

Veneuze trombose: sirolimus, tacrolimus

1376

TMA: thrombotische microangiopathie, microangiopathie: ziekte van de kleine bloedvaten, Hb: hemoglobine.

Bron	Bewijs	Effect
Transplantation 2004;77:129-31.	casus n=2	1 maand na transplantatie van maag, lever, pancreas en dunne darm trad een afstotingsreactie op bij patiënt 1 (vrouw, 36 jaar). Een dosisverhoging van tacrolimus (3 x daags van 8 naar 10 mg) en sirolimus (van 3 naar 4 mg/dag) werd uitgevoerd. 1 maand later trad TMA op, gepaard gaande met vermindering van het aantal bloedplaatjes (van 250.000 naar 66.000/ μ l), stijging van serum creatinine en daling van HB-gehalte. Tacrolimus werd gestaakt en sirolimus verminderd naar 3 mg/dag. Na 2 nieuwe afstotingsreacties werd ciclosporine (2 x daags 250 mg) gestart. 2 maanden later trad opnieuw TMA op, sirolimus en ciclosporine werden beiden gestaakt, tacrolimus (3 x daags 5 mg) weer gestart. Hierna traden er geen problemen meer op en werden er normale hematologische waarden gemeten. Na 36 maanden therapie met tacrolimus (2 x daags 4 mg) trad een afstotingsreactie op bij patiënt 2 (man, 44 jaar, ziekte van Crohn, darmtransplantatie). Sirolimus (start: 2 mg/dag, onderhoudsdosering 1 mg/dag) werd aan de therapie toegevoegd. 1 week later trad TMA op, het aantal bloedplaatjes was gedaald (van 160.000 naar 78.000/ μ l), HB daalde en serum creatinine steeg. Sirolimus werd gestaakt en na 3 weken waren de hematologische parameters genormaliseerd. Het mechanisme is onbekend. Ciclosporine en tacrolimus hebben cytotoxische effecten op endotheelcellen, zoals verandering van tromboxaan A2 en prostacycline kan optreden. Sirolimus kan aanhoudende activatie en aggregatie van bloedplaatjes geven.
Am J Kidney Dis 2000;36:844-50.	casus	6 dagen na renale transplantatie trad TMA op bij een vrouw (31 jaar, geen trombose in voorgeschiedenis) veroorzaakt door ciclosporine, die direct werd gestaakt. Op dag 12 werd tacrolimus gestart. Na 3 dagen trad bloederige diaree op, het aantal bloedplaatjes was gedaald (van 183.000 naar 53.000/ μ l) en de serumcreatinine verhoogd. Diagnose: TMA. In het colon werd trombose van de submucosale arteriën gevonden veroorzaakt door een hypercoagulerende status. Hiervoor werd heparine toegediend.
IB-tekst, Rapamune (sirolimus) (30-03-05).		<u>Bw</u> : 1-10%: veneuze trombo-embolie.
IB-tekst, Prograft (tacrolimus) (23-06-04).		<u>Bw</u> : 0,1-1%: stoornissen van het hematopoetisch systeem inclusief trombotische microangiopathie.

Opmerkingen:

- Geen literatuur gevonden over trombose, wel over trombotische microangiopathie en trombose door het plaatsen van shunts.
- Reactie transplantatiecentrum UMCG (21-10-05): bij nier-/pancreas- en dunne darmtransplantatie heeft het optreden van trombotische micro-angiopathie niet tot thrombo-embolische aandoeningen geleid.
Er is geen noodzaak om een waarschuwing te geven richting voorschrijver en ziekenhuisapotheker voor het optreden van trombotische complicaties vooraf aan de behandeling met sirolimus of tacrolimus.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Nee	Nee	21-10-2005

Raadpleeg	Besluit van de projectgroep Contra-indicaties op 21-10-2005: dit is GEEN contra-indicatie. Ondanks dat in de registratiedossiers van sirolimus en tacrolimus veneuze trombo-embolie en trombotische microangiopathie als bijwerkingen worden genoemd, wordt de bijwerking trombotische microangiopathie wél maar de contra-indicatie trombose in de voorgeschiedenis niet onderbouwd met de beschikbare literatuur.		
-----------	---	--	--