

# Agranulocytose

DOOR H. L. HAAK EN B. SPECK\*

*Inleiding.* Het ontbreken van granulocyten in de uitstrijk van perifere bloed wordt agranulocytose genoemd.

Dit symptoom komt bij een aantal ziektebeelden voor; in dit artikel wordt alleen de door farmaca geïnduceerde leukopenie en agranulocytose besproken. De eerste goede beschrijving van agranulocytose werd gegeven in 1922\*\*. In genoemde studie is bij een aantal vrouwen van middelbare leeftijd een klinisch beeld, gekenmerkt door keelpijn, algemene malaise en septichemie beschreven. In het bloedbeeld viel vooral het vrijwel ontbreken van granulocyten op.

Sinds het begin van de dertiger jaren werden steeds meer argumenten verzameld die pleitten voor een causale relatie tussen het gebruik van bepaalde stoffen en het optreden van agranulocytose. Aminofenazonum (amidopyrine, Pyramidon), was een van de eerste geneesmiddelen waarbij een dergelijke samenhang duidelijk kwam vast te staan.

Het grote aantal stoffen, waarvan tot nu toe een verband met agranulocytose wordt aangenomen, kan als volgt worden ingedeeld (*Wintrobe*):

A Stoffen waarvan gebruik altijd gepaard gaat met leukopenie of agranulocytose (dosis afhankelijk).

- 1 Cytostatica.
- 2 Benzeen.
- 3 Ioniserende straling.

B Stoffen waarvan gebruik soms gepaard gaat met leukopenie of agranulocytose.

- 1 Aminofenazonum (amidopyrine, Pyramidon) evenals de combinatie- en afgeleide preparaten zoals Dipyron, Cibalgine, novaminsulfonum (Novalgin), antipyrine, Baralgin, Buscopan/compositum.
- 2 Fenylbutazonum (Butazolidine).
- 3 Fenothiazinen (chlorpromazine, promazine, promethazine) (Fenergan), thiozidazine (Melleril).
- 4 Sulfonamiden.
- 5 Orale antidiabetica, saluretica.

\* Afdeling Hematologie, Academisch Ziekenhuis Leiden  
Instituut voor Radiopathologie en Stralenbescherming  
Isolatie Paviljoen, Academisch Ziekenhuis Leiden

\*\* (1969) Geneesmiddelenbulletin 3, 81.

*Samenvatting.* De frequentie, pathogenese, symptomatologie en therapie van agranulocytose worden besproken. De nadruk wordt gelegd op de preventie van deze ernstige geneesmiddelwerking door een zorgvuldige keuze van geneesmiddelen en daarnaast hematologische en klinische bewaking van patiënten die potentieel myelotoxische medicijnen gebruiken.

- 6 Thyreostatica (thiouracil, propylthiouracil, methylthiouracil, methimazole, carbimazolium).
- 7 Sedativa, bijvoorbeeld meprobaat.
- 8 Anticonvulsiva zoals fenytoinum (difenylhydantoïn), trimethadionum etcetera.
- 9 Antihistaminica zoals pyribenzamine.
- 10 Antimicrobiële stoffen (chloramfenicol, organische arseenpreparaten, methicilline, tetracyclines).
- 11 Verschillende farmaca zoals goud, fenindionum, dinitrofenol, penicillamine, metronidazolium, kwikdiuretica, kinine, plasmodine, procaïnamide, barbituraten, fenacetine, acetanilide, ethacrinezuur.

De stoffen onder B gaan gepaard met leukopenie bij een klein deel van de geëxponeerde patiënten. Enkele van deze stoffen kunnen aplastische anemie veroorzaken, in het bijzonder chloramfenicol, Butazolidine en soms ook goud.

*Frequentie (Wintrobe).* Omtrent de frequentie van het vóórkomen van agranulocytose en granulopenie zijn de volgende gegevens bekend.

Bij gebruik van amidopyrine bij 0,86 procent van de geëxponeerde patiënten; van thiouracil tussen de 1,7 en 3,4 procent; van methylthiouracil bij 4,1 procent; van propylthiouracil bij 1,5 procent; van Butazolidin: leukopenie bij 2,1 procent; agranulocytose bij 0,6 procent; van chloramfenicol: na oraal gebruik treedt aplastische anemie op in een frequentie tussen 1 op 70 000 tot 1 op 227000. Aplastische anemie is vermeld na gebruik van chloramfenicol bevattende oogzalf. Maar ook geïsoleerde granulocytopenie, anemie en trombopenie zijn beschreven (*Speck en Moeschlin*).

Bij gebruik van sulfadiazine ontstaan bovengenoemde afwijkingen bij 3 op de 400 patiënten; van fenothiazine bij 1 op de 350 patiënten ontstaat leukopenie en agranulocytose bij 1 op de 700 patiënten. *Pisciotta* vond in een prospectieve studie bij 1 op 1 240 patiënten agranulocytose ten gevolge van toediening van fenothiazine.

*Pathogenese.* Er zijn diverse mechanismen mogelijk bij het ontstaan van „drug-induced” agranulocytose; twee daarvan zijn enigszins duidelijk gedocumenteerd.

In de eerste plaats kan worden genoemd perifere destructie op basis van een immunologisch proces. Een voorbeeld hiervan is het amidopyrine. *Moeschlin en Wagner* vonden dat een testdosis serum van een gevoelige patiënt bij twee normale personen ingespoten na enkele uren een duidelijke granulocytopenie veroorzaakte, die enige uren later reversibel bleek.

*Hartl en Genth* toonden een verband aan tussen het gebruik van Pyramidon en een daling van de serumcomplement-spiegels; dit is een verdere aanwijzing voor een immunologisch proces bij een dergelijke agranulocytose. Het is gepostuleerd dat Pyramidon de leukocytenoppervlakte verandert of dat het hiermede als haptene een complex vormt. In deze vorm heeft de leukocyt een antigeenwerking; deze heeft een celspecifieke antilichaamvorming ten gevolge.

Sedert de oorspronkelijke mededeling van *Moeschlin* zijn geneesmiddelaafhankelijke leukocyten-agglutinenen ook beschreven bij sulfapyridine, sulfathiazol, chlorpropamide, propylthiouracil, kwikdiuretica en meprobaat.

In de tweede plaats moet een centrale aanmaakstoornis worden genoemd. Een voorbeeld hiervan vormt de fenothiazine groep. *Pisciotta* vond, dat chlorpromazine vrijwel alleen na langdurige toediening (tenminste twintig dagen) bij een aantal mensen, afhankelijk van de dosering, agranulocytose veroorzaakte. Hij toonde met behulp van H<sup>3</sup>-thymidine-incorporatie aan, dat chlorpromazine de D.N.A.-synthese van beenmergcellen en dus hun proliferatie remt. Bij de meeste patiënten bleek dit mechanisme afhankelijk van de dosis te zijn. Dit effect is bij verschillende fenothiazinen waargenomen.

Bij chloramfenicol is de situatie gecompliceerd. Bij alle patiënten blijkt een obligate beenmergremming op te treden, die vooral in de erythrocytenaanmaak tot uiting komt door een verminderde haem-synthese.

Kenmerkend is de stijging van het serumijzer bij

een verminderde ijzerbindingscapaciteit. Dit effect is afhankelijk van de dosis en reversibel. Hiernaast bestaat de gevoeligheid voor chloramfenicol, die bij 1 op de 70 000 tot 227 000 patiënten die dit antibioticum krijgen, aanleiding geeft tot een meestal fatale aplasie van het beenmerg; zelfs na minimale hoeveelheden (oogzalf!). Men neemt aan dat bij mensen die deze reactie vertonen, een „inborn error of metabolism” bestaat, die erfelijk is.

