

Psychische klachten door overdosering van theofylline; noodzakelijkheid van spiegelcontrole

M. DRENT, P. F. M. KUKS, J. M. M. VAN DEN BOSCH EN K. H. BRANDT

Neerslachtigheid, angst, lusteloosheid, geagiteerdheid, anorexie en hoofdpijn kunnen een uiting zijn van een organische stemmingsstoornis of van een vitale depressie (melancholie). Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van een slechte algehele lichamelijke toestand, maar kunnen ook secundair optreden bij het gebruik van bepaalde farmaca.¹ Symptomen die passen bij een organische stemmingsstoornis kunnen ook veroorzaakt worden door een overdosering van theofyllinepreparaten. Aan de hand van 2 ziektegeschiedenissen worden de ernst van theofylline-intoxicatie en het belang van het herkennen ervan, evenals het belang van het controleren van de serumspiegels hierbij gedemonstreerd.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 31-jarige vrouw, werd naar ons ziekenhuis overgeplaatst in verband met een ernstige respiratoire insufficiëntie, waarvoor beademing noodzakelijk bleek. Zij was op de longtransplantatie-polikliniek bekend in verband met een zeer ernstige sarcoïdose. De diagnose 'sarcoïdose' was 6 jaar geleden gesteld en had in het verleden reeds geleid tot diverse opnamen, gedurende welke zij regelmatig behandeld werd met hoge doses prednison. Ondanks uitgebreide behandeling was haar longfunctie zowel ernstig obstructief als restrictief gestoord. Twee dagen voor de overplaatsing werd zij elders opgenomen in verband met een luchtweginfectie. De medicamenteuze behandeling bestond uit toediening van prednisolon 100 mg/24 h en theofylline 720 mg/24 h via continue intraveneuze infusie. Op de dag van overname werd begonnen met cefuroximbehandeling (500 mg 3 dd i.v.); daarvóór was zij gedurende 5 dagen met doxycycline (100 mg 1 dd p.o.) behandeld.

Bij binnenkomst was de vrouw nerveus, angstig, ernstig dyspnoïsch en cachectisch (gewicht 35 kg); er was sprake van orthopnoe en zij had een tachycardie (hartfrequentie: 160/min). De systolische bloeddruk bedroeg 90 mmHg, de diastolische was niet meetbaar. De röntgenfoto van de thorax liet ernstige, al langer bestaande, fibrotische afwijkingen zien met geringe versterkte vaattekening (redistributie) in de bovenvelden. Patiënte had een arteriële P_{O_2} van 8,2 kPa, een P_{CO_2} van 9,4 kPa met een O_2 -verzadiging van 88%, een pH van 7,28 en een bicarbonaatconcentratie van 33,9 mmol/l. Bij laboratoriumonderzoek vielen verder hoge waarden van de transaminasen op (aspartaat-aminotransferase (ASAT) en alanine-aminotransferase (ALAT) en lactaatdehydrogenase (LDH), (figuur)) en een creatinefosfokinase (CK)-activiteit van 290 U/l met een

