

TUMORBOARD

Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Zeitschrift für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen

Medikamentös induzierte Thrombozytopenie – ein Fallbericht

Rodriguez Chavez K, Brandl E, Wilfing A, Tillinger W

Tumorboard 2016; 5 (1), 9-11

Homepage:

www.kup.at/tumorboard

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/tumorboard

Member of the



Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Mitteilungen aus der Redaktion

Die meistgelesenen Artikel



Journal für Pneumologie

Tumorboard



Medikamentös induzierte Thrombozytopenie – ein Fallbericht

K. Rodriguez Chavez, E. Brandl, A. Wilfing, W. Tillinger

Kurzfassung: Medikamentös induzierte Thrombozytopenie sollte in Fällen von akut aufgetretener, isolierter Thrombozytopenie unbekannter Ursache immer in Betracht gezogen werden. Das suspektierte auslösende Medikament sollte sofort abgesetzt werden. Die Therapieeinleitung sollte nicht durch serologische Testung verzögert werden, viel mehr eignen sich klinische Kriterien zur raschen Diagnosestellung.

Schlüsselwörter: Thrombozytopenie, medikamenteninduziert, Acetazolamid, Carboanhydrasehemmer, Sulfonamid, Antikörper, Antigen, Immunreaktion, Hämorrhagien, Glukokortikoide, Plasmapherese

Abstract: Drug-induced thrombocytopenia: a case report. Drug-induced thrombocytopenia should be considered in any patient who presents with acute thrombocytopenia of unknown

cause. Suspicious medication should be discontinued immediately. To react adequately diagnosis and treatment should not be delayed by laboratory testing but rather defined by clinical criteria. **Tumorboard 2016; 5 (1): 9–11.**

Keywords: Thrombocytopenia, drug-induced, Acetazolamide, Carbonic Anhydrase Inhibitor, Sulfonamide, antibodies, antigen, immunereaction, hemorrhages, glucocorticoid, plasmapheresis

■ Einleitung

Thrombozytopenien können durch verschiedenste Ursachen hervorgerufen werden und sind besonders häufig bei hospitalisierten, schwer kranken Patienten. Aus diesem Grund kann es vorkommen, dass die medikamentös induzierte Thrombozytopenie als Ursache des Thrombozytenabfalls übersehen wird. Wir berichten über den Fall einer 63-jährigen Patientin, die mit einer schweren und isolierten Thrombozytopenie, ausgelöst durch Acetazolamid, diagnostiziert wurde.

■ Fallbericht

Die 63-jährige Patientin wurde wegen eines respiratorischen Infekts bei bekannter restriktiver Lungenerkrankung auf Basis einer angeborenen schweren Kyphoskoliose mit alveolärer Hypoventilation und daraus resultierender hochgradiger Hyperkapnie stationär aufgenommen.

Bei akutem Verdacht auf chronisch respiratorische Insuffizienz wurde eine nicht-invasive Beatmung zur Erleichterung der Atemarbeit und zur Reduktion des arteriellen Kohlendioxid-Partialdruckes (PaCO_2) durchgeführt. Als unterstützende Maßnahme erhielt die Patientin nach Stabilisierung des respiratorischen Zustandes 125 mg Acetazolamid täglich in oraler Darreichungsform.

Acetazolamid ist ein Carboanhydrasehemmer aus der Substanzklasse der Sulfonamide. Neben der häufigen Verwendung in der Ophthalmologie bei akutem oder chronischem Glaukom kann es auch zur unterstützenden Behandlung einer Ateminsuffizienz bei Patienten, die unter der nicht-invasiven Maskenbeatmung eine relative Alkalose entwickeln, eingesetzt werden. Acetazolamid verursacht durch die Hemmung des Enzyms Carboanhydrase im proximalen Tubulus des Nephrons eine vermehrte Ausscheidung von Natrium, Kalium, Bikarbonat und Wasser. In Folge des Basenverlusts entsteht

im Organismus eine Azidose. Diese wirkt als Stimulus zur Verbesserung des selbständigen Atemantriebs – durch gesteigerte Atemarbeit wird CO_2 abgeatmet und das Säure-Basen-Gleichgewicht wieder hergestellt [1].

Vier Tage nach Beginn der Behandlung mit Acetazolamid zeigte sich in einer routinemäßig durchgeführten Laborkontrolle ein Abfall der Thrombozyten von 139.000 auf 30.000/ μl . Die schwere Thrombozytopenie trat isoliert auf, die Erythrozytenzahl war mit 3,86 Mio./ μl leicht vermindert, die Leukozytenzahl lag mit 4500/ μl im Normbereich. Die niedrigste Thrombozytenzahl fand sich weitere zwei Tage später mit 21.000/ μl . Klinische Symptome im Sinne von schweren Hämorrhagien traten glücklicherweise nicht auf.

Primär wurde eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie vom Typ II (HIT II) suspektiert, da die Patientin zu diesem Zeitpunkt bereits 10 Tage lang niedermolekulares Heparin erhalten hatte. Eine antikoagulative Therapie mit Fondaparinux 2,5 mg täglich wurde eingeleitet.

Die Verabreichung des neu etablierten Medikaments Acetazolamid wurde ebenfalls gestoppt. In der umgehend durchgeführten serologischen Testung wurden keine Antikörper gegen den Komplex aus Heparin/Plättchenfaktor 4, das bei der HIT II ursächliche Antigen, gefunden.

Nach vier Tagen wurde im Blutbild ein Anstieg der Thrombozytenzahl auf 68.000/ μl vermerkt, nach acht Tagen lag die Thrombozytenzahl mit 285.000/ μl im Normbereich (Abbildung 1).

Als wahrscheinlichste Ursache für den schweren, isolierten Thrombozytenabfall wurde eine arzneimittelinduzierte immunologische Thrombozytopenie verursacht durch Acetazolamid angenommen, basierend auf der Zugehörigkeit des Medikaments zu der Substanzklasse der Sulfonamide und den weiter unten beschriebenen Kriterien nach George et al. [2]. Für die Sulfonamide wurde die Induktion von Autoantikörpern gegen Thrombozyten beschrieben, die mit Glykoproteinen der Thrombozytenmembran reagieren und so schwere, passagere Thrombozytopenien verursachen können [3].

Eingelangt am 30.06.2015, angenommen nach Review am 28.08.2015

Aus dem Hartmannspital Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Katharina Rodriguez Chavez, Hartmannspital, Interne Abteilung, A-1050 Wien, Nikolsdorfergasse 26, E-mail: frau.katharina@gmail.com

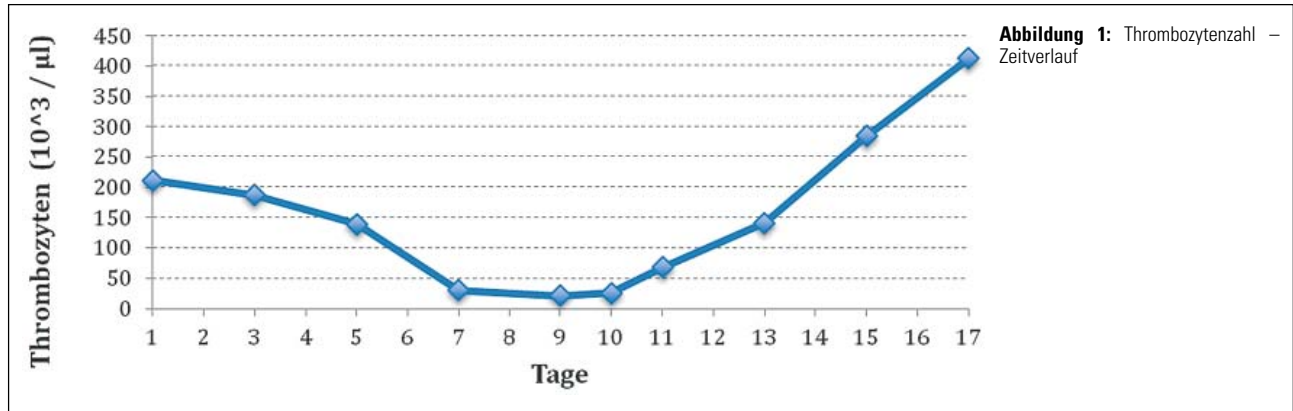


Tabelle 1: Substanzen, die nachweislich Auslöser für eine medikamenteninduzierte Thrombozytopenie waren (mod. nach [2])

Substanzklassen	Substanzen (5 od. mehr Fälle belegt)	Andere Substanzen
Heparine	Unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin	D-Penicillamin
Chinolin-Alkaloide	Chinin, Chinidin	Diazepam
Thrombozytenaggregationshemmer	Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid	Ranitidin
Antirheumatika	Goldsalze	Ibuprofen
Antibiotika	Linezolid, Rifampicin, Sulfonamide, Vancomycin	Hydrochlorothiazid
Sedativa und Antikonvulsiva	Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure	
Histaminrezeptor-Blocker	Cimetidin	
Analgetika	Paracetamol, Diclofenac, Naproxen	
Diuretika	Chlorothiazid	
Chemotherapeutika und Immunsuppressiva	Fludarabine, Oxaliplatin	

Tabelle 2: Kriterien und Evidenzlevel für einen kausalen Zusammenhang zwischen Medikament und medikamenteninduzierter Thrombozytopenie (mod. nach [2])

Kriterien
1 Therapie mit dem suspektierten Medikament ist der Thrombozytopenie vorangegangen und die Erholung von der Thrombozytopenie war vollständig und anhaltend nach Absetzen des Medikaments.
2 Das suspektierte Medikament war das einzige Medikament vor Beginn der Thrombozytopenie oder andere Medikamente wurden fortgesetzt oder neuerlich etabliert nach Absetzen des suspektierten Medikaments mit anhaltenden normalen Thrombozytenzahlen.
3 Andere Ursachen für die Thrombozytopenie konnten ausgeschlossen werden.
4 Re-Exposition gegenüber dem suspektierten Medikament resultierte in neuerlicher Thrombozytopenie.

Evidenzlevel
I Definitiv – Kriterien 1, 2, 3 und 4 werden erfüllt
II Wahrscheinlich – Kriterien 1, 2, und 3 werden erfüllt
III Möglich – Kriterium 1 wird erfüllt
IV Unwahrscheinlich – Kriterium 1 wird nicht erfüllt

Diskussion

Typischerweise erfolgt die Einnahme eines sensitivierenden Medikaments für etwa sieben Tage, bevor eine schwere, isolierte Thrombozytopenie auftritt. Gelegentlich wurde auch über einen Thrombozytenabfall ein oder zwei Tage nach der ersten Medikamentenexposition berichtet, wobei dies vor allem für die Thrombozytenaggregationshemmer Tirofiban und

Abciximab gilt [3]. In unserem Fall wurde das verursachende Medikament vier Tage vor dem Auftreten der Thrombozytopenie etabliert.

Für mehr als 100 Medikamente gibt es Berichte hinsichtlich einer medikamenteninduzierten Thrombozytopenie. Nach kritischer Analyse derselben wurden von George et al. 85 Substanzen identifiziert, für die ein ursächlicher Zusammenhang hergestellt werden konnte. Dabei erfolgte die Einteilung in „definitive Ursache“ (58 Substanzen) oder „wahrscheinliche Ursache“ (27 Substanzen) auf der Basis von klinischen Kriterien [2] (Tabelle 1).

Bisher wurden bezüglich medikamenteninduzierter Thrombozytopenie durch Acetazolamid nur 5 Fälle beschrieben [2, 4, 5].

Im vorliegenden Fall konnte Acetazolamid als „wahrscheinliche Ursache“ entsprechend der folgenden Kriterien definiert werden (siehe auch Tab. 2):

Die Therapie mit dem als auslösend suspektierten Medikament war der Thrombozytopenie vorangegangen und die Erholung von der Thrombozytopenie blieb vollständig und dauerhaft nach Absetzen des Medikaments.

