

„Aus der UAW-Datenbank“: Verdacht auf chronisch rekurren- dende Osteomyelitis im Zusammenhang mit Isotretinoin

Der AkdÄ wurde der Fall eines 15 Jahre alten Jungen gemeldet, der Isotretinoin (Präparat Isogalen) im August 2022 zur Behandlung seiner Akne erhalten hat und nach ca. 14 Tagen Knieschmerzen im rechten Knie entwickelt hatte, die dann im November 2022 auch im linken Knie auftraten. Aufgrund des Berichtes der AkdÄ über ein SAPHO-Syndrom (1) nach Gabe von Isotretinoin wurde die Therapie mit Isotretinoin eingestellt.

Trotz Beendigung der Therapie entwickelten sich die Schmerzen weiter und auch die sportlichen Aktivitäten (aktiver Basketballspieler) mussten vollständig eingestellt werden. Im Mai 2023 wurde ein Ganzkörper-MRT vorgenommen, das eine CRMO (chronisch rekurren-
dende multifokale Osteomyelitis) zeigte.

Die Ausprägung der Akne bei dem Jugendlichen ist leider nicht berichtet, sodass die Indikation für orales Isotretinoin nicht bewertet werden kann.

Der klinische Befund von Anfang März 2023 beschreibt: Kniegelenk rechts: keine höher-gradige Schwellung, Rötung oder Hinweis auf Infektsituation. Extension/Flexion mit 0–130°, nahezu uneingeschränkt. Seitenbandapparat stabil, kein Schubladenphänomen, geringer retropatellärer Druckschmerz und über dem medialen mittleren Gelenkspalt. Lateral Gelenkspalt unauffällig.

Ein MRT des rechten Knies vom Dezember 2022 zeigt ein fokales Ödem im distalen Femur nahe der Wachstumsfuge. Eine Behandlung mit Naproxen 2 × 250 mg pro Tag zur Symptomlinderung wird empfohlen.

Das Verlaufs-MRT des rechten Kniegelenks vom Februar 2023 zeigt ein Knochenödem im medialen Femurkondylus, das bei Kontrastmittelgabe zunahm. Kein Verdacht auf Abszess. Das MRT des linken Kniegelenks vom März zeigt ein flaves Knochenmarködem mit leichter verstärkter Kontrastmittelaufnahme.

MRT-Wirbelsäule und mehrere Gelenke vom Mai 2023 und MRT der Kniegelenke und der unteren und oberen Sprunggelenke vom selben Monat: Knochenmarködem rechter distaler Femur rückläufig, am linken distalen Femur konstant, neue Ödem im der proximalen Tibia. Diskrete Ödembildung auch in der Massa lateralis der Os sacrum beid-seits mit Verbindung zu den Ileosakralgelenken, im Talus, Os cuboideum und in der distalen Tibiaepiphyse.

Die sehr ausführliche MRT-Diagnostik bestätigt die Diagnose einer CRMO. Therapie mit Ibuprofen 3 × 400 mg/d für 8 Wochen, dann Umstellung auf Celecoxib 2 × 200 mg.

Kurzcharakteristik

Isotretinoin gehört zur Gruppe der Retinoide (Vitamin A-Derivate) und wird sowohl syste-misch als auch topisch angewendet. Im Jahr 2024 wurden zwischen 0,5 und 3,6 Millionen definierte Tagesdosen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordnet (2)).

Die vollständige Wirkmechanismus ist noch nicht aufgeklärt. Bekannt ist, dass Isotreti-noin die Proliferation der Sebozyten (Epithelzellen der kutanen Talgdrüsen) hemmt und offenbar das gestörte zelluläre Differenzierungsprogramm wiederherstellt (3). Die Sub-

Zieschang, M.

Gundert-Remy, U.

Literatur

1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „Aus der UAW-Datenbank“: SAPHO-Syndrom im Zusammenhang mit Isotretinoin. Dtsch. Ärztebl. 2022; 119:A 734-735.

2 Merck H, Günther J. Aknemittel. In: Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2024. Berlin: Springer-Verlag; 2025. S. 722–4.