SAMENVATTING

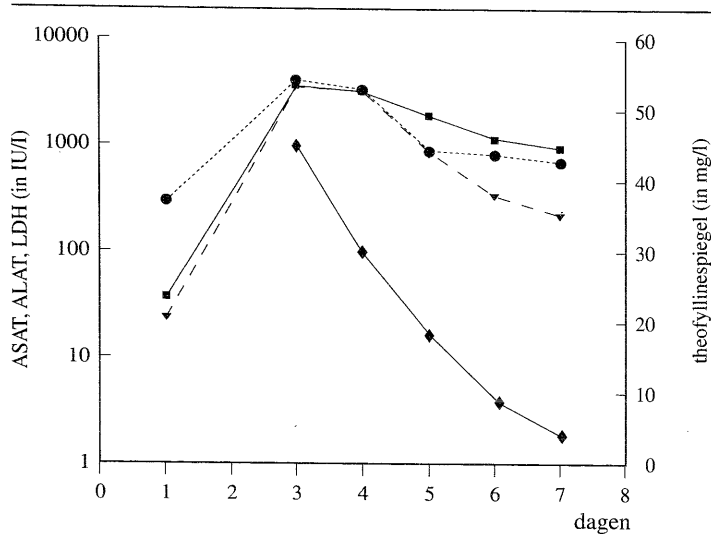
Bij 2 patiënten traden ernstige bijwerkingen op van het gebruik van theofylline, toegediend wegens longfunctiestoornissen. Bij patiënte A leidde de theofylline-intoxicatie tot ischemische hepatitis, die hemodialyse noodzakelijk maakte. De theofylline-intoxicatie veroorzaakte bij patiënt B volledige immobilisatie en afhankelijkheid in de dagelijkse levensverrichtingen. Bij beiden was niet tijdig een verband onderkend tussen aanwezige stemmingsstoornissen, zoals depressie, agitatie en angst, en een overdosering van theofylline. De patiënten kregen antidepressiva voorgeschreven. Zorgvuldige dosering van theofylline met inachtneming van een aantal factoren die de serumspiegel beïnvloeden en regelmatige controle van de serumspiegel is van groot belang gezien de geringe therapeutische breedte van theofylline en de ernstige toxische bijwerkingen.

CK-'muscle-brain' (MB)-fractie van 60 U/l en een theofyllinespiegel van 45 mg/l. De nierfunctie was normaal. Op het electrocardiogram (ECG) was een sinustachycardie te zien (160 slagen/min), er waren tekenen van rechtsbelasting en ST-afwijkingen, die het gevolg zouden kunnen zijn van de sinustachycardie of van ischemie. Er waren geen aanwijzingen voor acute infarctering zichtbaar.

Een dag vóór overname werd de psychiater geconsulteerd in verband met agitatie en angst van patiënte. Deze adviseerde om buspiron te geven; met de behandeling met dit middel was echter nog niet begonnen. Patiënte werd opgenomen op de afdeling Intensieve Verpleging in verband met de noodzaak tot mechanische ondersteuning van de ventilatie. Wegens de zeer toxische theofyllinespiegel was het niet verantwoord de natuurlijke eliminatie van theofylline af te wachten en dus werd bij patiënte hemodialyse toegepast. Haar klinische toestand verbeterde geleidelijk. Voor verder herstel werd patiënte overgeplaatst naar een ander ziekenhuis.

Patiënt B, een 55-jarige man, meldde zich met ernstige kortademigheid op de afdeling Spoedeisende Hulp in verband met plaatsgebrek in het ziekenhuis waar hij onder controle was. De patiënt was bekend wegens longemfyseem en klaagde over continu aanwezige kortademigheid. Hij bleek al gedurende 15 maanden bedlegerig te zijn. De patiënt vertoonde loop- en coördinatiestoornissen waardoor hij niet in staat was zelf te eten of zichzelf te verzorgen. Zijn immobilisatie en volledige afhankelijkheid werden veroorzaakt door een zeer ernstige intentietremor. Daarnaast was er sprake van anorexie, stemmingsstoornissen en angst; de patiënt wenste dat zijn leven zou worden beëindigd. Hij rookte niet. Als bronchusverwijdende middelen gebruikte hij salbutamol en ipratropium (bromide) per inhalationem via een jet-vernevelaar (respectievelijk 1 mg 4 dd en 0,25 mg 4 dd), en sinds de laatste controle bij zijn eigen longarts, 2 jaar voor de huidige opname, theofylline met gereguleerde afgifte (450 mg 2 dd p.o.). Patiënt onttrok zich aan

St. Antonius Ziekenhuis, Postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein.
Afd. Longziekten: mw.M.Drent, assistent-geneeskundige; dr.J.M.M. van den Bosch, longarts.
Apotheek: dr.P.F.M.Kuks, ziekenhuisapotheker.
Dr.K.H.Brandt, internist te Otterlo.
Correspondentie-adres: mw.M.Drent.



