

# Bloedingen als belangrijkste complicatie

*De WHO-databank bevat 15.161 gemelde bijwerkingen in vermoede samenhang met trombocytenaggregatieremmers. Daarvan hebben 12.830 betrekking op ticlopidine, dat niet meer in Nederland wordt toegepast. Bij de huidige trombocytenaggregatieremmers vormen bloedingen de belangrijkste complicatie; het risico verschilt per middel.*

wordt  
opgestuurd

M. van der  
Molen-  
Eijgenraam



M. Heeringa

Lange tijd was acetylsalicylzuur de enige beschikbare trombocytenaggregatieremmer. De laatste jaren is echter een nieuwe generatie trombocytenaggregatieremmers toegevoegd aan het behandelingsarsenaal. Zo is abciximab sinds 1995 in Nederland geregistreerd; clopidogrel, tirofiban en eptifibatide volgden in 1998, 1999 en 2000. Ze worden toegepast als secundaire profylaxe van arteriële trombose, zoals na een doorgemaakt myocardinfarct, bij instabiele angina pectoris of na een doorgemaakte ‘transient ischaemic attack’ of niet-invaliderend herseninfarct [1].

Ticlopidine is in 1982 op verzoek van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen uit de handel genomen vanwege het optreden van neutropenie. In de jaren negentig werd het op artsenverklaring geleverd tot met de komst van clopidogrel een goed alternatief voorhanden was.

Binnen de nieuwe generatie kan onderscheid worden gemaakt tussen twee geneesmiddelgroepen met verschillende werkingsmechanismen. Clopidogrel en ticlopidine zijn niet-competitieve selectieve antagonisten van de door adenosinedifosfaat (ADP) geïnduceerde trombocytenaggregatie. Ze worden oraal toegediend en zijn allebei thienopyridines, dus chemisch verwante verbindingen. Abciximab, eptifibatide en tirofiban behoren tot de groep die de glycoproteïne-IIb/IIIa-receptor op de trombocyt antagoneren. Deze middelen zijn niet chemisch verwant. Abciximab is een monoklonaal antilichaam, eptifibatide is een synthetisch cyclisch heptapeptide en tirofiban is een van een peptide afgeleide verbinding. Deze middelen worden dan ook intraveneus toegediend.

Het huidige artikel geeft een overzicht van de bijwerkingen van nieuwe trombocytenaggregatieremmers met behulp van literatuurgegevens en

gegevens uit de wereldwijde databank van de WHO, die in totaal ruim twee miljoen gemelde bijwerkingen bevat. Daarnaast wordt casuïstiek beschreven van tot nu toe onbekende bijwerkingen aan de hand van nationale meldingen zoals ontvangen door de Stichting Lareb.

## Klinisch onderzoek: bloedingen

Bloedingen vormen de belangrijkste complicatie van trombocytenaggregatieremmers en het optreden hiervan is uitvoerig onderzocht in een aantal grote gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken. In het CAPRIE-onderzoek werd clopidogrel vergeleken met acetylsalicylzuur bij 19.185 patiënten met een symptomatische atherosclerotische aandoening in de voorgeschiedenis, gedefinieerd als een ischemisch cerebrovasculair accident, een myocardinfarct of een vastgestelde perifere arteriële aandoening. De totale incidentie van bloedingen was gelijk in behandelde groep en controlegroep (9,3%), waarbij acetylsalicylzuur meer gepaard ging met gastro-intestinale bloedingen en clopidogrel meer met niet-gastro-intestinale bloedingen. ⚡S

## Kernpunten

- Bloedingen zijn de voornaamste bijwerkingen van de nieuwe generatie trombocytenaggregatieremmers.
- Het bijwerkingenprofiel van clopidogrel lijkt sterk overeen te komen met dat van ticlopidine.
- Thienopyridinederivaten verschillen wat betreft bijwerkingenprofiel van glycoproteïne-IIb/IIIa-antagonisten.
- Vergelijkende studies zullen nog moeten uitwijzen of er verschillen zijn in het bloedingsrisico tussen de verschillende trombocytenaggregatieremmers.



In geval van klinisch onderzoek naar werking en bijwerkingen van GP-IIb/IIIa-receptorantagonisten wordt vaak onderscheid gemaakt tussen majeure bloedingen en mineure bloedingen, zoals geclassificeerd volgens de criteria van de studie Trombolysie bij Myocardinfarct (TIMI) [2].

Het EPIC-onderzoek, waarin 2099 'gedotterde' patiënten met hoog risico behandeld werden met abciximab dan wel een controlepreparaat, liet een significant hogere incidentie van zowel majeure (14,0%) als mineure bloedingen (16,9%) zien in de abciximabgroep in vergelijking tot de controlegroep (respectievelijk 6,6 en 9,8%) [3]. Van de gevallen van majeure bloeding bleek 67% geassocieerd met de arteriële introductieplaats.

Andere onderzoeken laten lagere incidenties van bloedingen bij abciximab zien. In het CAPTURE-onderzoek bijvoorbeeld, met 1265 patiënten met instabiele angina pectoris of acuut myocardinfarct bij wie binnen 24 uur werd ingegrepen, bleek de incidentie van majeure en mineure bloedingen slechts 3,8 en 4,8% bij abciximab tegenover respectievelijk 1,9% en 2,0% in de controlegroep [4]. De auteurs schrijven de lagere incidentie toe aan de lagere dosis heparine die als comedicaatie wordt toegediend, samen met de 'intensive care'-omgeving en voorzichtige introductie van de katheter in de femorale arterie. In verband hiermee bevat de productinformatie van abciximab uitvoerige aanwijzingen voor het plaatsen en verwijderen van de femorale arterie sheath.

De incidentie van bloedingen tijdens gebruik van eptifibatide, in combinatie met acetylsalicylzuur en heparine, is onder meer onderzocht in het PURSUIT-onderzoek, waaraan 10.948 patiënten met instabiele angina of myocardinfarct deelnamen [5]. Mineure en majeure bloedingen traden op bij 13,1% en 10,8% van de eptifibatide-gebruikende patiënten tegenover respectievelijk 7,6% en 9,3% in de controlegroep.

Het PRISM-PLUS-onderzoek, onder 1915 patiënten met hoog risico met instabiele angina of non-Q-wave-myocardinfarct, gaf een relatief lage incidentie van majeure bloedingen tijdens gebruik van de combinatie tirofiban en heparine, die niet verschilde van de controlegroep (heparine; 1,4 tegenover 0,8%). Mineure bloedingen traden op bij 10,5% van de tirofiban-gebruikende patiënten, significant meer dan bij de controlegroep (8,0%) [6].

## Klinisch onderzoek: overige bijwerkingen

### MAAGDARMKANAAL

Diverse klinische onderzoeken laten een incidentie zien van 1-2% gastro-intestinale bijwerkingen bij gebruikers van thienopyridinederivaten, dus lager dan bij acetylsalicylzuur [7]. Uit een grootschalig onderzoek naar de werking van eptifibatide, waarbij bijna 11.000 patiënten betrokken waren, bleek dat 4,3% gastro-intestinale bloedingen ontwikkelde. Het CAPRIE-onderzoek laat een incidentie van 27,1% zien

Van der Molen-Eijgenraam M, Heeringa M. Bloedingen als belangrijkste complicatie. Bijwerkingen van trombocytenaggregatiemmers. Pharm Weekbl 2001;136(1):30-35.

### Trefwoorden

Bijwerkingen  
Bloeding  
Trombocytenaggregatiemmers

### Samenvatting

Bloedingen vormen de belangrijkste complicatie van trombocytenaggregatiemmers. In klinisch onderzoek zijn majeure bloedingen waargenomen bij 1,4% van de clopidogrel gebruikende patiënten. In geval van tirofiban, eptifibatide en abciximab zijn incidenties van 1,4%, 10,6% en 14,0% gevonden. Voor het onderling vergelijken van bleedingsrisico's zijn echter vergelijkende studies noodzakelijk. Zoals blijkt uit de bij de WHO gemelde bijwerkingen, vertoont het bijwerkingenprofiel van clopidogrel op veel punten overeenkomsten met dat van ticlopidine. Dit geldt zowel voor veel voorkomende bijwerkingen zoals maagdarfstoornissen en huidreacties, als voor zeldzame en onverwachte bijwerkingen zoals trombocytopenie en trombotische trombocytopenische purpura. Glycoproteïne-IIb/IIIa-antagonisten gaan ook gepaard met bloedingen en trombocytopenie, maar huidreacties en gastro-intestinale stoornissen staan bij deze middelen minder op de voorgrond.

Aanvaard november 2000.

Haemorrhage is the most important complication. Adverse effects of platelet aggregation inhibitors

### Keywords

Adverse effects  
Haemorrhage  
Platelet aggregation inhibitors

### Abstract

Haemorrhages are the major complication of antiplatelet drugs. The incidence of major haemorrhages in patients using clopidogrel is 1.4%, as was shown by clinical trials. In case of tirofiban, eptifibatide and abciximab, 1.4%, 10.6% and 14.0%, respectively, developed major haemorrhages. However, these results were derived from different trials. For comparison of the haemorrhagic risk of antiplatelet agents comparative trials are needed. The reported adverse drug reaction profile of clopidogrel and ticlopidine are similar. Common gastrointestinal and dermatological events are reported frequently, like the rare and unexpected reactions thrombocytopenia and thrombotic thrombocytopenic purpura. Glycoprotein-IIb/IIIa antagonists are also associated with haemorrhage and thrombocytopenia, but gastrointestinal and dermatological events are less prominent.

Correspondentie kan worden gericht aan mevr. M. van der Molen-Eijgenraam, Stichting Lareb, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.

bij clopidogrel, iets lager dan bij acetylsalicylzuur [8]. Bij deze trombocytenaggregatiemmer komen buikpijn (5,6%), dyspepsie (5,2%), diarree (4,5%) en misselijkheid (3,4%) het meest voor [7]. Alleen diarree komt meer voor bij clopidogrel dan bij acetylsalicylzuur.

### HUID EN SLIJMVLIEZEN

Uit klinisch onderzoek (CAPRIE) blijkt dat de incidentie van dermatologische bijwerkingen hoog is →

Tabel 1

OVERZICHT VAN 15.161 GEMELDE BIJWERKINGEN (PERCENTAGE TUSSEN HAAKJES), INGEDEELD NAAR ORGAANSYSTEEM, IN VERMOEDE SAMENHANG MET TROMBOCYTENAGGREGATIEREMMERS (BRON: DATABANK WHO/UMC, UPPSALA)

Bijwerking	Clopidogrel*	Ticlopidine*	Tirofiban*	Eptifibatide*	Abciximab*	Totaal†
Maagdarmkanaal	158 (18,4)	1816 (14,1)	4 (8,3)	1 (5,0)	91 (6,4)	2070 (13,6)
Huid en slijmvliezen	206 (24,0)	1632 (12,7)	4 (8,3)	–	27 (1,9)	1869 (12,3)
Trombocyten	127 (14,8)	1160 (9)	18 (37,5)	2 (10)	522 (37,1)	1829 (12,1)
Lever	25 (2,9)	1757 (13,6)	–	–	4 (0,2)	1786 (11,8)
Witte bloedcellen	17 (1,9)	1761 (13,7)	–	–	5 (0,3)	1783 (11,7)
Rode bloedcellen	18 (2,0)	639 (4,9)	1 (2,0)	–	43 (3,0)	701 (4,6)
Algemeen	70 (8,1)	1199 (9,3)	5 (10,4)	7 (35,0)	166 (11,8)	1447 (9,5)
Overig	237 (27,6)	2866 (22,3)	16 (33,3)	10 (50)	547 (38,9)	3676 (24,2)
Totaal	858 (100)	12.830 (100)	48 (100)	20 (100)	1405 (100)	15.161 (100)

\* het percentage van het totaal aantal gemelde bijwerkingen per specifiek geneesmiddel

† het percentage van het totaal aantal gemelde bijwerkingen van alle geneesmiddelen

bij gebruik van thienopyridinederivaten. In geval van clopidogrel is de incidentie 15,8%, significant hoger dan van acetylsalicylzuur. De frequentste bijwerkingen zijn huiduitslag (4,2%) en pruritus (3,3%) [7]. Deze bijwerkingen komen meer voor dan bij acetylsalicylzuur.

