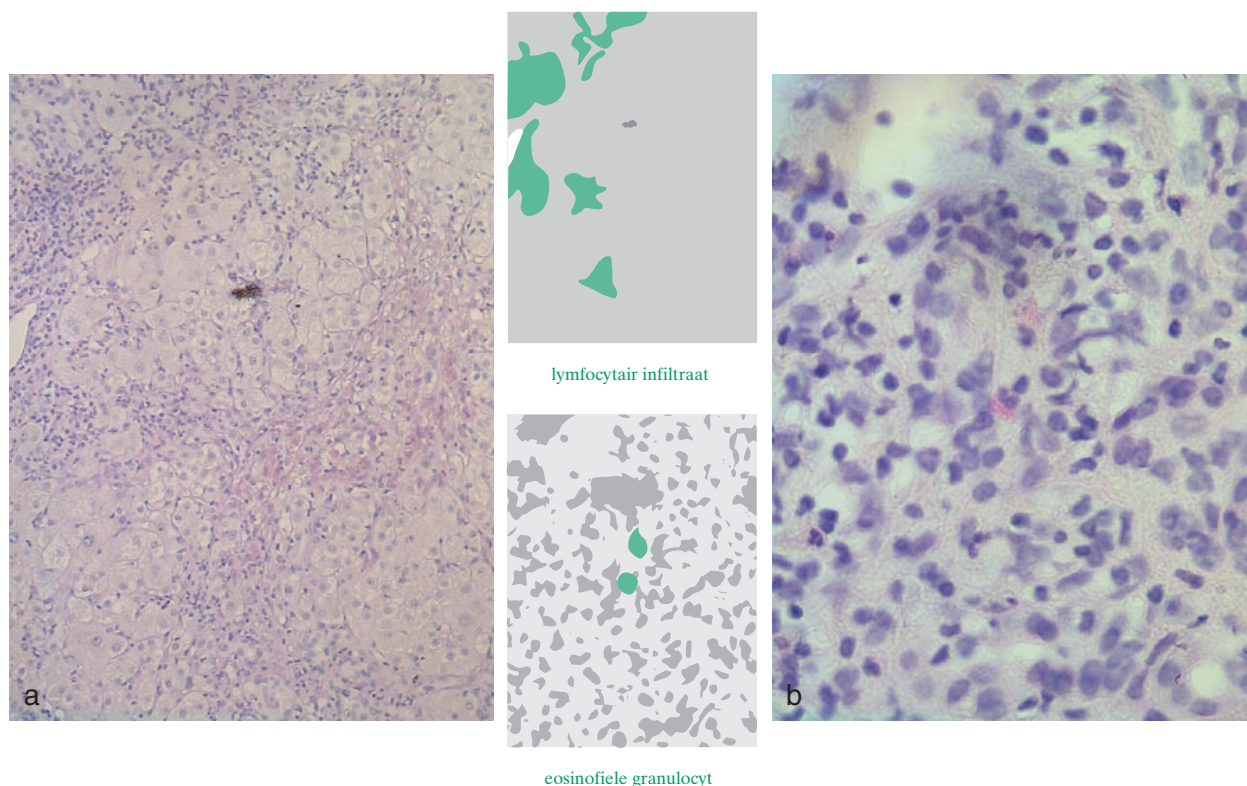
gende afwijkende waarden gevonden (tussen haakjes referen- tiewaarden): totaal bilirubine: 42 $\mu\text{mol/l}$ (3-17); alkalische fos- fatase: 170 $\mu\text{mol/l}$ (40-120); γ -glutamyltransferase: 267 $\mu\text{mol/l}$ (5-35); aspartaataminotransferase (ASAT): 706 $\mu\text{mol/l}$ (5-40); alanineaminotransferase (ALAT): 608 $\mu\text{mol/l}$ (5-45); lactaat- dehydrogenase (LDH): 835 $\mu\text{mol/l}$ (200-450). De resultaten van het hematologisch en het overige biochemisch onderzoek waren niet afwijkend.

Met serologisch onderzoek werd een recente infectie met de volgende ziekteverwekkers uitgesloten: hepatitis-A-virus (IgM-antilichamen: negatief), hepatitis-B-virus (HbsAg, anti- HbsAg en anti-HbcAg: negatief), cytomegalovirus (IgM-anti- lichamen: negatief) en Epstein-Barr-virus (IgM-antilichamen: negatief). De antistoffen tegen nucleaire factoren waren welis- waar positief met een titer van 1:80, maar er werden geen anti- stoffen tegen mitochondriën, glad spierweefsel, oplosbaar le- verantigen en lever-niermicrosomen gevonden. Hierdoor en door het ontbreken van hypergammaglobulinemie werd een auto-immunhepatitis onwaarschijnlijk.

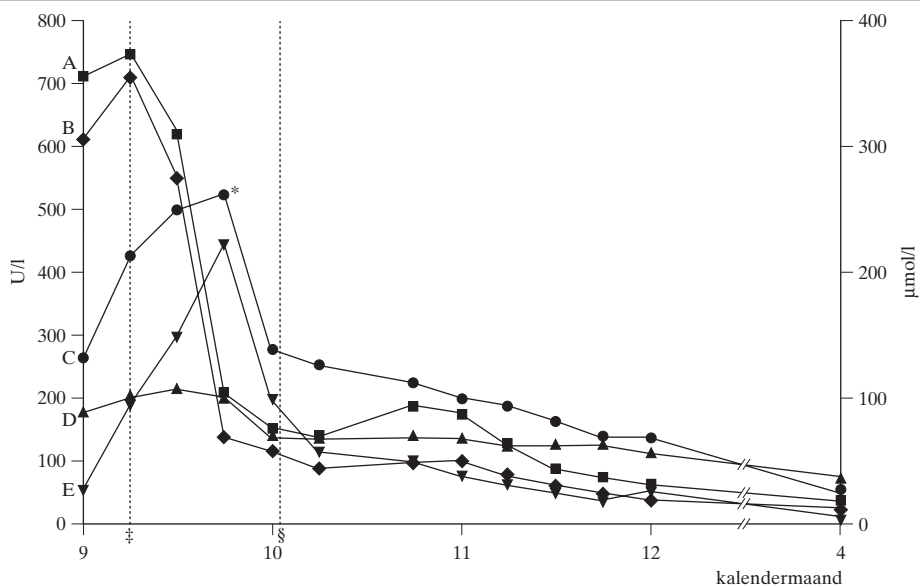
Aanvullend biochemisch onderzoek leverde de volgende uitslagen op (tussen haakjes referentiewaarden): serumijzer- concentratie: 28 $\mu\text{mol/l}$ (10-30); totale ijzerbindingscapaciteit: 59 $\mu\text{mol/l}$ (50-80); ferritineconcentratie: 2300 $\mu\text{g/l}$ (20-160); ceruloplasmineconcentratie: 0,66 g/l (0,18-0,45); α_1 -foetopro- teïneconcentratie: 24,7 IU/ml (0-5,1).

Door genetisch onderzoek werden hereditaire hemochro- matose en α_1 -antitrypsinedeficiëntie uitgesloten. Er konden namelijk geen C282Y- of H63D-mutaties in het *HFE*-gen voor hemochromatose worden vastgesteld en er werd een normaal α_1 -antitrypsinefenotype (PiM) gevonden.

Röntgenonderzoek van de thorax toonde een licht vergroot hart. Echografisch onderzoek van de buik liet sporen van de



FIGUUR 1. Ernstige chronische hepatitis in een leverbiopsie van patiënt A: (a) lymfocytair infiltraat; (b) detail met eosinofiele granulocyten.



FIGUUR 2. Beloop van kenmerkende variabelen van de leverfunctie bij patiënt A: af te lezen op de linker verticale as: A = aspartaataminotransferase (ASAT), B = alanineaminotransferase (ALAT), C = γ -glutamyltransferase, en D = alkalische fosfatase; af te lezen op de rechter verticale as: E = bilirubine; * = moment van biopsie; ‡ = moment van staken van het gebruik van sotalol en fenpropocoumon; § = moment van hervatten van de fenpropocoumon.

eerdere cholecystectomie zien met een normaal beeld van galwegen, lever, milt en pancreas.

Microscopisch onderzoek van een percutaan genomen leverbiopt circa een maand na de verwijzing bracht het beeld van een ernstige chronische hepatitis aan het licht (figuur 1).

Een week nadat de leverfunctiestoornissen waren geconstateerd, bleken deze verder te zijn verergerd. De inname van sotalol en fenpropocoumon werd gestaakt. Hierna verdwenen de klachten van patiënte binnen enkele weken, terwijl de aminotransferaseactiviteiten geleidelijk daalden. Aanvankelijk stegen de bilirubineconcentratie en de γ -glutamyltransferaseactiviteit nog, maar 14 dagen later begonnen ook deze te dalen. Het hervatten van de fenpropocoumonbehandeling 3 weken na het staken ervan had geen invloed op het beloop van de biochemische afwijkingen. De ferritineconcentratie was in maart 2001 verminderd tot 144 $\mu\text{g/l}$ en in april 2001 was er volledige normalisering van de leverfuncties opgetreden (figuur 2). Ook in de periode hierna traden geen biochemische afwijkingen meer op. Het atriumfibrilleren keerde echter vrij snel terug na het stoppen van de sotalol en reageerde vervolgens niet op digoxine, disopyramide of amiodaron. Na herhaalde cardioversies ontstond uiteindelijk een sinusritme.