*Nagao en Mauer* hebben bij twee identieke tweelingen het ontstaan van aplastische anemie beschreven na een geringe dosis chloramfenicol. Voor de clinicus is het van belang te weten dat het onmogelijk is te voorspellen, welke patiënt met een aplastische anemie zal reageren. Bovendien is het verraderlijk, dat dit beeld meestal pas weken tot maanden na het staken van chloramfenicol optreedt.

Bij granulocytopenie en agranulocytose door andere geneesmiddelen is de situatie verward, verschillende mechanismen zijn door diverse auteurs als oorzakelijk gepostuleerd.

*Symptomatologie.* Deze kan variëren van een acuut beeld met koude rillingen, hoge koorts en collapsneiging tot een sluipende algemene malaise met subfebriele temperatuur. Vrijwel altijd wordt het beeld gecompliceerd door bacteriële infecties: ulcererende stomatitis, tonsillitis, vaginitis of proctitis.

Hierbij zijn kenmerkende verschijnselen van klassieke ontsteking zoals rubor en tumor vaak afwezig. Ter illustratie volgt thans de beschrijving van twee klinische gevallen uit het Isolatie Paviljoen van het I.R.S. (A.Z.L.).

Een 23-jarige vrouw gebruikte in oktober en in november 1968 gedurende een week 1 gram Globenicol daags wegens een lichte bronchitis. Begin april 1969 werd zij opgenomen wegens bloedverlies per vaginam en spontaan ontstane ecchymosen.

Haar bloedbeeld vertoonde een duidelijke anemie (hemoglobinegehalte 4 gr procent), een trombopenie (11 000 trombocyten) en een agranulocytose van 0 tot 50 per mm<sup>3</sup> bij een totaal van 900 leukocyten per mm<sup>3</sup>. Het beenmerg vertoonde praktisch geen activiteit in de myelo-, erytro- en in de megakaryopoiese. Na overplaatsing naar het Isolatie Paviljoen werd besloten tot granulocytentransfusie van een HL-A identieke broer. Inmiddels moest vrijwel continu antimicrobiële therapie worden gegeven wegens herhaalde positieve bloedkweken.

Als ultimum refugium werd nog getracht door beenmergtransplantatie van de HL-A identieke broer verbetering in de toestand te brengen. Patiënte overleed echter in een niet te beïnvloeden septische toestand, tien dagen na de transplantatie.

De diagnose was aplastische anemie, maar gezien de nauwe verwantschap met agranulocytose is de geschiedenis toch instructief.

Een gunstiger afloop werd verkregen bij een jonge vrouw van twintig jaar. Zij leed sinds acht jaar aan juveniele reumatoïde arthritis met hepato-splenomegalie (morbus Still).

Zij werd met prednison en diverse analgetica (geen Pyramidon) behandeld. Aangezien het proces nog vrij actief leek, werd besloten de prednisontherapie te vervangen door goudinjecties.

Na drieëenhalve week van opklimmende doseringen tot een totaal van 400 mg bleek het bloedbeeld te zijn veranderd. Haar klachten waren gering; er werden alleen enkele kleine moniliasisplekjes gevonden op het mondslijmvlies. Het aantal leukocyten was gedaald tot 2 000 per mm<sup>3</sup> waaronder 1 200 granulocyten. De goudbehandeling werd gestaakt, doch het aantal granulocyten daalde een week later verder tot nul. Inmiddels was patiënte opgenomen in het Isolatie Paviljoen van het A.Z.L.

Hoewel agranulocytose mogelijk kan samenhangen met het bestaan van chronisch reuma of met de toediening van analgetica stond het verband met de goudbehandeling praktisch buiten twiifel. Zij werd behandeld met B.A.L. (British Anti Lewisite) in een dosis van 2,5 mg/kg gedurende zeven dagen en met prednison. Een week later kon zij uit de geïsoleerde verpleging worden ontslagen met 3 000 granulocyten per mm<sup>3</sup>.

