

Isotretinoin-induzierte transiente Ileitis – Morbus Crohn imitierend

Patrick Michael Meyer, Johannes Trück, Philippe Goetschel

Klinik für Kinder und Jugendliche, Stadtspital Triemli, Zürich

Summary



Isotretinoin-induced transient ileitis mimicking Crohn's disease

Isotretinoin acts as a trigger for IBD (inflammatory bowel disease) in predisposed individuals and/or leads to exacerbation of formerly subclinical disease. Physicians and patients should be aware of this possible association, since information on the role of isotretinoin in IBD is indispensable before requesting patient's consent. Patients presenting with acute abdomen or symptoms of IBD should be questioned about current or past use of isotretinoin.

We report a case of probable isotretinoin-induced transient ileitis which clearly shows the potentially significant morbidity associated with isotretinoin use.

Fallbeschreibung

Ein 15-jähriger Adoleszenter wird zugewiesen mit Verdacht auf Appendicitis acuta. Er präsentiert sich mit blutiger Diarrhoe, Erbrechen und Bauchschmerzen, zunehmend in den letzten zwei Tagen. Die persönliche Anamnese ist ausser einer schweren Akne vulgaris (Acne conglobata) unauffällig. Der Patient wird seit zwei Monaten mit Isotretinoin (13-cis-Retinsäure) therapiert.

Aufgrund einer Exazerbation der Akne erfolgte vor kurzem eine Verdoppelung der täglichen Dosis von 30 mg (0,5 mg/kg) auf 60 mg (1,0 mg/kg). Die Familienanamnese bezüglich entzündlicher Darmkrankheiten (inflammatory bowel disease, IBD) ist unauffällig. In der Abdomensonographie wird die Diagnose einer Ileitis gestellt: Das terminale Ileum zeigt langstreckig eine regelmäßige Wandverdickung mit deutlicher Schichtung, wobei v.a. die echodichte Submukosa bis 7 mm verbreitert ist (Abb. 1A ). Entlang diesem Segment finden sich eine leichte mesenteriale Schwellung, multiple vergrösserte Lymphknoten mit einer Grösse von bis 1 cm (Breite) × 2,5 cm (Länge) und eine leicht wandverdickte Appendix. Im Labor fehlen Entzündungszeichen (Leukozyten 4,97 G/l, CRP <0,6 mg/l, BSR 5 mm/h), die Stuhlbakteriologie sowie -parasitologie sind negativ und das Calprotectin im Stuhl ist im Normbereich. Der Test auf okkultes Blut im Stuhl fällt positiv aus, es besteht jedoch keine Anämie (Hämoglobin 16,1 g/dl, Hämatokrit 46%). Da anhand der Klinik sowie der Labor- und Sonographiebefunde eine Appendizitis äusserst unwahrscheinlich ist, wird mit Verdacht auf eine Isotretinoin-induzierte transiente Ileitis das Medikament sofort abgesetzt. Eine Woche danach hat der Patient keine blutigen Stühle und keine Bauchschmerzen mehr. Die Abdomensonographie einen Monat nach Therapiestopp fällt normal aus – sowohl die Wandverdickung des terminalen Ileums als auch die abdominale Lymphadenopathie sind nicht mehr nachweisbar (Abb. 1B ). Auf einen definitiven Ausschluss eines M. Crohns mittels Biopsie wird verzichtet. Die letzte Kontrolle ein Jahr nach dem Ereignis ist unauffällig.

Diskussion

Die Erstmanifestation einer IBD wird im jungen Erwachsenenalter zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr beobachtet. 25% aller IBD werden vor dem 20. Lebensjahr diagnostiziert, die Inzidenz bei 10- bis 19-jährigen Patienten beträgt 2:100 000. In 30% dieser Fälle besteht eine positive Familienanamnese bezüglich IBD [1, 2]. Auch die Akne vulgaris manifestiert sich erstmals in der Adoleszenz (15.–18. Altersjahr, bei Mädchen tendenziell mit dem 12.–16. Altersjahr etwas früher) und somit auch die Therapie mit Isotretinoin. Dies erschwert die Beurteilung des Zusammenhangs von Isotretinoin und IBD. Unser Patient

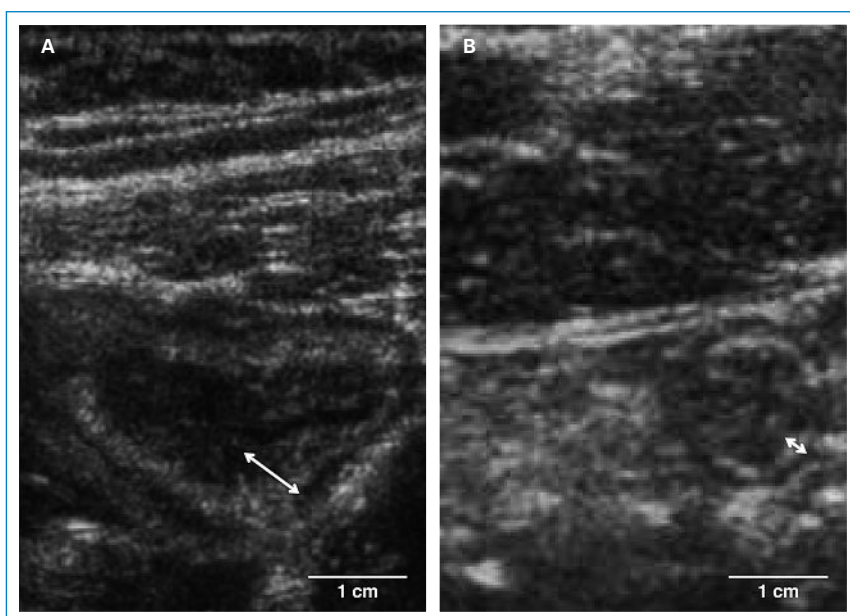


Abbildung 1

Sonographie des terminalen Ileum. Submukosa mit Pfeil markiert.

