

Agranulocytose na aprindine(Fiboran)-gebruik

J. C. POORTERMANS, P. A. MAJID EN PROF. DR. J. P. ROOS

Inleiding

Sinds 1975 is het lokale anaestheticum aprindine (Fiboran) N,n-diëthyl-N'-fenyl-N'-2-indanyl-1,3-pro-paandiamine) in gebruik als antiarrhythmicum (GEORGES e.a. 1973). In zijn effect is het met lidocaïne vergelijkbaar (VERDONCK e.a. 1974). Het voordeel van deze stof is dat het oraal toegediend kan worden en een lange werking heeft (VAN DURME e.a. 1974). Het wordt vooral toegepast bij de behandeling van ventriculaire aritmieën. Van deze nieuwe stof is tot nu toe als enige bijwerking beschreven dat neurologische verschijnselen kunnen optreden. Deze verschijnselen zijn afhankelijk van de dosis en van de toedieningswijze (bv. als infusie) en verdwijnen na het staken van de therapie (VAN DURME e.a. 1974).

Hieronder volgen de ziekte-geschiedenissen van 2 patiënten die in een ernstige toestand werden opgenomen onder het beeld van een acute agranulocytose wellicht als gevolg van het gebruik van aprindine.

Patiënt A, een 68-jarige man, werd op 6-1-1976 op de hartbewaking opgenomen in verband met een myocardinfarct. Wegens het frequent optreden van ventriculaire extrasystolen werd lidocaïne intraveneus toegediend. Aangezien de ventriculaire extrasystolen onvoldoende reageerden op deze behandeling werd overgegaan op een behandeling met aprindine, met een initiële dagdosis van 200 mg, later in een dosering van $2 \times dd$ 50 mg. Hierop verdwenen de ventriculaire extrasystolen vrij snel en was het herstel verder ongecompliceerd.

De laboratorium-bevindingen bij opname waren als volgt: Hb 9,8 mmol/l, BSE 50 mm na 1 uur, leukocyten $9,8 \times 10^9/l$ met normale differentiatie, de lever- en nierfunctie waren normaal, de verhoogde enzymwaarden van CPK, SGOT en LDH bevestigden de diagnose acuut myocardinfarct. Op 30-1-1976 werd patiënt ontslagen met antistollings-therapie en $2 \times dd$ 50 mg aprindine. Op 26-3-1976 werd patiënt op de keel-, neus- en oorafdeling opgenomen na een week van hoge koorts, algemene malaise en keelpijn; later werden ulceraties in de mondholte gezien. Onderzoek van het perifere bloed en van het beenmerg toonde het beeld van een acute neutropenie. De Hb bedroeg 8,4 mmol/l, BSE 97 mm na 1 uur, leukocyten $0,4-1,3 \times 10^9/l$ met uitsluitend lymfocyten en geen enkele neutrofiele cel. De medicatie werd gestaakt en de patiënt werd geïsoleerd. Door ernstige complicaties is het herstel vertraagd verlopen.

Uit de afdeling Cardiologie van het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit, Amsterdam.

Patiënt B, een 58-jarige man, werd drie weken na een opname elders wegens een uitgebreid antero-septaal infarct, opgenomen omdat tot dan toe de ventriculaire extrasystolen en paroxismen van ventriculaire tachycardie ondanks geneesmiddelen niet verdwenen.

Op de dag van opname (20-5-1976) werd nog begonnen met aprindine na een initiële dagdosis van 200 mg, later $2 \times dd$ 50 mg. De ventriculaire extrasystolen verdwenen hierop nagenoeg en de paroxismen van de ventriculaire tachycardie kwamen niet meer voor. Ontslag volgde op 2-6-1976 met als medicatie $2 \times dd$ 50 mg aprindine en om de dag 1 capsule van een combinatiepreparaat met 50 mg triamteren en 4 mg epitizide (Dyta-Urese).

De laboratorium-bevindingen tijdens het ziekenhuisverblijf waren als volgt: Hb 7,7 mmol/l, BSE 26 mm na 1 uur, leukocyten $6,0 \times 10^9/l$, nier en leverfuncties waren normaal.

Op 2-8-1976 werd patiënt opnieuw opgenomen wegens hoge koorts ($40^\circ C$) en keelpijn. De laboratorium-bevindingen waren als volgt: Hb 7,7 mmol/l, BSE 101 mm na 1 uur, leukocyten $0,6-1 \times 10^9/l$. Bij de differentiatie bleek dat slechts 1½% neutrofiele cellen aanwezig waren. Het sternum-preparaat toonde een volledige aplasie van het witte bloedbeeld. Ook deze patiënt werd geïsoleerd en behandeld als voor acute agranulocytose. Tegen het einde van de derde opname-week trad geleidelijk herstel in.

Beschouwingen

Beide bovengenoemde patiënten gebruikten het geneesmiddel aprindine. Bij beide patiënten was er een latente periode van 8 tot 10 weken, waarna een acute agranulocytose optrad. Dit suggereert dat er een samenhang bestaat tussen het gebruik van aprindine en het optreden van een acute agranulocytose. Een uitvoeriger onderzoek naar deze mogelijke samenhang is thans gaande, doch op dit ogenblik willen wij attenderen op het mogelijk optreden van een acute agranulocytose na aprindine-gebruik. Bij toediening van dit medicament is een frequente controle van het bloedbeeld ten minste aangewezen. Of hier sprake is van een direct toxisch effect op het beenmerg dan wel van een overgevoelighedsreactie staat niet vast. De latente periode van 8 tot 10 weken na het begin van de aprindinetherapie en het begin van de symptomen zou kunnen pleiten voor een overgevoelighedsreactie. Of deze complicatie vaak voorkomt valt met zekerheid niet te zeggen; wel kan gezegd worden dat het hier 2 patiënten betrof uit een groep van 30 patiënten die door ons met aprindine werden behandeld.