*Preventie van agranulocytose.* Voor de praktijk is het belangrijk om bij patiënten die worden behandeld met een van voornoemde middelen de volgende controles te doen.

Voor het begin van de therapie controle van het bloedbeeld en differentiatie van de leukocyten. Hierna moeten eenmaal per week de leukocyten worden geteld; bij een duidelijke daling moet ook een differentiatie geschieden. Bij minder dan 500 granulocyten per mm<sup>3</sup> moet de toediening van het medicament onmiddellijk worden gestaakt.

De patiënten dienen te worden gewaarschuwd dat koortsreacties en keelpijn kunnen optreden. In dergelijke gevallen dient het bloedbeeld te worden gecontroleerd, terwijl bij hoge temperatuur bloedkweken moeten worden ingezet.

Na gebleken gevoeligheid mogen de gewraakte medicijnen niet meer worden gebruikt. Er moet ook rekening worden gehouden met „kruisgevoeligheid”, in het bijzonder bij verwante stoffen zoals thiouracil derivaten. Nogmaals, wellicht ten overvloede, dient in het algemeen tegen het gebruik van chloramfenicol te worden gewaarschuwd. Gezien het feit dat er nieuwe, niet-myelotoxische doch werkzame antibiotica ter beschikking staan zijn er, behalve de ampicilline resistente salmonellosen, nog maar zeer weinig indicaties voor het toedienen van chloramfenicol overgebleven.

Uit onderzoekingen van *Rubin en medewerkers* en recenter uit een onderzoek in Milaan gerapporteerd door *Kaltwasser en medewerkers* bleek het chloramfenicol derivaat thiamfenicol een duidelijke obligate hematotoxiciteit te bezitten. Mogelijkerwijs zullen er in de toekomst ook patiënten zijn, die een permanente aplasie ontwikkelen.

### *Therapie.*

- a Voorop staat het staken van de toediening van het verdachte medicament.
- b Het „omgekeerd besmet” behandelen, indien mogelijk in speciale isolatie-afdelingen. In de toekomst zal dit waarschijnlijk het beste in „laminar flow”-kamers kunnen gebeuren. Naast deze poging tot vermindering van de exogene besmettingskans moet men gastro-intestinale decontaminatie overwegen om endogene infecties te voorkomen. Indien deze faciliteiten niet aanwezig zijn, kan de ideale situatie worden benaderd met behulp van verpleging in boxen, het dragen van maskers, het verwisselen van jassen, het desinfecteren van de handen of nog beter het dragen van steriele handschoenen.
- c Bacteriologische inventarisatie. Ten einde te zijn geïnformeerd over de mogelijke pathogenen bij een optredende sepsis, moeten ook bij ontbrekende tekenen van infectie kweken van urine, faeces, huid, nagels, neus, keel, oren en oksels elke week worden ingezet. Zodoende kan bij een septische toestand, aan de hand van de gevoeligheid van de gekweekte bacteriën, een geschikt antibioticum worden uitgekozen. De uitslag van de bloedkweken zijn meestal 12 tot 24 uur na het inzetten bekend. „Profylactische inventarisatie” betekent dus een belangrijke tijdswinst.
- d Granulocyten-transfusies zijn nog geen routine-maatregel in ons therapeutisch arsenaal. Om een gunstig resultaat te boeken moeten 10<sup>10</sup> tot 10<sup>11</sup> granulocyten worden getransfundeerd. Deze opbrengst kan men met conventionele leukoforesis praktisch alleen bereiken via een donor met chronische myeloïde leukemie. In de laatste tijd wordt met de I.B.M. „continuous flow blood cell separator” ook bij normale donoren een goede opbrengst van granulocyten bereikt; door ons wordt laatstgenoemde maatregel bij patiënten met agranulocytose en sepsis toegepast.
- e Beenmergtransplantatie komt uitsluitend bij echte aplastische anemie in aanmerking. Een dergelijke ingreep kan alleen in uiterst gespecialiseerde centra worden uitgevoerd.