Verloop van enkele serumwaarden bij patiënt A met een theofylline-intoxicatie: op de linker verticale as de transaminasen aspartaat-aminotransferase (ASAT: ▽), alanine-aminotransferase (ALAT: ■) en lactaatdehydrogenase (LDH: ●); op de rechter het verloop van de serumspiegel van theofylline (◆). Op dag 1 werd met de behandeling met theofylline begonnen, op dag 3 werd patiënt bij ons opgenomen (serumspiegel: 45 mg/l) en onderging zij hemodialyse.

verdere controle door de longarts, mede in verband met zijn immobilisatie en zijn stemmingsstoornissen. Vanwege deze stemmingsstoornissen was de huisarts enkele maanden vóór de opname begonnen met toediening van fluoxetine (20 mg 1 dd p.o.) en clorzepinezuur (10 mg 3 dd p.o.). Sinds kort had deze hem tevens atenolol (25 mg 1 dd p.o.) voorgeschreven ter behandeling van de tachycardie. Verder gebruikte patiënt ranitidine (acetaathydrochloride; 150 mg 3 dd p.o.).

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een wat nerveuze, in rust licht kortademige, cachectische (40 kg wegende) man. De hartfrequentie bedroeg 100/min, de bloeddruk 140/90 mmHg. Bij neurologisch onderzoek vielen een intentietremor en een uitgebreide atrofie van de skeletspieren op. Op de thoraxfoto waren tekenen van een ernstig emfyseem zichtbaar. Hij had een arteriële P_{O_2} van 11,6 kPa; een P_{CO_2} van 4,5 kPa met een O_2 -verzadiging van 97%, een pH van 7,42 en een bicarbonaatconcentratie van 21,7 mmol/l. Verder laboratoriumonderzoek leverde weinig bijzonderheden op, behalve een theofyllinespiegel van 28 mg/l. Na de laatste controle bij zijn eigen longarts was de theofyllinespiegel niet meer gecontroleerd. Het gebruik van theofylline werd gestaakt. De neurologische symptomen verminderden en de eetlust verbeterde nadat de theofyllinespiegel was gedaald. Om de ernstige atrofie te bestrijden werd een intensief oefenprogramma begonnen onder leiding van een fysiotherapeut.

BESCHOUWING

Theofylline is een bronchusverwijdend middel. Andere farmacologische werkingen van theofylline zijn een versterking van de diurese, stimulatie van het ademcentrum in de medulla oblongata, inductie van cerebrale vasoconstrictie, stijging van de maagzuursecretie, remming van de uteriene contracties en beïnvloeding van het cardiovasculaire systeem met stijging van de ventriculaire frequentie.^{2,4} De therapeutische breedte van theofylline is gering. Een optimaal effect wordt verkregen bij een serumconcentratie tussen 10 en 18 mg/l. Bij concentraties

> 20 mg/l neemt de kans op bijwerkingen sterk toe. Bekende overdoseringsverschijnselen zijn misselijkheid, braken, hoofdpijn, diarree, prikkelbaarheid, angst, agitatie, epilepsie en hartritme stoornissen.^{2,3} Minder bekende bijwerkingen zijn ischemische hepatitis en neurologische stoornissen.

Patiënte A was een jonge vrouw zonder cardiale voorgeschiedenis. Zij raakte in een uitputtingstoestand ten gevolge van de hoger wordende theofyllinespiegel, die resulteerde in agitatie en een persisterende sinustachycardie. De tachycardie was sinds de dag vóór overname ernstig toegenomen en had geleid tot uitputting, onder andere van het hart, met als gevolg linker-ventrikelfalen en een stijging van de serumvariabelen passend bij hartspierweefselverval, maar zonder tekenen van infarcering op het ECG. Tevens was er sprake van een ischemische hepatitis. Deze diagnose werd gesteld op grond van het klinische beeld, de snel gestegen aminotransferase-activiteiten (2 dagen vóór de overname waren deze nog volstrekt normaal), de afwezigheid van andere leverbeschadiging-inducerende medicamenten en de resultaten van hemodialyse, namelijk daling van de serum-theofyllinespiegel, gevolgd door een daling van de aminotransferase-activiteiten (zie de figuur).