© Adobe Stock | MQ-illustrations

stanz wirkt antientzündlich auf die Haut (4, 5). Einer Hypothese zufolge führt dessen Bindung an den Retinsäure-Rezeptor alpha über eine intrazelluläre Signalkaskade zur Apoptose. Diese scheint verantwortlich für die erwünschte verminderte Talgproduktion zu sein, aber auch für das breite Spektrum teils schwerer Nebenwirkungen von Isotretinoin – einschließlich seiner Teratogenität (6). Unterschiede in der Ausprägung von Wirkungen und Nebenwirkungen lassen sich durch genetische Polymorphismen erklären, die beispielsweise über eine Modifikation des Retinsäure-Rezeptors zu einer veränderten Signalinduktion führen.

Isotretinoin (IsoGalen) ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur Behandlung schwerer Formen der Akne (wie Akne nodularis, Akne conglobata oder Akne mit dem Risiko einer permanenten Narbenbildung), die sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent gezeigt haben (3). Isotretinoin darf nur von Ärzten oder unter der Aufsicht von Ärzten verschrieben werden, die über das entsprechende Fachwissen zur Anwendung systemischer Retinoide für die Behandlung schwerer Akne verfügen und die eine umfassende Kenntnis der Risiken einer Isotretinoin-Therapie sowie der notwendigen Überwachungsmaßnahmen besitzen.

Die Therapie mit Isotretinoin sollte mit einer Dosis von 0,5 mg/kg pro Tag begonnen werden. Das therapeutische Ansprechen auf Isotretinoin und einige der Nebenwirkungen sind dosisabhängig und variieren von Patient zu Patient. Daher sind während der Therapie individuelle Dosisanpassungen erforderlich. Für die meisten Patienten liegt die Dosis zwischen 0,5–1,0 mg/kg pro Tag.

Angaben zu bekannten UAW des Wirkstoffes

Teratogene Effekte

Isotretinoin ist ein starkes menschliches Teratogen, das schwere und lebensbedrohliche Missbildungen beim ungeborenen Kind verursacht. Zudem ist Isotretinoin streng kontra-

3 GALENpharma GmbH. Fachinformation IsoGalen®; März 2022.

4 Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat* 2017; 28(8):684–96. doi: 10.1080/09546634.2017.1309349.

5 Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol* 2021; 60(4):451–60. doi: 10.1111/ijd.15089.

6 Melnik BC. Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. *Acta Derm Venerol* 2017; 97(2):173–81. doi: 10.2340/00015555-2535.

indiziert bei schwangeren Frauen, Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten (3).

UAW im Bereich Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen):

Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen (insbesondere bei jugendlichen Patienten)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen):

Arthritis, Kalzinose (Verkalkung der Sehnen und Bänder), vorzeitiger Epiphysenschluss, Exostosen (Hyperostose), verringerte Knochendichte, Tendinitis, Rhabdomyolyse

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Sakroiliitis. Ein Zusammenhang der CRMO mit der Medikation (Isotretinoin) ist möglich.

Da keine Auffälligkeiten an der Haut beschrieben wurden, keine Synovitis, Hyperostose und keine systemische Entzündungszeichen vorliegen, ist ein SAPHO-Syndrom ausgeschlossen (7).

In der Literatur (Suche acne and CRMO) finden sich zwei Berichte über schwere Verlaufsformen der Akne und einer chronischen nichtbakteriellen Osteomyelitis (CNO) bzw. einer chronisch rekurrenden multifokalen Osteomyelitis (CMRO). Meinzer et al. (7) beschrieben fünf neue Patienten und zehn Patienten aus der Literatur, alle waren männliche Jugendliche. Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn betrug 14,8 Jahre. Neun von 15 Patienten hatten vor dem Auftreten von Acne fulminans Isotretinoin erhalten. Osteoartikuläre Symptome traten innerhalb von weniger als einem bis drei Monate nach Beginn der Acne fulminans auf. Die durchschnittliche Anzahl klinischer und radiologischer Knochenläsionen betrug 3,6 bzw. 5,6. Der Prozentsatz der Patienten mit Beteiligung von Wirbeln, Becken, Brust und Schädel betrug 40 %, 40 %, 33,3 % bzw. 6,6 %. Arthritis wurde bei 69,2 % der Patienten und Iliosakralarthritis bei 46,2 % beobachtet.