*Prognose.* In de periode voor de antibiotica was de mortaliteit bij agranulocytose 84 procent (onderzoekingen van *Plum*). Dank zij een betere diagnostiek en behandeling is de mortaliteit van voorbijgaande agranulocytose sterk gedaald, naar wij schatten tot minder dan 10 procent. Bij een echte aplastische anemie is de prognose nog steeds zeer ernstig (*Muller*).

*Summary.* *Agranulocytosis.* The frequency, pathogenesis, symptomatology and therapy of agranulocytosis are discussed. Emphasis is placed on the prevention of this serious

side-effect of medication by careful selection of drugs with, in addition, haematological and clinical surveillance of patients using potentially myelotoxic drugs.

Hartl, W. en E. Genth (1969) *Klin. Wschr.* 47, 30.

Kaltwasser, J. P. en anderen. The Hematological aspects of thiamphenicol. Mededeling gepubliceerd in de Proceedings van de 1ste vergadering van de Europese afdeling van het internationale gezelschap voor haematologie, 10-12 september 1971, Milaan.

Moeschlin, S. en K. Wagner (1954) *Acta haemat. (Basel)* 11, 73.

Muller, C. en A. M. Ganzoni (1970) *Schweiz. med. Wschr.* 100, 441.

Nagao, T. en A. M. Mauer, (1969) *New Engl. J. Med.* 281, 7.

Pisciotta, A. V. (1969) *J. Amer. med. Ass.* 208, 1862.

Plum, P. Clinical and experimental investigation in agranulocytosis. Londen, H. K. Lewis, 1937.

Rubin, D. en anderen. (1960) *J. Lab. clin. Med.* 56, 453.

Speck B. en S. Moeschlin (1969) *Schweiz. med. Wschr.* 99, 910.

Wintrobe, M. M. *Clinical Haematology*, 6th Ed. Lea & Febiger, 1967.

## Huisartsgeneeskunde in Nieuw Zeeland

Daartoe onder meer in de gelegenheid gesteld door een studie-beurs van de Farmaceutische industrie hebben mijn echtgenote en ik in september 1971 een reis gemaakt naar Nieuw Zeeland via Bali en Sydney.

Voor een goed begrip van de medische situatie in Nieuw Zeeland is het noodzakelijk iets van het land te weten. Wij hebben de gelegenheid gehad een reis te maken over het Noord-Eiland en later ook over het Zuid-Eiland. Het Noord-Eiland is bijzonder vulkanisch, vooral in de omgeving van Rotorua. Men kan geysers, modderpoelen, kokend water bronnen en zwavelputten bewonderen en veelal in de modder baden nemen. Bijzonder opvallend zijn de 50 miljoen schapen en het betrekkelijk geringe aantal van 2,7 miljoen mensen, verspreid over een land dat qua oppervlakte zeven- tot achtmaal groter is dan Nederland.

Op het Zuid-Eiland hebben wij een aantal prachtige meeren gezien in bergstreken die soms doen denken aan de omgeving van het Vierwoudstedenmeer. Nieuw Zeeland is een land ontstaan door sedimentatie en verschilt daardoor van het Europese bergland. Er zijn uitgestrekte bossen, terwijl de heuvels en bergen vaak kaal zijn en bedekt met een bruin-achtige vegetatie die een zeer speciale indruk achterlaat. Helaas hebben de eerste immigranten veelal rooibouw gepleegd en veel gekapt zonder opnieuw te planten. Veel van de oorspronkelijke vegetatie is daardoor verloren gegaan of dreigt verloren te gaan. Hetzelfde geldt voor de fauna. Door de import van konijnen is er een konijnenplaag ontstaan bij gebrek aan natuurlijke vijanden. Het evenwicht in flora en fauna is door deze ingrepen flink verstoord en men tracht dit tegen te gaan door passende natuurbeschermende maatregelen.

