

November 2000

Clopidogrel en trombotische trombocytopenische purpura.

1. Inleiding

Clopidogrel is sinds 1998 in Nederland geregistreerd onder de naam Plavix®. De therapeutische indicatie van clopidogrel is: reductie van atherosclerotische complicaties bij patiënten met een symptomatische atherosclerotische aandoening in de voorgeschiedenis. [1] Clopidogrel is een niet-competitieve selectieve antagonist van de door adenosinedifosfaat (ADP) geïnduceerde trombocytenaggregatie. Clopidogrel werkt door de ADP-receptor op het bloedplaatje irreversibel te wijzigen. De snelheid van het herstel van een normale bloedplaatjesfunctie komt dan ook overeen met de snelheid waarmee de bloedplaatjes worden vernieuwd, namelijk 7 dagen. [2,3] Clopidogrel komt wat betreft chemische structuur en werkingsmechanisme grotendeels overeen met ticlopidine (Ticlid®), een geneesmiddel dat enkele jaren in Nederland is toegepast, maar uiteindelijk niet werd toegelaten op de Nederlandse markt, vanwege ernstige bloedbeeldafwijkingen. [4,5] Stichting Lareb heeft een melding ontvangen van hemolytisch uremisch syndroom bij gebruik van clopidogrel.

2. Melding

Een 70-jarige man onderging na een myocard infarct percutane transluminale coronaire angioplastiek, waarbij een intracoronaire stent werd geplaatst. Na de ingreep werd gedurende 12 uur abciximab toegediend en kreeg hij een oplaaddosis van 300 mg clopidogrel. Als onderhoudsbehandeling werd vervolgens 1 maal daags 75 mg clopidogrel gegeven. Als chronische comedicaatie gebruikte hij verder metoprolol, perindopril, hydrochloorthiazide, nifedipine, simvastatine en acenocoumarol. Twee dagen na start van clopidogrelgebruik ontstond binnen 48 uur een hemolytische anemie, waarbij het Hb daalde tot 4,0 mmol/L en de LD steeg tot 1362 U/L. Verder ontstond een trombocytopenie (trombocytenaantal $43 \times 10^9/L$) en een nierfunctiestoornis. De urine bevatte eiwit en erythrocyten. Er ontstond respiratoire insufficiëntie ten gevolge van (niet-cardiaal) longoedeem. Er was geen sprake van ernstige neurologische afwijkingen. De diagnose hemolytisch uremisch syndroom werd gesteld met clopidogrel als mogelijke oorzaak. Na staken van clopidogrel herstelde de patiënt uiteindelijk volledig. Deze melding is inmiddels gepubliceerd in *Annals of internal medicine*. [6]

3. Overige gegevens

Literatuur

In de literatuur is inmiddels een aantal case reports gepubliceerd van hemolytisch uremisch syndroom en trombotisch trombocytopenische purpura bij gebruik van clopidogrel. Behalve de Lareb-melding, is nog een case report beschreven over het optreden van hemolytisch uremisch syndroom, waarbij vermoedelijk kruisovergevoeligheid met het eerder gebruikte ticlopidine een rol speelde. [7]

Tevens is een case serie (11 cases) beschreven van trombotisch trombocytopenische purpura bij gebruik van clopidogrel, waarvan één met fatale afloop. In 9 van de 11 reports was de latentietijd korter dan 15 dagen. Van één van de patiënten was bekend dat hij eerder was behandeld met ticlopidine. [8] Naar aanleiding van dit artikel zijn enkele ondersteunende reacties gepubliceerd. [9,10]

TTP is een bekende, zeldzame bijwerking van ticlopidine met een geschatte incidentie van minstens 1 per 5000 blootgestelde patiënten (0,02 %). [9] Deze associatie is een groot aantal malen beschreven in de literatuur. [11-14]

Databanken

Stichting Lareb heeft tot 1 oktober 2000 in totaal 12 meldingen ontvangen gerelateerd aan clopidogrel waarvan, naast de hier weergegeven casus, geen andere meldingen van hemolytisch

uremisch syndroom of trombotische trombocytopenische purpura. Tot 1 oktober heeft stichting Lareb 3 meldingen ontvangen van ticlopidine, waaronder geen associaties van HUS of TTP. De database van de WHO Uppsala Monitoring Centre bevat tot op heden geen meldingen van hemolytisch uremisch syndroom of trombotische trombocytopenische purpura bij gebruik van clopidogrel, maar wel bij gebruik van ticlopidine.