#### TROMBOCYT-, BLOEDINGS- EN STOLLINGSTOORNISSEN

Ernstige trombocytopenie, gedefinieerd als een trombocytenaantal  $<50 \cdot 10^9/l$ , treedt op bij 0,2% van de clopidogrelgebruikers. Bij eptifibatide, tirofiban en abciximab werden incidenties van respectievelijk 0,2%, 0,5% en 1,6% gevonden. Ticlopidine-geassocieerde trombocytopenie is niet geconstateerd in de belangrijkste klinische onderzoeken maar is wel casuïstisch in de literatuur beschreven [9].

#### Casus Clopidogrel en smaakverlies

*Stichting Lareb ontving een melding van smaakverlies dat werd toegeschreven aan het gebruik van clopidogrel. Een 66-jarige man meldt smaakverlies 6 weken na start van gebruik van clopidogrel. Daarnaast had hij last van jeuk, zonder aanwezigheid van huiduitslag. Als comedicaatie werd gebruikt fluvastatine (40 mg per dag), sotalol (120 mg per dag) en acetylsalicylzuur (100 mg per dag). Een maand na het melden van de vermoede bijwerking werd de therapie nog steeds gecontinueerd en bleven ook de klachten bestaan. In de literatuur worden 2 ziektegeschiedenissen beschreven van smaakverlies tijdens clopidogrelgebruik, terwijl het reukvermogen intact bleef [15]. De smaakstoornis ontstond 6 tot 8 weken na aanvang van de medicatie en verdween 4 tot 6 weken na staken.*

#### LEVER

Van de nieuwe trombocytenaggregatieremmers gaan vooral thienopyridines gepaard met leverbijwerkingen. Tijdens clopidogrelgebruik ontwikkelden 3,5% van de patiënten lever- en galstoornissen, voornamelijk verhoging van leverenzymactiviteit [8]. Hyperbilirubinemie, leververvetting en hepatitis treden zelden op. Bij ticlopidine treedt verhoging van leverenzymen op bij ongeveer 1%. Cholestatische hepatitis met of zonder geelzucht in samenhang met thienopyridinederivaten is casuïstisch in de literatuur beschreven, soms als onderdeel van een overgevoeligheidssyndroom waarbij ook agranulocytose optreedt. Volledig herstel trad op binnen enkele weken tot maanden na staken. Bij glycoproteïne-IIb/IIIa-receptorantagonisten lijken leverfunctiestoornissen minder op de voorgrond te staan. Het eerder genoemde PURSUIT-onderzoek (11.000 patiënten) liet geen verschillen zien in leverfunctiewaarden tussen gebruikers van eptifibatide en placebo [5].

#### AFWIJINGEN VAN LEUKOCYTEN

De incidentie van ticlopidine-geassocieerde neutropenie is 2,4% [9]. Bij 0,85% van de patiënten is sprake van ernstige neutropenie of agranulocytose. Afwijkingen van het bloedbeeld komen ook voor bij clopidogrel, maar de incidentie is lager. Ernstige neutropenie treedt op bij 0,05% van de patiënten [8].

#### AFWIJINGEN VAN ERYTHROCYTEN

Aplastische anemie is een ernstige bijwerking die binnen enkele weken tot maanden na aanvang van ticlopidinegebruik kan ontstaan. Bij een deel van de patiënten is de bijwerking reversibel. Ook casussen met geen of zeer traag herstel van het beenmerg is echter bekend, met soms fatale afloop door sepsis of bloedingen [9]. Het exacte mechanisme is niet duidelijk, maar mogelijk is sprake van een direct toxisch effect van

**Tabel 2**

MEEST GEMELDE VERMOEDE BIJWERKINGEN, ONDERVERDEELD NAAR ORGAANSYSTEEM, IN VERMOEDE SAMENHANG MET TROMBOCYTENAGGREGATIEREMMERS (BRON: DATABANK WHO/UMC, UPPSALA)