Ischemische hepatitis is door Gibson en Dudley gedefinieerd als het optreden van een duidelijke en snelle toename van de activiteiten van aminotransferasen en van LDH gedurende een acute daling van het hartminuutvolume waarvan de oorzaak klinisch geïdentificeerd moet worden. De transaminasewaarden dalen snel als de oorzaak succesvol wordt bestreden.⁵ Klinische en biochemische gegevens zijn voldoende voor de diagnose 'ischemische hepatitis'. Bevestiging aan de hand van een leverbiopt vinden deze onderzoekers niet noodzakelijk.

Henrion et al. beschreven 45 gevallen van ischemische hepatitis, waarbij behalve de ischemie ook een arteriële hypoxemie een belangrijke rol speelde.⁶ Zij vinden de benaming 'hypoxische hepatitis' daarom beter dan 'ischemische hepatitis'.

Van Riel en Kerremans beschreven ischemische hepatitis (of 'shock-lever') bij een patiënt met een ernstige respiratoire insufficiëntie en bij een aantal patiënten met circulatoire problemen als oorzaak van ernstige parenchymateuze leverfunctiestoornissen. Tevens benadrukken deze auteurs het belang van de tijdige onderkenning van deze in principe goed behandelbare aandoening.⁷

De definitie van ischemische hepatitis was van toepassing bij patiënte A.⁵ Anderen beschreven eerder 2 patiënten met acute hepatitis ten gevolge van een theofylline-intoxicatie.⁸ In verband met de ernst van de intoxicatie bij patiënte A was het noodzakelijk haar met spoed hemodialyse te laten ondergaan. Deze behandeling werd al eerder beschreven bij patiënten met ernstige neurologische stoornissen ten gevolge van een theofylline-intoxicatie.^{3,9}

Voor patiënt B had de theofylline-intoxicatie, die vermoedelijk al 15 maanden bestond, dramatische gevolgen. De ernstige intentietremor maakte hem gedurende 15 maanden bedlegerig en geheel hulpbehoevend. De intentietremor en de verschijnselen passend bij

een dysdiadochokinese bij deze patiënt waren het gevolg van de langdurige overdosering met het theofyllinepreparaat. De immobilisatie resulteerde uiteindelijk in cachexie en atrofie van de dwarsgestreepte musculatuur. De neurologische stoornissen bleken reversibel te zijn. Reeds 1 week na opname was patiënt in staat zelf te eten (zijn eetlust was hersteld), zich gedeeltelijk te wassen en zelfstandig naar het toilet te lopen, waartoe hij gedurende ruim een jaar niet in staat was geweest.

Een intentietremor is een bekende bijwerking van theofyllinepreparaten.² Andere neurologische stoornissen ten gevolge van een te hoge theofyllinedosering, zoals dyskinesieën, werden eerder beschreven bij 2 jonge kinderen.¹⁰ Staken van de toediening van theofylline was voldoende om de dyskinesieën te doen verdwijnen. Theofylline geeft een vermindering van de cerebrale doorbloeding en daardoor van de cerebrale zuurstoftoevoer.⁴ Adenosine is een bekende cerebrale vasodilatator, die gedurende hypoxemie de cerebrale doorbloeding doet toenemen. Theofylline is een adenosinereceptor-antagonist en blokkeert de door adenosine veroor-

zaakte cerebrale vasodilatatie.⁴ Hiermee dient men vooral rekening te houden bij oude patiënten, die reeds vaak een verminderde cerebrale circulatie hebben, en bij andere risicopatiënten.¹¹ Bartel et al. hebben bovendien ook bij gezonde proefpersonen aangetoond dat theofyllinepreparaten na toediening gedurende 4 weken een stimulerend effect hadden op het centrale zenuwstelsel.¹² De door deze onderzoekers gemeten effecten waren onder andere stemmingsstoornissen, die mogelijk beïnvloed werden door bijwerkingen van het theofyllinepreparaat, zoals slaapstoornissen, hoofdpijn, prikkelbaarheid, tremoren en moeheid.¹² Eerder werden al leer- en gedragsstoornissen beschreven bij kinderen die theofyllinepreparaten kregen voorgeschreven.^{2, 13}

Mede gezien de geringe therapeutische breedte en de relatief snel optredende bijwerkingen is het beleid ten aanzien van de toepassing van theofyllinepreparaten de laatste tijd gewijzigd. Tegenwoordig is theofylline niet meer het middel van eerste keuze bij de behandeling van reversibele bronchusobstructie optredend bij asthma bronchiale, maar veel meer een aanvullend therapeu-

Vuistregels betreffende dosering, spiegelcontrole en aanpassing van de dosering van theofylline

opladen
 – iedere mg/kg doet de serumspiegel stijgen met 2 mg/l (uitzondering: bij prematuren doet iedere mg/kg de serumspiegel stijgen met 1,3 mg/l)
 – geen aanpassing van de oplaaddosis bij versnelde of vertraagde eliminatie
 – opladen kan oraal (theofyllinedrank), rectaal (oplossing van 30 mg/ml, bereid in apotheek) of intraveneus (niet sneller dan in 30 min)

onderhouden

leeftijd	mg/kg/dag	mg/kg/h
neonati		
< 24 dagen	2,0	0,08
> 24 dagen	3,0	0,13
kinderen		
6-52 weken	5,0 + (0,19 × aantal weken)	0,21 + (0,008 × aantal weken)
1-9 jaar	19,2	0,8
9-12 jaar	16,8	0,7
12-16 jaar	12,0	0,5
volwassenen		
16-65 jaar	9,6	0,4
> 65 jaar	8,0	0,3

aandoening *dosis-vermenigvuldigingsfactor*

levercirrose	0,25
longoedeem	0,4
acute hepatitis	0,4
decompensatio cordis (inclusief asthma cardiale)	0,5
cholestase	0,6
cimetidine-gebruik	0,6
erytromycine- of ciprofloxacine-gebruik	0,6
anti-epileptica-gebruik	1,3
rifampicine-gebruik	1,3
alcoholgebruik (chronisch, geen leverfunctiestoornissen)	1,4
roken	1,6
hyperthyreoïdie	1,8

spiegelbepaling

voor controle van juistheid van onderhoudsdosis: niet eerder dan na bereiken evenwichtstoestand, dus circa 24 h na wijzigingen in dosering (geldt ook bij instellen onderhoud na opladen); (uitzonderingen: neonati < 24 dagen, decompensatio cordis, leverfalen)

aanpassen van dosering op geleide van spiegel (streefwaarde: 10-18 mg/l)

spiegel (in mg/l)	bijstelling (%)	commentaar
< 5	+ 100	dosering aanpassen; spiegel opnieuw bepalen
< 8	+ 50	dosering aanpassen; spiegel opnieuw bepalen
8-10	+ 20	dosering aanpassen; spiegel opnieuw bepalen
10-13	+ 10	alleen indien klinische symptomen daartoe aanleiding geven
13-19	0	dosering verlagen; houd rekening met end-of-dose-effecten
19-22	- 10	dosering verlagen; ook als bijwerkingen ontbreken
22-30	- 25	dosering verlagen; eerstvolgende dosis niet geven
30-35	- 50	dosering verlagen; twee eerstvolgende doses niet geven
> 35	- 100	beoordeel tachycardie en kans op convulsies; overweeg op grond daarvan hemodialyse of hemoperfusie

ticum naast behandeling per inhalationem met anti-inflammatoire middelen en β -sympathomimetica.^{2 13}

De serumconcentratie van theofylline kan worden beïnvloed door de mate van resorptie en door variaties in de klaring. De eliminatiesnelheid is afhankelijk van leeftijd, leverfuncties, bijkomende pathologische afwijkingen, zoals hartfalen en enzyminductie, respectievelijk inhibitie door bijvoorbeeld roken, alcohol- of geneesmiddelengebruik.^{11 16} De theofylline-intoxicatie bij patiënte A was het gevolg van een te hoge dosering, zij kreeg 720 mg theofylline toegediend. De normale dosering voor deze patiënt is 336 mg/24 h (9,6 mg/kg/24 h \times 35 kg). De theofylline-intoxicatie bij patiënt B was het gevolg van een chronisch te hoge dosering. Volgens de doseringsformule zou de normale dosering voor hem 384 mg/24 h (9,6 mg/kg/24 h \times 40 kg) zijn (tabel).

De onttrekking aan het bloed van theofylline geschiedt door middel van eliminatie door de lever. De klaring waarbij geneesmiddelen in sterke mate worden onttrokken is geheel afhankelijk van de doorstroming van de lever; deze afhankelijkheid bestaat niet voor de middelen die in geringe mate direct geklaard worden en waarbij omzetting door leverenzymen plaatsvindt. De klaring van de eerstgenoemde middelen is afhankelijk van de niet aan eiwit gebonden fractie van het geneesmiddel en van de intrinsieke capaciteit van de lever om het middel te klaren; er mogen echter geen belemmeringen in de bloeddorstrooming van het orgaan bestaan. De lever heeft door zijn ligging tussen de resorptieplaats (tractus digestivus) en de grote bloedsomloop een belangrijke invloed op de uiteindelijke biologische beschikbaarheid van een per os toegediend geneesmiddel (zogenaamd first-pass-effect).^{14 15} Bovendien kunnen bij het toedienen van een combinatie van geneesmiddelen andere effecten optreden dan bij toediening van ieder middel afzonderlijk. Bepaalde geneesmiddelen kunnen door enzyminductie/enzyminhibitie (cytochroom P₄₅₀-systeem) invloed uitoefenen op de eliminatie van andere, gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.¹⁵ Voorbeelden hiervan zijn cimetidine, erytromycine en ciprofloxacine, die via inhibitie van het biotransformatiesysteem in de lever de afbraak van onder andere theofylline kunnen remmen.^{2 3 15} (Geneesmiddelen waarvan het metabolisme afhankelijk is van de enzymcapaciteit van de lever en niet zozeer van de directe klaring worden klinisch weinig beïnvloed door hartfalen.^{2 15 16})

De ervaringen van Hickman en Potter benadrukken het belang van herkenning van ischemische hepatitis, in verband met de slechte prognose.¹⁷ Bij een aantal oude patiënten met verminderde hartfunctie hebben wij gezien dat een relatief kleine theofyllinedosering al kan leiden tot hoge serumspiegels en acute ischemische hepatitis. Deze categorie patiënten is zeer kwetsbaar en een niet tijdige onderkenning van het probleem kan bij hen leiden tot de dood.¹⁸⁻²⁰

Het hepatotoxische effect van theofylline bij patiënte A is waarschijnlijk ontstaan als gevolg van de ischemie die door het middel zelf was veroorzaakt. Het metabolisme van theofylline is afhankelijk van het cytochroom P₄₅₀ en wordt minder bepaald door de mate van leverperfusie.²

Een sterke afname van vooral de arteriële leverperfusie, zoals die optreedt bij linker hartfalen, heeft evenwel een vermindering van de werkzaamheid van het cytochroom P₄₅₀ tot gevolg, wat leidt tot verminderde eliminatie van theofylline. Het geneesmiddel is dus niet direct maar indirect hepatotoxisch, namelijk via leverischemie.

CONCLUSIE

Theofylline dient volgens een goed doseringsschema onder controle van de serumspiegel te worden toegediend. Spiegelbepaling is noodzakelijk in verband met de grote individuele verschillen in farmacokinetiek, de kleine marge tussen de therapeutische en de toxische spiegel en de gevaarlijke toxische bijwerkingen. Zodra bijverschijnselen zich voordoen, is het raadzaam de serumspiegel te controleren, ook al was deze kort tevoren nog binnen de therapeutische waarden. Het niet tijdig opmerken van een onjuiste dosering leidde bij de beschreven patiënten tot zeer ernstige stoornissen. Patiënt A moest met spoed gedialyseerd worden, patiënt B was onnodig 15 maanden bedlegerig. De psychische symptomen, passend – zoals later bleek – bij een overdosering van theofyllinepreparaten, werden behandeld met antidepressiva. Het stoppen van de theofyllinetoediening en vervolgens het aanpassen van de dosering aan de hand van controle van de serumspiegel had in beide gevallen veel leed kunnen voorkomen.