BESCHOUWING

Chronische hepatitis is een klinisch en pathologisch syndroom met een groot aantal oorzaken en een wisselende mate van hepatocellulaire necrose en ontsteking. De oorzaken zijn: hepatitis B al dan niet in combinatie met hepatitis D, hepatitis C, auto-immunhepatitis, diverse geneesmiddelen en de zogenaamde overlapsyndromen zoals mengbeelden van auto-immunhepatitis met primaire biliëre cirrose of primaire scleroserende cholangitis. In de differentiaaldiagnose van chronische hepatitis dienen ziekten zoals primaire biliëre cirrose, primaire scleroserende cholangitis, de ziekte van Wilson, hemochromatose en α_1 -antitrypsinedeficiëntie te wor-

den opgenomen.³ In principe mag alleen van chronische hepatitis worden gesproken als de aandoening tenminste 6 maanden bestaat, maar bij typische klinische en pathologische bevindingen mag dit criterium voor het stellen van de diagnose vervallen.⁴

Aanwijzingen voor een oorzakelijk verband. Bij onze patiënte kon niet met zekerheid worden aangetoond dat de leverontsteking al een half jaar gaande was voordat deze werd vastgesteld. Het reeds gedurende maanden aanwezig zijn van klachten suggereerde echter een langer bestaan ervan. Bovendien wezen de pathologische bevindingen op de aanwezigheid van een chronische aandoening. Op grond van het verrichte aanvullende onderzoek konden behalve medicamenteuze alle oorzaken van chronische hepatitis worden uitgesloten. Het aanvullend onderzoek maakte ook het bestaan van de aandoeningen die differentiaaldiagnostisch in overweging moesten worden genomen onwaarschijnlijk. Er bestond naar onze mening geen relatie met de narcosemiddelen die werden gebruikt bij de achterwandplastiek omdat in de fase direct hierna geen biochemische afwijkingen waren gevonden. Gesteund door het afnemen van de klachten en het beloop van de leverfuncties na het staken van de sotalol en de fenpropocoumon meenden wij tenslotte één van deze beide middelen verantwoordelijk te moeten stellen voor de chronische hepatitis. Hervatting van de fenpropocoumon had geen ongunstig effect, zodat de sotalol als oorzaak overbleef. Vanwege de ernst van de ziekte werd niet geprobeerd het definitieve bewijs te leveren door het geneesmiddel opnieuw voor te schrijven.

Sotalol is een relatief veilig middel. De tot dusverre gedocumenteerde ernstige bijwerkingen zijn voornamelijk van cardiale aard.² Weliswaar zijn er enkele keren stijgingen van de serumwaarden van de leverenzymen

waargenomen bij patiënten die sotalol gebruikten, maar een direct verband met het gebruik van het geneesmiddel is nooit vastgesteld en chronische hepatitis is tot nu toe niet beschreven.^{5,6}

Sotalol is een hydrofiele stof. Van andere hydrofiele β -adrenerge blokkeerders zoals atenolol zijn wel leverfunctiestoornissen beschreven, maar atenolol wordt voor een deel omgezet in de lever en men mag veronderstellen dat de metaboliëten verantwoordelijk zijn voor deze bijwerking.^{7,8} Sotalol wordt echter niet afgebroken in de lever en onveranderd door de nieren in de urine uitgescheiden.¹ Het is dan ook onduidelijk hoe dit middel leverbeschadiging kan veroorzaken.

Deze ziektegeschiedenis illustreert nog eens de noodzaak om ook bij langdurig gebruik van bekende geneesmiddelen waakzaam te blijven en om deze altijd te overwegen als oorzaak bij plotseling optredende leverfunctiestoornissen.

ABSTRACT

Chronic hepatitis ascribed to the use of sotalol. – In a 68-year-old woman with severe chronic hepatitis an extensive investigation revealed no other cause than the use of sotalol for 10 months due to atrial fibrillation. Once the use of the medication had been discontinued the patient's symptoms quickly disappeared and the liver function disorders normalised within 5 months. Sotalol is a β -adrenergic receptor blocking and anti-

arrhythmic agent. It is widely used in patients with supraventricular and ventricular arrhythmias. An adverse effect in terms of liver damage is not known. The pathogenesis of the observed hepatitis remained an enigma because sotalol is a hydrophilic substance which is not metabolized by the liver and is cleared by the kidneys unchanged.

