

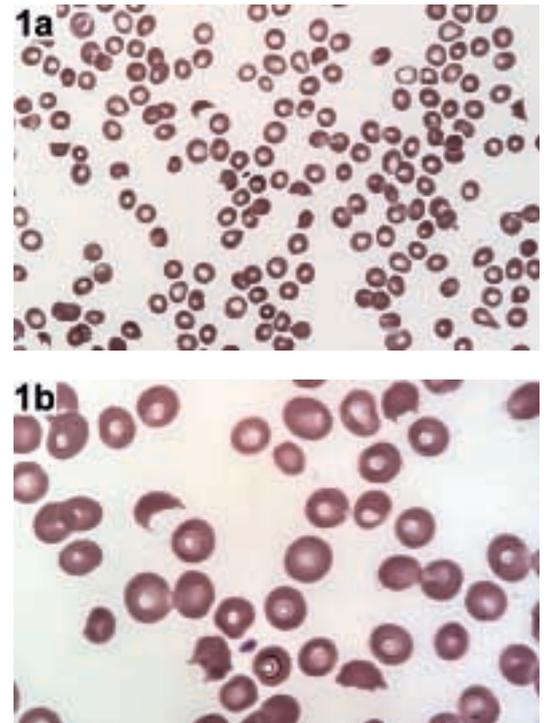
Clopidogrel, Mischkollagenose und thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Simon Ritter^a, Esther B. Bächli^a, Urs Schanz^b, Markus Schneemann^a

Departement für Innere Medizin, Medizinische Kliniken A und B^a und Abteilung für Hämatologie^b, Universitätsspital Zürich

Fallschilderung

Eine 42jährige Patientin mit seit 8 Jahren bekannter Mischkollagenose (rezidivierende nicht erosive Polyarthritiden, Raynaud-Syndrom, Fotosensibilität, erhöhte Anti-U1-snRNP-Antikörper) erhielt nach einem zerebrovaskulären Insult im Stromgebiet der A. cerebri media rechts mit linksseitiger brachiofazialer Hemiparese zur Sekundärprophylaxe 75 mg Clopidogrel (Plavix®) täglich. 57 Tage später wurde sie wegen passager auftretender sensomotorischer Dysphasie und Hörminderung hospitalisiert. Der Allgemeinzustand der Patientin war bei Eintritt reduziert. Die Kerntemperatur betrug 37,7 °C. Der kardiopulmonale Befund war normal (Blutdruck 125/65 mm Hg, Puls 95/min, Atemfrequenz 16/min). Die klinische Untersuchung des Abdomens und der Gelenke zeigte keine Auffälligkeiten; insbesondere lagen keine Zeichen einer akuten Synovitis vor. Sie hatte eine leichtgradige Hörminderung links und eine vorbeschriebene diskret eingeschränkte Störung der Feinmotorik der linken Hand. Das zerebrale Computertomogramm zeigte keine frische Läsion. Die duplexsonographische Untersuchung der Hirngefässe war unauffällig. Im Labor fanden sich eine Thrombozytopenie (24 000/ μ L), eine mikroangiopathische hämolytische Anämie (Hämoglobin 6,3 g/dL; Fragmentozyten, negativer Coombs-Test, LDH 1113 U/L [Norm bis 420], keine disseminierte intravasale Gerinnung) und normale Nierenparameter (Abb. 1a und 1b ). Wir stellten klinisch die Diagnose einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP). Nach dreimaliger Plasmapherese und Gabe von hochdosierten Steroiden (an 3 Tagen jeweils 1 g Methylprednisolon i.v.) verschwanden die Symptome bis auf eine leichtgradige Wortfindungsstörung. Die Laborveränderungen normalisierten sich rasch (LDH 382 U/L 1 Tag nach Plasmapherese, Thrombozyten 175 000/ μ L nach 2 Tagen, Hämoglobin 10,3 g/dL nach 12 Tagen). Die Antikörper Anti-U1-snRNP waren hochtitrig positiv mit 1120 E/mL (Norm <7). Im Verlauf wurde das bei Eintritt sistierte Clopidogrel durch Azetylsalizylsäure (100 mg täglich) ersetzt. Die Patientin konnte am 15. Hospitalisationstag in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden. Wir rezeptierten 60 mg Prednison täglich zur Kontrolle der Mischkollagenose. Die im Intervall bestimmten von-Willebrand-Faktor-



Abbildungen 1a und 1b.