Orgaansysteem	Bijwerking	Aantal meldingen	Percentage van totaal aantal meldingen (n = 15.161)
Gastro-intestinaal	diarree	558	3,7
	misselijkheid	276	1,8
	buikpijn	194	1,3
	gastro-intestinale bloeding	172	1,1
	dyspepsie	114	0,8
	hematemese	76	0,5
	melena	75	0,5
	colitis	69	0,5
Huid- en adnexen	huiduitslag	893	5,9
	pruritus	349	2,3
	urticaria	276	1,8
	angio-oedeem	78	0,5
	dermatitis	41	0,3
	erythema multiforme	26	0,2
	toename zweten	28	0,2
	Trombocyten, stolling en bloedingen	trombocytopenie	738
purpura		288	1,9
bloeding, niet gespecificeerd		220	1,5
epistaxis		87	0,6
hematoom		77	0,5
retroperitoneale bloeding		53	0,3
bloedend tandvlees		35	0,2
toename bloedingstijd		40	0,3
Lever en galwegen	hepatitis	483	3,2
	leverfunctiestoornis	332	2,2
	geelzucht	195	1,3
	bilirubinemie	167	1,1
	toename SGPT	154	1,0
	toename gamma-GT	147	1,0
	toename SGOT	135	0,9
Leukocyten	leukopenie	754	5,0
	agranulocytose	592	3,9
	granulocytopenie	294	1,9
Erythrocyten	anemie	243	1,6
	pancytopenie	137	0,9
	aplastische anemie	74	0,5
	hypochrome anemie	65	0,4
	beenmergplasie	58	0,4
	hemolytische anemie	37	0,2

ticlopidine op het beenmerg. Gedurende het CAPRIE-onderzoek werd ook een patiënt met aplastische anemie in vermoede samenhang met clopidogrel waargenomen [8].

### Meldingen van bijwerkingen

De WHO-databank bevat in totaal 15.161 gemelde bijwerkingen in vermoede samenhang met trombocytenaggregatieremmers (tabel 1). De aantallen bijwerkingen zijn weergegeven per orgaansysteem en betrokken geneesmiddel. Veruit het grootste aantal

bijwerkingen is gemeld bij ticlopidine (12.830), een middel dat internationaal een groot aantal jaren op de markt is geweest. Hoewel ticlopidine niet meer in Nederland wordt toegepast, worden de meldingen hiervan toch meegenomen in de analyse vanwege de nauwe farmacologische en chemische verwantschap met clopidogrel.

Maagdarmstoornissen en huidbijwerkingen worden het meest gemeld in samenhang met trombocytenaggregatieremmers, gevolgd door trombocyt-, stollings- en bloedingstoornissen. Overigens vormen →

bloedingen en bloedinggerelateerde bijwerkingen een aanzienlijk deel van de maagdarms- en huidbijwerkingen. Daarnaast worden bijwerkingen van de

### Casus Hemolytisch uremisch syndroom/ trombotische trombocytopenische purpura bij gebruik van clopidogrel

*Hemolytisch uremisch syndroom (HUS) is een vorm van acute nefritis waarbij massaal trombosering plaatsvindt in de kleine arteriën en arteriolen. Het gevolg hiervan is een verbruikstrombocytopenie. De aandoening wordt verder gekenmerkt door koorts, ernstige microangiopathische hemolytische anemie, nierfunctiestoornissen en aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Stichting Lareb ontving een melding waarbij hemolytisch uremisch syndroom werd gerelateerd aan het gebruik van clopidogrel.*

*Bij een 70-jarige man werd percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) toegepast na een myocardinfarct. Hierbij werd een intracoronaire stent geplaatst. Na de ingreep werd gedurende 12 uur abciximab toegediend en kreeg hij een oplaaddosis van 300 mg clopidogrel. Als onderhoudsbehandeling werd vervolgens eenmaal daags 75 mg clopidogrel gegeven. Als chronische comedicaatie gebruikte hij verder metoprolol, perindopril, hydrochloorthiazide, nifedipine, simvastatine en acenocoumarol. Tussen 2 en 4 dagen na start van clopidogrelgebruik ontwikkelde zich een hemolytische anemie, waarbij het hemoglobinegehalte daalde tot 4,0 mmol/l en de LD steeg tot 1362 U/l. Verder ontstond een trombocytopenie (trombocyten  $43 \cdot 10^9/l$ ) en een nierfunctiestoornis (serumcreatinine 291  $\mu\text{mol/l}$ , serumureum 40,9 mmol/l). De urine bevatte eiwit en erythrocyten. Er ontstond respiratoire insufficiëntie ten gevolge van (niet-cardiaal) longoedeem. Er was geen sprake van ernstige neurologische afwijkingen. Aangezien het vermoeden bestond dat clopidogrelgebruik de oorzaak was van het HUS (gezien de chemische verwantschap met ticlopidine), werd dit middel gestaakt. Daarna is de patiënt uiteindelijk volledig hersteld.*

*In de literatuur wordt HUS in samenhang met clopidogrel driemaal beschreven, met inbegrip van de huidige casus [11-13]. Mogelijk bestaat kruisovergevoeligheid met ticlopidine. Trombotische trombocytopenische purpura is inmiddels een bekende bijwerking van ticlopidine met een geschatte incidentie van minstens 1 per 5000 blootgestelde patiënten (0,02%) [14]. Onlangs verscheen een publicatie met 11 ziektegeschiedenissen van trombotisch trombocytopenische purpura bij gebruik van clopidogrel, waarvan 1 met fatale afloop [14]. Ze werden gekenmerkt door trombocytopenie, microangiopathische hemolytische anemie, neurologische stoornissen en nierfunctiestoornis. In 9 van de 11 ziektegeschiedenissen trad de bijwerking op binnen 15 dagen na aanvang van clopidogrelgebruik. Van één van de patiënten was bekend dat hij eerder was behandeld met ticlopidine.*

lever en afwijkingen van het bloedbeeld (zowel rode als witte bloedcellen) veel gerapporteerd. Deze zogenaamde 'reporting rates' zijn een weergave van het aantal meldingen van een specifieke bijwerking en het betrokken geneesmiddel ten opzichte van het totaal aantal gemelde bijwerkingen bij dat geneesmiddel. Reporting rates mogen niet worden verward met incidenties, die iets zeggen over het werkelijk voorkomen van een bijwerking in een blootgestelde populatie.

In tabel 2 zijn per orgaansysteem de meest gemelde bijwerkingen weergegeven voor de groep nieuwe trombocytenaggregatieremmers. De genoemde bijwerkingen bij een orgaansysteem zijn wat betreft aantallen meldingen verantwoordelijk voor meer dan 75% van alle meldingen binnen dat orgaansysteem. Hierbij moet worden opgemerkt dat de bijwerkingen op maagdarmsstelsel, huid en lever voornamelijk gerelateerd zijn aan het gebruik van clopidogrel en ticlopidine. De bloed- en bloedbeeldafwijkingen zijn redelijk evenwichtig verdeeld over de verschillende nieuwe trombocytenaggregatieremmers, met uitzondering van afwijkingen in de witte bloedcellen. Deze zijn veruit het meest gemeld bij ticlopidine.

### Besluit

Bloedingen vormen de belangrijkste complicatie van trombocytenaggregatieremmers. Ze worden beschouwd als een type-A-bijwerking, dat wil zeggen een bijwerking die kan worden gerelateerd aan het farmacologisch effect, namelijk remming van trombocytenaggregatie. Type-A-bijwerkingen zijn frequente (>1%), verwachte bijwerkingen die in experimentele (klinische) onderzoeken naar voren komen [10]. Uit klinisch onderzoek zijn majeure bloedingen bij 1,4% van de clopidogrel gebruikende patiënten waargenomen. In geval van tirofiban, eptifibatide en abciximab zijn incidenties van 1,4%, 10,6% en 14,0% gevonden. Hieruit kan echter geenszins worden afgeleid dat het risico op bloedingen verschilt per trombocytenaggregatieremmer. De resultaten zijn afkomstig uit verschillende onderzoeken, waardoor in- en exclusiecriteria variëren wat betreft cardiovasculaire morbiditeit, revascularisatieprocedure en antitrombotische comedicaatie (acetylsalicylzuur, heparine). Voor het onderling vergelijken van bloedingsrisico's zijn vergelijkende studies noodzakelijk. Tot op heden ontbreken dergelijke studies.