A Während Isotretinoin-Therapie. Wandverdickung mit deutlicher Schichtung, wobei v.a. die echodichte Submukosa stark verdickt ist (bis 7 mm).

B Ein Monat nach Therapiestopp. Normaler Sonographiebefund.

hatte eine Woche nach Therapiestopp keine Symptome mehr. Aufgrund seiner negativen Familienanamnese bezüglich IBD und des engen zeitlichen Zusammenhangs zwischen akutem Auftreten der Ileitis und Therapie mit Isotretinoin ist das Arzneimittel die wahrscheinliche Ursache (Naranjo Probability Scale Score: 6, d.h., Arzneimittelreaktion ist möglich [3]). Verdächtige Assoziationen zwischen Isotretinointherapie und IBD wurden durch das Zentrum für internationales Drug Monitoring in Uppsala, Schweden, im Auftrag der WHO registriert. Die Datenbank enthält 101 Meldungen mit ulzerativer Kolitis sowie 35 Meldungen mit terminaler Ileitis. Der grösste Anteil der Meldungen stammt von der U.S. Food and Drug Administration (1997–2002: 85 Fälle). Auch die in Europa gemeldeten Fälle der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) sind darin enthalten: z.B. Meldungen der Swissmedic (1997–2007: 5 Fälle) und des niederländischen Pharmakovigilanz-Zentrums Lareb (1985–2006: 3 Fälle) [4, 5]. Der Mechanismus der Isotretinoin-induzierten IBD ist noch unklar. Diskutiert werden die Inhibition des epithelialen Zellwachstums (Entzündung und Ulzeration der Mukosa) und der Glykoproteinsynthese (verminderte Integrität der Dünndarmschleimhaut) sowie die Stimulation von CD-8-Lymphozyten (epithelialer Zellschaden und entzündliche Infiltration). Bei den drei publizierten Fällen des niederländischen Pharmakovigilanz-Zentrums Lareb trat die IBD erst einige Wochen nach Beendigung der Isotretinointherapie auf, was im Rahmen einer gestörten Regeneration der intestinalen Schleimhaut interpretiert wird [6, 7]. Bis anhin ist die Identifizierung von Risikogruppen für die Entwicklung einer Isotretinoin-indu-

zierten Ileitis bei Aknepatienten nicht möglich. Die Manifestation einer IBD unter Isotretinointherapie unterliegt eventuell einer Koinzidenz. Zukünftige Untersuchungen in dieser Richtung sind erforderlich.

Schlussfolgerung

Im klinischen Alltag ist bei Patienten, welche sich mit akutem Abdomen oder Symptomen einer IBD präsentieren, eine Isotretinoin-Einnahme zu erfragen. Es ist denkbar, dass Isotretinoin als Trigger für eine IBD bei prädisponierten Individuen, oder für den Ausbruch von Symptomen bei Patienten mit existierender, jedoch subklinischer Erkrankung verantwortlich ist. Diese mögliche Assoziation muss bekannt sein und sollte in die Überlegungen einer eventuellen Isotretinointherapie vor der Rezeptierung einfließen. Bei Auftreten bzw. Exazerbation einer IBD unter Isotretinoin ist ein sofortiger Therapieabbruch indiziert [2]. Ergänzend zur im Februar 2008 in dieser Zeitschrift publizierten Empfehlung [8] weisen wir darauf hin, dass auch auf die Assoziation von Isotretinoin und IBD zu achten und bei Zeichen einer IBD unter Isotretinoin-Einnahme dies an Swissmedic zu melden ist.

Verdankungen

Wir danken Herrn Dr. med. Jürg Prim, Leitendem Arzt des Instituts für Radiologie, Stadtspital Triemli, für die Durchführung und Beurteilung der Sonographien.

Literatur

- 1 Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28(2):445–58.
- 2 Reniers DE, Howard JM. Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease in an adolescent. *Ann Pharmacother.* 2001;35(10):1214–6.
- 3 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–45.
- 4 Passier JL, Srivastava N, van Puijenbroek EP. Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease. *Neth J Med.* 2006;64(2):52–4.

- 5 Reddy D, Siegel CA, Sands BE, Kane S. Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1569–73.
- 6 Martin P, Manley PN, Depew WT, Blakeman JM. Isotretinoin-associated proctosigmoiditis. *Gastroenterology.* 1987;93(3):606–9.
- 7 Prokop LD. Isotretinoin: possible component cause of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(9):2568.
- 8 Kägi MK, Bindschedler M, Itin P. Orales Isotretinoin zur Behandlung schwerer Akne vulgaris. *Information und Empfehlungen.* *Schweiz Med Forum.* 2008;8(6):98–9.

Korrespondenz:
Dr. med. Patrick Michael Meyer
Klinik für Kinder und Jugendliche
Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
patrick.meyer@triemli.stzh.ch