Nieuw Zeeland is een jong land en de meeste mensen stammen af van immigranten, afkomstig uit Engeland, Schotland en Ierland. De oorspronkelijke Maori-bevolking bestaat nog uit 200.000 mensen en bevindt zich voornamelijk op het Noord-Eiland.

Het feit dat men minstens anderhalve dag achtereen moet vliegen om het te bereiken, tezamen met een aantal reeds genoemde factoren, bepalen de inhoud van het culturele en wetenschappelijke leven van het land, namelijk de Engelse afkomst van het grootste deel van de bevolking; de oorspronkelijke Maori-bevolking die acht procent uitmaakt van de totale bevolking; de eenzijdigheid van de economie op dit moment: schapen, respectievelijk vlees en wol; de grote ruimte en de schitterende natuur van het land en tenslotte de enorme afstand van de Westeuropese cultuur en wetenschapsbeoefening.

Tijdens mijn reis naar en verblijf in Nieuw Zeeland heb ik de gelegenheid gehad contacten te leggen met vertegen-

woordigers van the Royal Australian College of General Practitioners en met de Wellington Faculty of the Royal College of General Practitioners. Tenslotte heb ik een bezoek gebracht aan Dr. J. G. Richards, clinical teacher in general practice, Department of Community Health van the University of Auckland.

Op de heenreis werden wij door Frank Farrar, executive officer van het Australische College ontvangen. Het bureau van het College bevindt zich in een oud huis, gebouwd omstreeks 1820 in de buurt van de schitterende haven van Sydney. Vanuit de kamer van Farrar ziet men de schepen de haven binnenvaren en de immense brug, welke over de haven is gebouwd en waaronder de grote zeeschepen gemakkelijk doorvaren. Het Australische College telt drieduizend leden. Met Farrar werd onder meer gesproken over de thuisbevallingen. Men was onder de indruk van de lage neonatale sterfte in Nederland. Ook in Australië bestaat onder de specialisten de tendens alle bevallingen te willen doen. De huisartsen verdedigen hetzelfde standpunt als hier, namelijk de normale bevalling behoort door de huisarts te worden geleid, de abnormale bevalling door de specialist.

Voorts sprak ik in Australië, W. L. Corliss, de „Post graduate fellow” van de New South Wales Faculty. Hij deelde mij mede dat men verwacht dat binnen vijf jaren vrijwel alle universiteiten in Australië een leerstoel voor huisartsgeneeskunde zullen hebben.

De Wellington Faculty van het Royal College of General Practitioners is een centrum van het Engelse College. Men wil graag zelfstandig worden en een eigen College hebben. Tijdens mijn verblijf bleek dat het laatste centrumbestuur dat zich tegen de afsplitsing verzette, nu overstag was gegaan en men verwachtte dat in 1974 het N.Z. College zelfstandig zal kunnen worden.

Het systeem van de gezondheidsvoorziening is hetzelfde als in Engeland. Er bestaat een soort Nationale Gezondheidszorg echter met dien verstande, dat de patiënten een deel van het honorarium aan de dokter zelf betalen. Het gevolg is dat het aantal verrichtingen veel lager ligt dan in Nederland. De tijd besteed aan de patiënt is echter langer dan bij ons. Naast de Instituten van de Nationale Gezondheidszorg bestaat er een aantal particuliere klinieken waar men veelal sneller kan worden geholpen dan in de ziekenhuizen.

Hoewel Nieuw Zeeland een geperfectioneerd systeem van sociale voorzieningen heeft, heeft men deze ontwikkeling toch ook niet kunnen tegenhouden. Aan het rapport van het Department of Health over het verslagjaar dat op 31 maart 1971 eindigde, ontleen ik de volgende cijfers: Op 31 maart 1970 waren er 3.557 bedden in de particuliere sector