Zoals blijkt uit de bij de WHO gemelde bijwerkingen, vertoont het bijwerkingenprofiel van clopidogrel op veel punten overeenkomsten met dat van het farmacologisch en chemisch verwante ticlopidine. Dit geldt zowel voor veel voorkomende bijwerkingen zoals maagdarmsstoornissen en huidreacties, als voor zeldzame en onverwachte bijwerkingen zoals trombocytopenie en trombotische trombocytopenische purpura (ook wel type-B-bijwerkingen genoemd).

Het veiligheidsprofiel van de glycoproteïne-IIb/IIIa-antagonisten wijkt af van dat van de thienopyridines. Weliswaar treden bij beide groepen

bloedingen en trombocytopenie op, maar huidreacties en gastro-intestinale stoornissen staan minder op de voorgrond bij glycoproteïne-IIb/IIIa-antagonisten.

Op het moment van registratie zijn werkzaamheid en schadelijkheid bekend van een geneesmiddel onder specifieke, gecontroleerde omstandigheden. Zo kan een goede schatting worden gegeven van de incidentie van de meest voorkomende bijwerkingen. Eenmaal geregistreerd zal het geneesmiddel in de klinische praktijk ook worden toegepast onder andere omstandigheden dan tijdens klinische onderzoeken.

Spontanemeldingsystemen zijn geschikt om inzicht te verkrijgen in de veiligheid van geneesmiddelen in de klinische praktijk. Met name zeldzame en ernstige bijwerkingen kunnen op deze manier gedetecteerd worden, zoals blijkt uit WHO-meldingen van trombocytopenie en de Lareb-melding van trombotische trombocytopenische purpura bij clopidogrel. Het is dan ook van groot belang dat apothekers en artsen bijwerkingen van de nieuwe generatie trombocytenuitremmers melden bij de Stichting Lareb ●

CORONAIRE  
TROMBOSE I



## LITERATUUR

- 1 Informatorium Medicamentorum 2000. Den Haag: WINAp, KNMP, 2000:305-12.
- 2 Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial – phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1-11.
- 3 Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
- 4 Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997;349:1429-35.
- 5 Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
- 6 Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
- 7 Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, et al. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. *Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Drug Saf* 1999;21:325-35.
- 8 A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- 9 Love BB, Biller J, Gent M. Adverse haematological effects of ticlopidine. Prevention, recognition and management. *Drug Saf* 1998;19:89-98.
- 10 Meyboom RHB, Egberts ACG. De cirkel van ongewenste gevolgen van geneesmiddelen. Steeds meer duidelijkheid over bijwerkingen. *Pharm Weekbl* 1998;133:1824-30.
- 11 Oomen PHN, Tulleken JE, Zijlstra JG. Hemolytic uremic syndrome in a patient treated with clopidogrel. *Ann Intern Med* 2000;132:1006.
- 12 Moy B, Wang JC, Raffel GD, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with clopidogrel: a case report. *Arch Intern Med* 2000;160:1370-2.
- 13 Chinnakotla S, Leone JP, Fidler ME, et al. Clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in a kidney/pancreas transplant recipient. *Transplantation* 2000;70:550-2.
- 14 Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773-7.
- 15 Golka K, Roth E, Huber J, et al. Reversible ageusia as an effect of clopidogrel treatment. *Lancet* 2000;355:465-6.

## Vijf vragen: Aids

1

Welke klinische laboratoriumcriteria bepalen het tijdstip waarop bij een HIV-geïnfecteerde met een intensieve antiretrovirale medicatie moet worden gestart?

2

Uit welke medicatie bestaat een effectieve 'post exposure' anti-HIV-profylaxe na een prik- of spataccident en voor hoe lang?

3

Noem de drie belangrijkste symptomen van de 'acute' versie van de Aids en de NTR's.

4

Welke antiretrovirale middelen zijn in staat om het risico van mononucleaire transmissie effectief te reduceren?

5

Welk(e) type(n) antiretrovirale middelen lijkt (lijken) lipodystrofie te veroorzaken na langdurig gebruik?

De PW-special Aids verschijnt op 2 februari 2001.