Wij danken dr. H.W. Mauser, neuroloog, voor zijn bijdrage aan de totstandkoming van dit artikel.

ABSTRACT

Depression due to unrecognised overdosing of theophylline; necessity of monitoring serum levels. – Two patients presented with severe side effects of theophylline. Due to the theophylline intoxication patient A developed ischaemic hepatitis, which made haemodialysis treatment necessary to accelerate the elimination of the drug from the body. The intoxication caused immobilisation and total dependence with respect to the daily activities of patient B. In neither case was the association between mood disorders – like depression, agitation and anxiety – and an overdose of theophylline recognised. Administration of theophylline should be monitored with regular measurements of the serum theophylline concentration, because of its narrow therapeutic margin and the serious toxic side effects.

LITERATUUR

- 1 Zwanikken GJ, Fischer AA, Zitman FG. Psychiatrie. Utrecht: Bunge, 1990: 176-209.
- 2 Bierman CW, Williams PV. Therapeutic monitoring of theophylline rationale and current status. Clin Pharmacokinet 1989; 17: 377-84.
- 3 Schiff GD, Hedge HK, LaCloche L, Hryhorczuk DO. Inpatient theophylline toxicity: preventable factors. Ann Intern Med 1991; 114: 748-53.
- 4 Bowton DL, Haddon WS, Prough DS, Adair N, Alford PT, Stump DA. Theophylline effect on the cerebral blood flow response to hypoxemia. Chest 1988; 94: 371-5.
- 5 Gibson PR, Dudley FJ. Ischemic hepatitis: clinical features, diagnosis and prognosis. Aust NZ J Med 1984; 14: 822-5.
- 6 Henrion J, Luwaert R, Colin L, Schmitz A, Schapira M, Heller FR. Hypoxic hepatitis. Prospective, clinical and hemodynamic study of 45 cases. Gastroenterol Clin Biol 1990; 14: 836-41.

- ⁷ Riel JMGH van, Kerremans ALM. Ischemische hepatitis. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 2078-81.
- ⁸ Piperno D, Pacheco Y, Bastion Y, et al. Hépatite à la théophylline. A propos de 2 observations. Therapie 1988; 43: 481-3.
- ⁹ Levy G, Gibson TP, Whitman W, Procknal J. Hemodialysis clearance of theophylline. JAMA 1977; 237: 1466-7.
- ¹⁰ Pranzatelli MR, Albin RL, Cohen BH. Acute dyskinesias in young asthmatics treated with theophylline. Pediatr Neurol 1991; 7: 216-9.
- ¹¹ Gaudreault P, Guay J. Theophylline poisoning. Pharmacological considerations and clinical management. Med Toxicol 1986; 1: 169-91.
- ¹² Bartel P, Delpont R, Lotz B, Ubbink J, Becker P. Effects of single and repeated doses of theophylline on aspects of performance, electrophysiology and subjective assessments in healthy human subjects. Psychopharmacology (Berl) 1992; 106: 90-6.
- ¹³ McFadden ER. Methylxanthines in the treatment of asthma: the rise, the fall and the possible rise again. Ann Intern Med 1991; 115: 323-4.
- ¹⁴ Brandt K-H, Berge Henegouwen GP van. Verwerking van geneesmiddelen bij gestoorde leverfunctie. Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 2267-71.
- ¹⁵ Brodie MJ, Feely J. Adverse drug interactions. Br Med J 1988; 296: 845-9.
- ¹⁶ Ross RM. Hepatic dysfunction secondary to heart failure. Am J Gastroenterol 1981; 76: 511-8.
- ¹⁷ Hickman PE, Potter JM. Mortality associated with ischemic hepatitis. Aust NZ J Med 1990; 20: 32-4.
- ¹⁸ Potter JM, Hickman PE. Cardiodepressant drugs and the high mortality rate associated with ischemic hepatitis. Crit Care Med 1992; 20: 474-8.
- ¹⁹ Cohen JA, Kaplan MM. Left-sided heart failure presenting as hepatitis. Gastroenterology 1978; 74: 583-7.
- ²⁰ Kanel GC, Ucci AA, Kaplan MM, Wolfe HJ. A distinctive periventricular hepatic lesion associated with heart failure. Am J Clin Pathol 1980; 73: 235-9.