Eine CNO/CRMO im Zusammenhang mit Acne fulminans tritt überwiegend bei männlichen Jugendlichen auf und ist durch eine häufige Beteiligung des Achsenskeletts und Arthritis gekennzeichnet. Die Beobachtungen von Meinzer et al. (7) legen nahe, dass sich die epidemiologischen und klinischen Merkmale von Patienten mit CNO/CRMO im Zusammenhang mit Acne fulminans von denen allgemeiner CNO/CRMO-Kohorten unterscheiden (8). Der Zusammenhang zwischen Acne fulminans und CNO/CRMO wurde ausschließlich bei männlichen Jugendlichen beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde in den unselektierten CNO/CRMO-Kohorten über eine weibliche Dominanz berichtet (8).

Es wird auch vermutet, dass das Cutibacterium (ehemals Propionibacterium) acnes eine Rolle bei der Pathogenese von CNO/CRMO und anderen autoinflammatorischen Erkrankungen spielen könnte (8). Bei diesen Patienten konnte C. Akne häufiger aus den Knochenbiopsien isoliert werden als aus perkutanen Abstrichen. Spekuliert wird, dass möglicherweise eine genetische Veranlagung für eine beeinträchtigte Clearance von C. Aknes vorliegt, die zu einer erhöhten IL-1-beta-Produktion führt. IL-1-beta ist ein wesentliches Zytokin, das bei chronischen entzündlichen Knochenerkrankungen eine Rolle spielt (9).

In einem Fallbericht wird ein 26-jähriger Mann beschrieben, der seit zwölf Jahren an Acne conglobata und einer nicht-suppurativen diffus sklerosierenden Osteomyelitis des

7 Meinzer U, See H, Bader-Meunier B, Juillard C, Duquesne A, Melki I et al. Clinical Characteristics of Acne Fulminans Associated With Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in Pediatric Patients. J Rheumatol 2020; 47(12):1793–9. doi: 10.3899/jrheum.191232.

8 Girschick H, Finetti M, Orlando F, Schalm S, Insalaco A, Ganser G et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry. Rheumatology (Oxford) 2018; 57(7):1203–11. doi: 10.1093/rheumatology/key058.

9 Zimmermann P, Curtis N. The role of Cutibacterium acnes in auto-inflammatory bone disorders. Eur J Pediatr 2019; 178(1):89–95. doi: 10.1007/s00431-018-3263-2.

Unterkiefers als Teil einer chronisch rezidivierenden multifokalen Osteomyelitis des Brustbeins, der Beckenknochen und des Femurkopfes sowie einer aseptischen Arthritis des Kniegelenks, des Fibulotalargelenks und des Sternoklavikulargelenks litt (10). Die Kriterien des SAPHO-Syndroms waren erfüllt. Wiederholte chirurgische und antibiotische Behandlungen in Kombination mit hyperbarem Sauerstoff führten zu einer teilweisen Besserung. Eine vollständige Linderung und teilweises Verschwinden der szintigraphischen Läsionen wurde durch Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden, nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln, Minocyclin und Isotretinoin erreicht. In dieser Falldarstellung werden die CRMO und das SAPHO-Syndrom als assoziierte Krankheiten gesehen und nicht als Folge der Behandlung mit Isotretinoin.

Fazit

Die Kasuistik lässt einige wichtige Fragen offen. Dennoch könnte der vorliegende Fallbericht auf einen möglichen, sehr seltenen Zusammenhang zwischen CRMO und Isotretinoin hindeuten. In der Literatur werden einige wenige ähnliche Fälle von CRMO in Zusammenhang mit der Gabe von Isotretinoin beschrieben.

Bitte teilen Sie der AkdÄ Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können online über unsere Website www.akdae.de melden.

Interessenkonflikte

Die Autorin und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

- 10 Roldán JC, Terheyden H, Dunsche A, Kampen WU, Schroeder JO. Acne with chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandible as part of the SAPHO syndrome: case report. Br J Oral Maxillofac Surg 2001; 39(2):141–4. doi: 10.1054/bjom.2000.0591.

Dr. med. Michael Zieschang
Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy