

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Hepatitis und Leberversagen unter Clopidogrel

Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) hemmt die Thrombozytenaggregation, indem es selektiv die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen Rezeptor auf Thrombozyten und die anschließende ADP-vermittelte Aktivierung des GP-IIb/IIIa-Rezeptorkomplexes blockiert. Es ist zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, ischämischem Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie beim akuten Koronarsyndrom. Clopidogrel wurde 2006 mit rund 150 Mio. DDD verordnet und zählt zu den umsatzstärksten Arzneimitteln in Deutschland (1).

Der AkdÄ wurde über eine 65-jährige Patientin berichtet (Fall-Nr. 144417), die nach PTCA und Einlage eines mit Sirolimus beschichteten Stents Clopidogrel 75 mg/Tag eingenommen hat. An weiteren Medikamenten erhielt sie ASS, Enalapril und Bisoprolol. Etwa fünf Monate nach Beginn der Einnahme von Clopidogrel wurde die Patientin mit schmerzlosem Ikterus stationär aufgenommen. Bei der durchgeführten Diagnostik konnten virale, autoimmune, posthepatische Ursachen sowie Speicherkrankheiten ausgeschlossen werden. Anamnestisch wurde über den regelmäßigen Konsum von ein bis zwei Bier täglich berichtet, eine Leberzirrhose war zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt. Wegen des Verdachts auf eine medikamentöse Ursache des Leberschadens wurden alle Medikamente abgesetzt. Trotz supportiver Maßnahmen kam es zu einem progredienten Leberzerfall mit Enzephalopathie. Die Leberbiopsie zeigte eine cholestatische Hepatitis mit konfluierenden Brücken-, pan- und multilobulären Nekrosen und einer wechselnd starken Fibrose im Bereich der Nekrosen mit Regeneratknoten und herdförmigem, zirrhotischem Umbau. Das histopathologische Bild wurde als ty-

pisch für einen medikamententoxischen Schaden bewertet. Die Patientin verstarb im septischen Schock, nachdem es trotz Magensonde zu einer Aspiration gekommen war.

Im deutschen Spontanmeldesystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand März 2008) sind 1 281 Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Clopidogrel erfasst. Am häufigsten wurden Blutungskomplikationen, Thrombopenien und Anämien berichtet. Mit der standardisierten Recherche „Hepatic disorders“ (Standardised MedDRA Query, SMQ) findet man 56 Berichte zu Lebererkrankungen im Zusammenhang mit Clopidogrel. Neben Transaminasenerhöhungen und Hepatitiden existieren auch fünf Fälle von Leberversagen. Die Patienten erhielten zumeist gleichzeitig weitere potenziell lebertoxische Medikamente. In der Literatur wurde wiederholt über Fälle von Leberschädigung durch Clopidogrel berichtet (2–7). Leberversagen und Hepatitis werden in der Fachinformation (8, 9) als sehr seltene Nebenwirkungen (< 1 : 10 000) aufgeführt.

Im berichteten Fall erhielt die Patientin mit Enalapril und Bisoprolol zwei weitere Medikamente, die in seltenen Fällen ursächlich für eine Leberschädigung sein können. Bemerkenswert ist in diesem Fall die unerkannte Vorschädigung der Leber mit zirrhotischem Umbau, sodass von einem „acute on chronic liver failure“ als Ursache des Organversagens auszugehen ist. Dabei scheint eine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A oder B keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Clopidogrel zu haben (10). Bei Transaminasenanstieg oder Zeichen der Leberschädigung unter Clopidogrel sollte diese sehr seltene unerwünschte Arzneimittelwirkung in Betracht gezogen und unverzüglich abgeklärt werden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen aus der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

LITERATUR

- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneierordnungs-Report 2007. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008
- Hollmüller I, Stadlmann S, Graziadei I, Vogel W: Clinico-histopathological characteristics of clopidogrel-induced hepatic injury: case report and review of literature. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 931–4.
- Ng JA, Goldberg N, Tafreshi MJ: Clopidogrel-induced hepatotoxicity and fever. Pharmacotherapy 2006; 26: 1023–6.

40. Internationaler Seminarkongress in Grado/Italien

vom 24. bis 29. August

Von der Ärztekammer Berlin zertifizierte Veranstaltung

Veranstalter: Collegium Medicinae Italo-Germanicum in Zusammenarbeit mit der Bundesärztekammer

Schwerpunktthemen der Seminare: Problempatienten in der hausärztlichen Praxis; Qualitätssicherung in der Arztpraxis; Update Kardiologie; Augenleiden von A–Z; Orthopädie und Rheumatologie; Naturheilverfahren

Kurse und Praktika (mit Zusatzgebühren): Akupunktur „Leicht gemacht“; Balint-Gruppe; Sonografiekurs Abdomen 30 h nach

DEGUM-, KV-Richtlinien; Neues und Bewährtes aus der Notfallmedizin – Theorie und Praxis (täglich wechselndes Thema); Hausarztzentrierte Versorgung; Palliativmedizin; Gesprächstherapie; Schmerztherapie; Kurs zur Rehabilitationsrichtlinie (§ 135 Abs. 2 SGB V)

Änderungen für alle Seminare und Kurse bleiben vorbehalten.

Weitere Informationen im Internet unter www.cmig.de oder im Sekretariat des CMIG bei Frau Brancato unter Telefon: 0 30/ 40 04 56-3 62. E-Mail: michaela.brancato@baek.de. □

4. Duran Quintana JA, Jimenez SM, Montero AR, Gutierrez MH: Clopidogrel probably induced hepatic toxicity. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 37.
5. Beltran-Robles M, Marquez SE, Sanchez-Munoz D, Romero-Gomez M: Hepatotoxicity induced by clopidogrel. *J Hepatol* 2004; 40: 560–2.
6. Ramos Ramos JC, Sanz MJ, Calvo CL, Garcia Diaz JD: Clopidogrel-induced hepatotoxicity. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 1–7.
7. Wolf I, Mouallem M, Rath S, Farfel Z: Clopidogrel-induced systemic inflammatory response syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 618–20.
8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation „Plavix® 75 mg Filmtabletten“. Stand: Juni 2007.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH: Fachinformation „Iscover® 75 mg Filmtabletten“. Stand: Juni 2007.
10. Slugg PH, Much DR, Smith WB et al.: Cirrhosis does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 396–401.

Sie können sich unter www.akdae.de/20 für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □