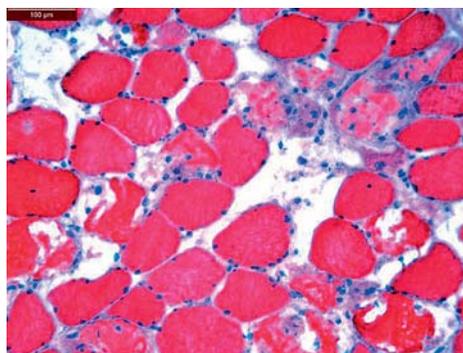


Rhabdomyolyse nach Isotretinoin

Orale Retinoide werden in der Dermatologie zum Beispiel eingesetzt zur Behandlung der Psoriasis, der Ichthyosis und des Lichen ruber planus (Acitretin), beim schweren chronischen Handekzem (Alitretinoin) und bei schweren Formen der Akne (Isotretinoin). Bei der Behandlung mit Retinoiden sind neben der Teratogenität zahlreiche weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu beachten, wie Veränderungen des Blutbilds, von Leberwerten und Blutfetten und psychiatrische Reaktionen. Auf das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer Colitis ulcerosa durch orale Behandlung mit Isotretinoin hat die AkdÄ kürzlich hingewiesen (1).

Der AkdÄ wurde der Fall eines jungen Mannes gemeldet (geb. 1988, AkdÄ-Fall Nr. 149707), der wegen einer Acne papulopustulosa partim conglobata zunächst mit Minocyclin oral und topischem Clindamycin/Benzoylperoxid behandelt wurde. Da dies nicht ausreichend wirksam war, wurde die Therapie ab November 2008 auf orales Isotretinoin 40 mg täglich und topische Azelainsäure umgestellt. Im Februar des darauffolgenden Jahres kam es bei sportlicher Anstrengung zu starken Muskelschmerzen, die nach Ausschluss einer Thrombose mit schmerzlindernden Salben behandelt wurden und sich zurückbildeten. Kurze Zeit später trat der Mann eine vierwöchige Asienrundreise an, die mit erheblichen körperlichen Strapazen verbunden war. Während der Reise kam es zu Myalgien und einer ausgeprägten Muskelschwäche. Wegen einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustands erfolgte die vorzeitige Rückreise. Nach Ankunft in Deutschland wurde der Patient sofort stationär aufgenommen. Laborchemisch zeigte sich eine Rhabdomyolyse (CK 82 098 U/l, Nachweis von Myoglobin im Urin) mit beginnendem Nierenversagen (Krea 1,6 mg/dl) und einer metabolischen Azidose sowie deutlich erhöhten Transaminasen (GPT 1 255 U/l, GOT 1 894 U/l) und Entzündungswerten (CRP 25 mg/dl). Aufgrund von EKG-Veränderungen (ST-Streckenerhebung in V1 und 2) bestand der Verdacht auf eine myokardiale Beteiligung; der Echokardiographiebefund war jedoch unauffällig. Der Patient wurde auf einer Intermediärstation überwacht. Es erfolgte eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution und Harnalkalisierung sowie aufgrund des radiologischen Verdachts auf eine Pneumonie eine antibiotische Behandlung. Nachdem sich unter diesen Maßnahmen der Zustand zunächst etwas gebessert hatte, meldete sich der Patient in der folgenden Nacht mit Schwindelgefühl und wurde unerwartet reanimationspflichtig. Im EKG fand sich eine ventrikuläre Tachykardie, die in ein Kammerflimmern und anschließend in eine Asystolie überging. Eine 90-minütige Reanimation blieb erfolglos. Die ausführlichen Obduktionsbefunde bestätigten eine schwere Rhabdomyolyse (siehe Abbildung) mit Beteiligung des Herzmuskels (2). Da sich trotz umfangreicher Diagnostik keine anderen Ursachen feststellen ließen, wurde die Rhabdomyolyse auf die Kombination von Isotretinoin und starker körperlicher Belastung zurückgeführt.

In der Literatur sind weitere Einzelfälle von Rhabdomyolysen im Zusammenhang mit Isotretinoin beschrieben (3, 4). In einem Bericht trat die Reaktion – wie in dem von uns dargestellten Fall – in Kombination mit körperlicher Anstrengung (Body Building) auf. In der Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems (gemeinsame Datenbank vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, und der AkdÄ) sind insgesamt 969 Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Isotretinoin erfasst. Darunter gibt es vier weitere Berichte über Rhabdomyolysen, von denen drei ebenfalls nach intensiven sportlichen Aktivitäten aufgetreten sind. Auch im Zusammenhang mit anderen Retinoiden werden Myalgien und/oder Erhöhungen der Serum-CK in den Fachinformationen aufgeführt (5, 6). In der Literatur findet man einen Bericht einer Myopathie unter Acitretin (7). Eine Recherche zu Alitretinoin und Acitretin ergab jedoch keine Fallberichte von Rhabdomyolysen in der Literatur oder in unserer Datenbank. Trotzdem kann derzeit nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um einen Effekt dieser Wirkstoffklasse handelt.



Histologisches Präparat des Musculus quadriceps femoris (Färbung: HE, Balken = 100 µm). Abbildung mit freundlicher Genehmigung

In der Fachinformation von Isotretinoin wird hingewiesen auf Myalgien, Arthralgien und erhöhte CK-Werte im Serum besonders bei erheblichen körperlichen Anstrengungen (8). Das Risiko einer Rhabdomyolyse wird bislang jedoch nicht erwähnt. Aus Sicht der AkdÄ sollten Patienten auf diese Gefahr und mögliche Warnsymptome wie Muskelschmerzen, Schwäche und dunkler Urin hingewiesen werden. Dies gilt vor allem bei ausgeprägter sportlicher Aktivität. Bei den laut Fachinformation empfohlenen Kontrollen von Leberenzymen und Serumlipiden sollte auch die CK routinemäßig überprüft werden (vor der Behandlung, einen Monat nach Beginn der Behandlung und anschließend in Abständen von drei Monaten). Bei deutlichen Erhöhungen der CK oder muskulären Symptomen sollte Isotretinoin abgesetzt werden. Besonders sorgfältig sollte die Indikation für Isotretinoin geprüft werden, wenn gleichzeitig weitere, potenziell muskelschädigende Medikamente eingenommen werden, wie z. B. Statine, Glukokortikosteroide oder Penicillamin, oder wenn ein ausgeprägter Alkoholkonsum vorliegt (9).

Sie können sich unter www.akdae.de/Service/Newsletter 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: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □

 Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit0613

LITERATURVERZEICHNIS HEFT 6/2013, ZU:

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Aus der UAW-Datenbank

Rhabdomyolyse nach Isotretinoin

LITERATUR

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Isotretinoin und chronisch-entzündliche Darmerkrankung. Dtsch Arztebl 2012; 109: A 1044.
2. Hartung B, Merk HF, Huckenbeck W, et al.: Severe generalised rhabdomyolysis with fatal outcome associated with isotretinoin. Int J Legal Med 2012; 126: 953–6.
3. Guttman-Yassky E, Hayek T, Muchnik L, Bergman R: Acute rhabdomyolysis and myoglobinuria associated with isotretinoin treatment. Int J Dermatol 2003; 42: 499–500.
4. Trauner MA, Ruben BS: Isotretinoin induced rhabdomyolysis? A case report. Dermatol Online J 1999; 5: 2.
5. Dermapharm AG: Fachinformation „Acicutan 10 mg Hartkapseln, Acicutan 25 mg Hartkapseln“. Stand: Juni 2012.
6. Stiefel GmbH & Co. K: Fachinformation „Toctino® 10 mg Weichkapseln, Toctino® 30 mg Weichkapseln“. Stand: Juli 2012.
7. Lister RK, Lecky BR, Lewis-Jones MS, Young CA: Acitretin-induced myopathy. Br J Dermatol 1996; 134: 989–90.
8. Almirall Hermal GmbH: Fachinformation „Aknenormin® Weichkapseln“. Stand: Dezember 2010.
9. Chroni E, Monastirli A, Tsambaos D: Neuromuscular adverse effects associated with systemic retinoid dermatotherapy: monitoring and treatment algorithm for clinicians. Drug Saf 2010; 33: 25–34.