Die Einnahme anderer bereits etablierter Medikamente wurde unter weiterhin stabilen Thrombozytenzahlen fortgesetzt.

Andere Ursachen für eine Thrombozytopenie konnten ausgeschlossen werden.

Eine spezifische Diagnostik für zirkulierende medikamenten-induzierte Autoantikörper gegen Thrombozyten wurde in unserem Fall nicht durchgeführt, da diese Diagnostik (mit Ausnahme der heparininduzierten Thrombozytopenie) technisch aufwendig und nur in spezialisierten Labors verfügbar ist. Mit den derzeit gängigen Labortests kann die ursächliche Substanz bei nur etwa zehn Prozent der Patienten mit klinischen Anzeichen für eine medikamentös induzierte Thrombozytopenie identifiziert werden [6].

Aus diesem Grund wird in der Literatur empfohlen, auf eine serologische Diagnostik weitestgehend zu verzichten und stattdessen die oben beschriebenen klinischen Kriterien heranzuziehen, um im Falle einer schweren und potentiell lebensbedrohlichen Thrombozytopenie rasch handeln zu können [2, 3, 6, 7].

Die unmittelbare Therapiemaßnahme stellt der Stopp aller verdächtigen Medikamente dar. Dies führt in der Regel bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten zu einer Erholung der Thrombozytenzahlen innerhalb von sieben bis zehn Tagen, wobei in Abhängigkeit von der Eliminationszeit aus dem Körper bei bestimmten Substanzen, wie Phenytoin oder Goldsalzen, die nur langsam aus den Körperspeichern entfernt werden, auch Thrombozytopenien auftreten können, die über mehrere Wochen andauern [6]. In dem von uns beschriebenen Fall konnte vier Tage nach der letzten Verabreichung von Acetazolamid ein Thrombozytenanstieg auf 68.000/ μ l verzeichnet werden. Eine normale Thrombozytenzahl von 285.000/ μ l wurde am achten Tag nach Einnahmestopp dokumentiert.

Klinische Symptome wurden bei der Patientin nicht beobachtet. Treten bei Patienten mit Thrombozytenzahlen unter 10.000

bis 20.000/ μ l schwere Hämorrhagien auf, so sind Thrombozyteninfusionen bis zur Beherrschung der Blutung oder bis zum Wiederanstieg der Thrombozytenzahlen erforderlich. Weiters können Glukokortikoide verabreicht werden, wobei es keine Evidenz für die Wirksamkeit dieser Maßnahme gibt, ebenso wenig wie für die Gabe von Immunglobulinen oder Plasmaaustausch [6, 7].

Nach Erholung des Patienten sollte dieser darauf hingewiesen werden, das auslösende Medikament zukünftig streng zu meiden, da bereits kleinste Mengen der suspeziierten Substanz eine erneute Immunreaktion in Gang setzen können. Da die Immunreaktionen spezifisch für die jeweilige Substanz sind, können allerdings pharmakologische Äquivalente gefahrlos verabreicht werden [3].

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Carboanhydrase-Hemmer. Lehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, 17. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2010; 226.
2. George JN, Rakob GE, Shah SR, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998; 129: 886–90.
3. Aster RH, Bougie DW. Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357: 580–7.
4. Fraunfelder FT, Meyer SM, Bagby GC, et al. Hematologic reactions to carbonic anhydrase inhibitors. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 79–81.
5. Kodjikian L, Durand B, Burillon C, et al. Acetazolamide-Induced Thrombocytopenia. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1543–4.
6. Handin RI, Riess H. Störungen der Thrombozyten und der Gefäßwand. *Harrisons Innere Medizin*, 16. Aufl. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2005; 723 ff.
7. Hoffbrand AV, Pettit JE. Bleeding Disorders due to Vascular and Platelet Abnormalities. *Essential Hematology*, 3rd ed. Blackwell, Oxford, 1993; 318–31.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)