LITERATUUR

- 1 Anderson JL, Prystowsky EN. Sotalol: an important new anti-arrhythmic. *Am Heart J* 1999;137:388-409.
- 2 Singh BN. Sotalol: current status and expanding indications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1999;4:49-65.
- 3 Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
- 4 Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
- 5 Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 658.
- 6 McEvoy GK. Drug information. Bethesda: Am Soc Health System Pharmacists; 2001. p. 1679.
- 7 Kirch W, Gorg KG. Clinical pharmacokinetics of atenolol – a review. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1982;7:81-91.
- 8 Yusuf SW, Mishra RM. Hepatic dysfunction associated with atenolol. *Lancet* 1995;346:192.

Aanvaard op 8 oktober 2001

Bladvulling

De geneeskundige faculteit

Parijs. – Een correspondentie in de *Deutsche med. Wochenschr.* van 14 November bevat eenige bijzonderheden betreffende het geneeskundig hooger onderwijs, die allerlei titels voor ons verduidelijken. De faculteit heeft 38 gewone professoraten (tegen 15 te Berlijn) waarvan 18 klinische, te weten 4 voor geneeskunde, 4 voor heelkunde, 2 voor verloskunde en voor gynaecologie, kinderziekten, kinderchirurgie, huidziekten, ziekten der urinewegen, zielsziekten, zenuwziekten en oogheelkunde ieder één; verder zijn er 3 leerstoelen in de natuurwetenschappen voor medische studenten en 17 voor de theoretische geneeskundige vakken. Eindelijk zijn er ongeveer honderd priva-docenten en agrégés, buitengewoone hoogleeraren. Wie het tot agrégé wil brengen, moet een reeks vergelijkende examens afleggen, waarvan het gewichtigste 'concours d'agrégation' heet, en over natuurwetenschappen, anatomie en physiologie, geneeskunde of heel- en verloskunde loopt. Of de candidaat bekwaamheden bezit in het bijzondere vak, bijv. oogheelkunde, dat hij moet doceren, kan bij het examen niet blijken. Zelden slaagt de agrégé terstond, soms eerst den vierden maal. De examens hebben om de drie jaren plaats. De klinische agrégés moeten eerst, na een 'concours des hôpitaux' in de drie klinische hoofdvakken als médecin des hôpitaux zijn toegelaten. Iedere stad heeft haar eigen concours, zoodat zelden een hoogleeraar of hospitaalarts van de eene stad naar de andere wordt beroepen. Negen jaren lang blijft men 'agrégé en service' als hoedanig moet men college geven, examineeren en professoren bij ziekten moet vervangen. De ordinarii worden meestal uit de 'agrégés libres' gekozen. Maar vóór het 'concours des hôpitaux' moet het 'concours d'internat' worden af-

gelegd, en daaraan moet het 'concours d'externat' voorafgaan. Deze beide examens moet men als student afleggen. Voor het externaat komen doorgaans 100 pCt, voor het internaat 900 pCt. candidaten te veel op. Voordat men in Frankrijk van het examenwerken af is, wordt men 30 of 40 jaar. Een der nadelen van dit stelsel is, dat onder de geëxamineerden soms niemand voorkomt, die voor een leerstoel in één der bijvakken bekwaam is, en deze dan aan een agrégé wordt toevertrouwd, die òf het vak docendo moet leeren, òf het verlaat als een hem meer passend professoraat vrij komt. Zoo heeft men kortelings, hoewel er genoeg bekwame oogartsen te Parijs zijn, geen ophthalmoloog onder de agrégés kunnen vinden, en zijn er moeielijkheden gerezen over de vraag, of LAPERSONNE, die te Rijssel hoogleeraar was, en thans door de Parijsche faculteit benoemd is, eigenlijk wel waardig is te Parijs te doceren.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1901;45II:1214-5.)

De dokters van den Senaat

Parijs. – Of de senatoren buitengewoon veel prijs stellen op hun kostbaar leven, of dat dit tijdens de senatoriale werkzaamheden veelvuldiger in gevaar komt dan dat der Lords of Eerste Kamer-leden valt moeielijk uit te maken. In ieder geval achten zij het noodig aan den Senaat een dokter en een assistent te verbinden, hoewel vele artsen in het hooge Staatslichaam zitting hebben.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1901;45II:400.)