Tabel 1: Overzicht van ticlopidine-meldingen in de WHO-databank, gerelateerd aan Hemolytisch Uremisch Syndroom of Trombotische Trombocytopenische Purpura.

Totaal aantal gemelde bijwerkingen op ticlopidine bij WHO	12830	100%
Aantal reports en % trombotische trombocytopenische purpura	111	0,8 %
Aantal reports en % gecodeerd als trombocytopenische purpura	35	0,2 %
Aantal reports en % hemolytisch uremisch syndroom	5	0,04 %
Totaal aantal en % van deze bijwerkingen	151	1,1 %

Mechanisme

De etiologie van TTP is nog niet volledig opgehelderd. Er zijn aanwijzingen voor een immunologische oorzaak. Bij één van de in de literatuur gepubliceerde case reports van ticlopidine geïnduceerde TTP zijn bij de patiënt ten tijde van de TTP in het serum antistoffen aangetroffen tegen trombocyten. [15]

4. Beschouwing en conclusie

Stichting Lareb heeft een goed gedocumenteerde melding ontvangen van hemolytisch uremisch syndroom bij gebruik van clopidogrel. Hemolytisch uremisch syndroom is nauw gerelateerd aan trombotische trombocytopenische purpura (TTP). TTP is een bekende bijwerking van ticlopidine, dat zowel chemisch als farmacologisch zeer verwant is met clopidogrel. Op basis van de casuïstiek en van gegevens uit de literatuur lijkt de associatie tussen clopidogrel en hemolytisch uremisch syndroom plausibel.

Referenties

1. b-tekst Plavix®.
2. WINAp/KNMP. Informatarium Medicamentorum 2000. P.308-9.
3. Anoniem. Clopidogrel. Geneesmiddelenbulletin 1999;33:8.
4. Loenen AC van, Swart EL. Ticlopidine keert behoedzaam terug. Pharm Weekbl 1997;132:670-3.
5. Elhamdi M, Wiltink E. Ticlopidine op stentocclusie te voorkomen. Pharm Weekbl 1997;132:678-81.
6. Oomen PHN, Tulleken JE, Zijlstra JG. Hemolytic uremic syndrome in a patient treated with clopidogrel. Ann Intern Med 2000;132:1006.
7. Moy B, Wang JC, Raffel GD, Marcoux II P. Hemolytic uremic syndrome associated with clopidogrel; a case report. Arch Intern Med 2000;160:1370-2.
8. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. N Engl J Med 2000;342:1773-7.
9. Wood AJJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura and clopidogrel – a need for new approaches to drug safety. N Eng J Med 2000;342:1824-6.
10. Hankey GJ. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura. Lancet 2000;356:269-70.
11. Love BB, Biller J, Gent M. Adverse haematological effects of ticlopidine. Prevention, recognition and management. Drug Safety 1998;19:89-98.
12. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ, for the EPISTENT investigators. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. JAMA 1999;281:806-10.
13. Kupfer Y, Tessler S. Ticlopidine and thrombotic thrombocytopenic purpura. N Eng J Med 1997;337:1245.
14. Bennett CL, Kiss JE, Weinberg PD, Pinevich AJ, Green D, Kwaan HC, Feldman MD. Thrombotic thrombocytopenic purpura after stenting and ticlopidine. Lancet 1998;352:1036-7.
15. Ellie E, Durrieu C, Besse P, Julien J, Gbipki-Benisan G. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. Stroke 1992;23:922-3.