Aanvaard op 16 juni 1993

Brieven aan de redactie

De betrouwbaarheid van gegevens uit de CBS-Gezondheidsenquête met betrekking tot het gebruik van specialistische zorg

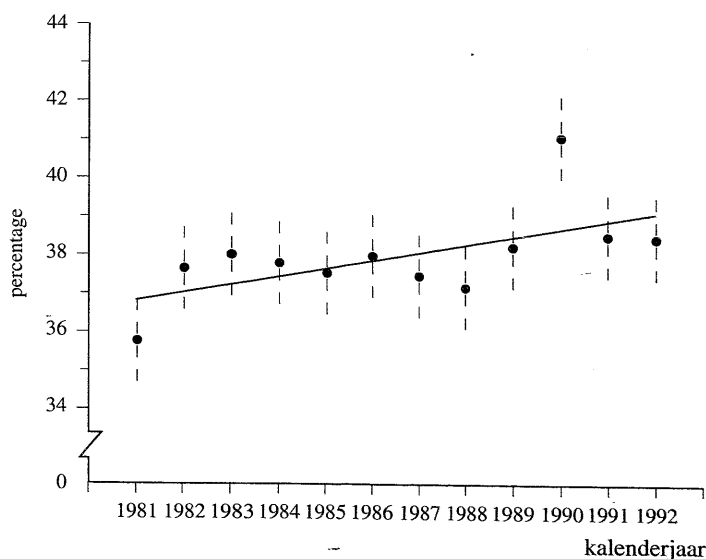
J. P. MACKENBACH

De gegevens uit de Gezondheidsenquête van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) vormen een betrouwbare bron van informatie over de gezondheidstoestand van de bevolking.¹ De staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur heeft met deze gegevens berekend dat de toename van het aantal bezoeken aan de specialist tussen 1989 en 1992 5% bedroeg.² Dit percentage is aangevochten,³ met als argument dat in een recent artikel in dit tijdschrift enkele vragen worden gesteld over de validiteit van gegevens betrokken uit de CBS-Gezondheidsenquête.¹

Hoeveel reden is er nu om aan de betrouwbaarheid van deze gegevens te twijfelen? Ter illustratie is in de figuur weergegeven hoe volgens de CBS-Gezondheidsenquête het percentage personen dat in de loop van 1 jaar contact heeft met een specialist, zich in de loop van de periode 1981-1992 heeft ontwikkeld. Hierbij zijn contacten tijdens ziekenhuisopname buiten beschouwing gebleven. We zien dat dit percentage in deze hele periode rond de 38 zweeft, met een uitschieter naar beneden in 1981 en een naar boven in 1990. Vooral dankzij deze (onverklaarde) uitschieters is er over de periode 1981-1992 sprake van een gemiddelde jaarlijkse toename van dit cijfer met 0,2 procentpunt. Omdat in deze periode ook de omvang van de bevolking en het aantal contacten per persoon-met-specialistencontact iets zijn toegenomen, is het totaal aantal bezoeken aan de specialist wat sterker gestegen. Voor de deelperiode 1989-1992 kan deze laat-

ste toename, zoals ook in de brief van de staatssecretaris is vermeld, worden geraamd op circa 1,7% per jaar en circa 5% over 3 jaar.²

Op zichzelf is het niet moeilijk om mogelijke foutenbronnen in deze gegevens aan te wijzen. Toevalsvariatie samenhangend met het steekproefkarakter van het onderzoek kan een in werkelijkheid sterkere toename van het aantal bezoeken aan de specialist hebben gemas-



Percentage personen met contact met een specialist in 1 jaar, 1981-1992: de doorgetrokken lijn geeft de via regressie-analyse geschatte trend aan, de kleine streepjes wijzen het 95%-betrouwbaarheidsinterval aan (met toestemming overgenomen).⁴

Erasmus Universiteit, Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.

Prof. dr. J. P. Mackenbach, sociaal-geneeskundige.