

Thrombotische Thrombozytopenische Purpura nach Clopidogrel

Führende Symptome der Thrombotischen Thrombozytopenischen Purpura (TTP), einer häufig lebensbedrohlich verlaufenden Multisystemerkrankung, sind neben Fieber, neurologischen Störungen, Verschlechterung der Nierenfunktion, insbesondere die Thrombozytopenie und die mikroangiopathische hämolytische Anämie (MHA). Als pathogenetisch verantwortliche Faktoren werden Endothelläsionen der kleinen Blutgefäße und ein durch IgG-Autoantikörper ausgelöster Mangel an von Willebrand-Faktor (vWF) spaltender Metalloprotease vermutet, die letztlich zur Bildung thrombozytenreicher Mikrothrombi und Minderperfusion verschiedener Organe führen. Verschiedene Medikamente (z.B. Chinin, Mitomycin C, Ciclosporin A, Pentostatin) können eine TTP auslösen (1). Auch von dem Thrombozytenfunktionshemmer Ticlopidin (Tiklyd) ist seit wenigen Jahren bekannt, daß er neben einer Neutropenie auch eine TTP auslösen kann, wobei die Angaben zur Häufigkeit variieren (ein Fall pro 1600-5000 Patienten; 2-4). Demgegenüber war nach Clopidogrel (Plavix, Iscover), einer von der Struktur (Thienpyridin-Derivat) und vom Wirkungsmechanismus (Hemmung der ADP-induzierten Plättchenaggregation) mit Ticlopidin verwandten Substanz (vgl. [AMB 1999, 33, 33](#)), bei etwa 20000 im Rahmen klinischer Studien behandelter Patienten keine TTP beschrieben worden.

Untersuchungen amerikanischer Autoren, die auch 1998 über 60 Patienten mit TTP nach Gabe von Ticlopidin berichteten (2), zeigen jedoch, daß auch Clopidogrel eine TTP auslösen kann (5). Insgesamt konnten durch gezielte Befragung von Direktoren amerikanischer Blutbanken, Hämatologen und der Hersteller von Clopidogrel (Sanofi-Synthelabo, Bristol-Myers Squibb) 11 Patienten identifiziert werden, die während oder 3 Wochen nach Absetzen von Clopidogrel eine TTP entwickelten. Einige dieser Patienten waren gleichzeitig mit Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmern (Atorvastatin, Simvastatin; 5 Patienten), Atenolol und Ciclosporin A behandelt worden und nur ein Patient hatte 2 Jahre zuvor Ticlopidin erhalten. Die Diagnose einer TTP beruhte im wesentlichen auf dem Nachweis einer Thrombozytopenie und MHA mit oder ohne neurologische Störungen bzw. Verschlechterung der Nierenfunktion. Nur bei 2 Patienten waren Plasmaproben für spezielle Untersuchungen verfügbar, wobei interessanterweise bei beiden Patienten während der TTP keine Aktivität der vWF-spaltenden Metalloprotease, jedoch IgG-Inhibitoren dieser Protease nachweisbar waren. Bei allen Patienten wurde ein Plasmaaustausch durchgeführt, der bei 10 Patienten zum Verschwinden der Symptome der TTP und Normalisierung der Laborparameter führte. Ein Patient starb 4 Tage nach Beginn des Plasmaaustausches. Im Vergleich zur TTP nach Ticlopidin trat die TTP sehr rasch nach Beginn der Therapie mit Clopidogrel auf (meistens innerhalb von 2 Wochen; nach Ticlopidin 2-8 Wochen), rezidierte bei 2 Patienten mehrmals und erforderte bis zu 30 Behandlungen mit Plasmaaustausch (Median: 8) bevor eine Besserung der Symptome eintrat.

In einem begleitenden Editorial wird ausführlich auf die häufig unzureichende Pharmakovigilanz neu zugelassener Arzneimittel eingegangen (6). Neben einer verbesserten Risikoerfassung in Deutschland durch Bundesbehörden und pharmazeutische Unternehmen, sind auch die Ärzte gefordert, ihre im Arzneimittelgesetz verankerte Meldepflicht ernster als in der Vergangenheit zu nehmen.

Fazit: Auch Clopidogrel kann eine TTP auslösen. Auf diese unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) muß insbesondere in den ersten zwei Wochen nach Beginn der Clopidogrel-Gabe geachtet werden. Die Häufigkeit, mit der diese schwerwiegende UAW auftritt, kann anhand der oben genannten Studie nicht beurteilt werden, da die Gesamtzahl der mit Clopidogrel behandelten Patienten nicht bekannt war. Ungünstige pharmakologische Interaktionen von Clopidogrel, insbesondere mit Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmern, sollten gründlich untersucht werden.

Literatur

1. Gordon, L.I., und Kwaan, H.C.: Semin. Hematol. [1997, 34, 140.](#)
2. Bennett, C.L., et al.: Ann. Intern. Med. [1998, 128, 541.](#)
3. Steinhubl, S.R., et al.: JAMA [1999, 281, 806.](#)
4. Chen, D.K., et al.: Arch. Intern. Med. [1999, 159, 311.](#)
5. Bennett, C.L., et al.: N. Engl. J. Med. [2000, 342, 1773.](#)
6. Wood, A.J.J.: N. Engl. J. Med. [2000, 342, 1824.](#)