- DURME, J. P. VAN, M. G. BOGAERT e.a. (1974) *Europ. J. clin. Pharmacol.* 26, 343.
- DURME, J. P. VAN, T. ROSSEEL e.a. (1974) *Brit. J. clin. Pharmacol.* 1, 1.
- FASOLA, A. F. en R. CARMICHAEL (1974) *Acta cardiol. (Brux.)* Suppl. 18, 317.

- GEORGES, A., A. HOSSLET e.a. (1973) *Acta cardiol. (Brux.)* 28, 166.
- VERDONCK, F., J. VEREECKE e.a. (1974) *Europ. J. Pharmacol.* 26, 338.

Augustus 1976

VRAAG EN ANTWOORD

(De beantwoording van de in deze rubriek gestelde vragen berust op gegevens, ons verstrekt door daartoe geraadpleegde deskundigen)

De invloed van de armomvang op de bloeddrukmeting

Vraag 38. Tijdens een nascholingscursus over hypertensie is ontkennend geantwoord op de vraag of de meetuitkomsten van de systolische resp. diastolische bloeddruk gecorrigeerd moeten worden voor de omtrek van de bovenarm. In de literatuur komt men ook andere opvattingen tegen.

Mijn vraag is nu of er inderdaad een relatie bestaat tussen gemeten bloeddruk en omtrek van de arm en zo ja, welke correctie daarvoor dan nodig is. Voor de zogenaamde „borderline” hypertensie zou de beslissing wel of niet behandelen van het al of niet toepassen van een dergelijke correctie af kunnen hangen.

Antwoord. Het kan niet worden ontkend dat de omvang van de bovenarm invloed heeft op de aflezing van de bloeddruk. Een standaard-manchet om een extreem dikke arm aangebracht, kan de vereiste drukverdeling niet opbrengen en er is dan ook extra druk nodig om het lumen van de arterie te vernauwen. Het gevolg is een foutief hoge aflezing van de druk, zoals deze wordt beluisterd aan de Korotkoff-tonen. Het streven naar een correctie voor de armomvang is alleszins begrijpelijk. De samenhang tussen armomvang en drukaflezing is echter onvoldoende wetmatig om het gebruik van zulk een correctiefactor te rechtvaardigen. Dit is waarschijnlijk te wijten aan de omstandigheid, dat niet alleen de armomtrek maar ook de vorm en vooral de weefselconsistentie van invloed is. Hoe groter de vervormbaarheid, des te groter is de artificiële drukafwijking. Het probleem wordt nog verder gecompliceerd doordat er ook enige samenhang bestaat tussen vetzucht en reële bloeddrukverhoging.

In de praktijk is het dilemma gedeeltelijk oplosbaar. Heeft men de beschikking over een intra-arteriële bloeddrukregistratie, dan is er geen enkel probleem. Bij ontbreken hiervan kan de manchets om de onderarm leggen en de Korotkoff-tonen boven de arteria radialis beluisteren. Sommigen zijn ertoe overgegaan in deze situatie een manchets van uitzonderlijk formaat te gebruiken. Het is hierbij van groter belang het opblaasbare gedeelte van de manchets te verlengen dan het te verbreden. Het bezwaar van deze methode is, dat men

een nieuwe variabele introduceert. Het aanleggen van een stevige zwachtel om de manchets is waarschijnlijk de eenvoudigste oplossing.

Aan de andere kant kan men het probleem filosofisch benaderen door aan te nemen dat een zwaarlijvige patiënt met „borderline”-hypertensie waarschijnlijk geen hypertensie heeft. Zo dit toch het geval mocht zijn, dan zou een vermageringsadvies de eerste maatregel dienen te zijn, en dit advies behoort — ongeacht de bloeddruk — toch al te worden gegeven. De uitvoering van dit advies laat weliswaar maar al te vaak te wensen over. Het gevolg daarvan is een selectie, waardoor de arts bij die patiënten die zich iets aan hun prognose gelegen laten liggen, vanzelf de gelegenheid krijgt om een betrouwbaarder bloeddrukmeting te verrichten en op geleide daarvan verder te handelen.

INGEZONDEN

De noodzaak van behandeling bij de (te) korte tongriem

Met de beantwoorders van vraag 16 (1976) ben ik het volkomen eens wanneer het kleuters, oudere kinderen en volwassenen betreft. De situatie, zoals beschreven in de laatste alinea en verlicht met twee fraaie afbeeldingen, wordt ongetwijfeld door vele kinderartsen gezien bij het routine-onderzoek van de pasgeborene, indien zij daartoe worden uitgenodigd door de gynaecoloog. Dé therapie hierbij is volgens mij direct inknippen van het frenulum linguae, een uiterst eenvoudige ingreep die bij deze jonge kinderen bijna nooit leidt tot het ontstaan van een littekenstreng. Bij herhaalde controles van aldus behandelde kinderen zag ik steeds een goed beweeglijke tong, in tegenstelling tot de toestand direct na de geboorte. Diverse moeders waren erg dankbaar, dat hun kind niet met hetzelfde euvel dat zij zelf hadden, door de wereld moest. Spraakmoeilijkheden kwamen bij deze volwassen vrouwen duidelijk minder vaak voor dan bij heden ten dage dikwijls te beluisteren persoonlijkheden uit het openbare leven, zodat inderdaad aan het verband tussen spraakontwikkeling en partiële ankyloglossie weinig waarde behoefte te worden gehecht. Het inknippen van het te korte frenulum linguae bij pasgeborenen dient mijns inziens niet