Fragmentozyten im peripheren Blutausschrieb bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (Pappenheim Färbung; Abb. 1a mit 400facher, Abb. 1b mit 1000facher Vergrößerung).

Multimere waren normal verteilt, somit lag die Aktivität von ADAMTS 13, der «Ultra Large»-von-Willebrand-Faktor-Multimere-spaltenden Protease, im Normbereich.

Kommentar

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, charakterisiert durch eine mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Thrombozytopenie, und ist oft assoziiert mit Fieber, neurologischen Symptomen und einer Niereninsuffizienz. Thrombozytenreiche mikrovaskuläre Thromben sind für die klinischen Manifestationen verantwortlich. Neben angeborenen und idiopathischen Formen wird eine TTP nach Transplantation, in der Schwangerschaft, medikamenten-assoziiert (z.B. dosisabhängig bei Mitomycin oder immunologisch vermittelt bei Ticlopidin), bei Infekten und Autoimmunerkrankungen be-

obachtet [1, 2]. Therapie der Wahl sind Plasma-pherese und Immunsuppression. In der Literatur sind 4 Fälle von mit einer Mischkollagenose und rund 50 Fälle von mit Clopidogrel assoziierter TTP beschrieben [3–5]. Es ist bisher kein Fall bekannt, bei dem beide Risikofaktoren gleichzeitig bestanden. Bei einer erworbenen TTP kommen Autoantikörper gegen ADAMTS 13 vor, eine Protease, welche die «Ultra Large»-von-Willebrand-Faktor-Multimere spaltet und so die Bildung von thrombozytenreichen Thromben in der Mikrozirkulation verhindert. Bei idiopathischer und Clopidogrel-assoziiierter TTP wurden hemmende IgG-Antikörper gegen ADAMTS 13 nachgewiesen [4, 6]. In einem anderen Fall von Clopidogrel-assoziiierter TTP konnte keine verminderte Funktion von ADAMTS 13 gefunden werden [1]. Somit bleibt unklar, ob wirklich eine Antikörper-vermittelte Reaktion vorliegt. In un-

serem Fall wurde keine Bestimmung bezüglich ADAMTS-13-Aktivität in der Akutphase durchgeführt.

Bei Patienten unter Clopidogrel (Plavix®) – insbesondere in den ersten Wochen nach Beginn der Therapie – sollte an die Möglichkeit einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura gedacht werden. Das Auftreten dieser Erkrankung muss frühzeitig erkannt und eine Therapie rasch eingeleitet werden [5]. Wir haben der Patientin den lebenslangen Verzicht auf eine Clopidogrel- (Plavix®-)Medikation dringend empfohlen.

Danksagung

Die Autoren danken Frau R. Rüegg, Cheflaborantin Abteilung für Hämatologie, Universitätsspital Zürich, für die Anfertigung und Überlassung der Abbildungen.

Literatur

- 1 Evens AM, Kwaan HC, Kaufman DB, Bennett CL. TTP/HUS occurring in a simultaneous pancreas/kidney transplant recipient after clopidogrel treatment: evidence of a nonimmunological etiology. *Transplantation* 2002;74:885–7.
- 2 Natusch A, Gromnica-Ihle E. Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura – seltene Ursache einer Thrombozytopenie bei systemischem Lupus erythematoses. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:1881–5.
- 3 Kato A, Suzuki Y, Fujigaki Y, Yamamoto T, Yonemura K, Miyajima H, et al. Fatal complication of thrombotic microangiopathy in a patient with mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int* 2002;22:122–5.

- 4 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.
- 5 Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Auerbach A, Raisch DW, Kim B, et al. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. *Stroke* 2004;35:533–7.
- 6 Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585–94.

Korrespondenz:
Dr. med. Simon Ritter
Departement für Innere Medizin
Medizinische Klinik B
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
simon.ritter@usz.ch