

Hemorragische colitis bij een jongen na amoxicillinegebruik

P.Boele van Hensbroek, W.W.M.Hack en J.Labadie

Een 16-jarige jongen had rectaal bloedverlies op basis van een hemorragische colitis, waarschijnlijk als gevolg van amoxicillinegebruik per os en intraveneus. Hij had ook een hemolytische anemie en trombocytopenie, mogelijk eveneens veroorzaakt door amoxicilline- en/of ibuprofengebruik. In de week na het staken van het amoxicilline- en het ibuprofengebruik verdwenen de klachten van bloederige diarree spontaan en normaliseerde het bloedbeeld. Hemorragische colitis is een bekende bijwerking van amoxicilline, die zelden wordt gezien. Na het staken van het gebruik treedt snel en volledig herstel op.

Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149:2982-4

Bij geneesmiddelen die veel voorgeschreven worden, moet men toch altijd rekening houden met zeldzame en soms ernstige bijwerkingen. In dit artikel beschrijven wij de ziektegeschiedenis van een jongen die zich na een aantal dagen amoxicilline- en ibuprofengebruik presenteerde met een hemorragische colitis. Daarnaast bleek hij een hemolytische anemie en een trombocytopenie te hebben. Hemorragische colitis is een zeldzame, maar ernstige bijwerking van penicillinederivaten en heeft een karakteristiek verloop. De hemolytische anemie en de trombocytopenie kunnen beide verklaard worden als bijwerking van zowel amoxicilline als ibuprofen. Wat het aandeel is van de beide geneesmiddelen in de verschillende bijwerkingen, is evenwel onduidelijk.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een tevoren gezonde 16-jarige jongen, werd verwezen in verband met sinds 4 dagen bestaand rectaal bloedverlies. In de familie kwamen, voor zover bekend, geen inflammatoire darmziekten voor. Een week eerder was hij 2 dagen opgenomen geweest vanwege een gecompliceerde kaakfractuur en een commotio cerebri, die hij had opgelopen na een gevecht op straat. In verband hiermee had hij tijdens de opname gedurende 2 dagen amoxicilline 500 mg 4 dd intraveneus gehad. Daarnaast kreeg hij gedurende 2 dagen ibuprofen 500 mg 3 dd rectaal. Hij werd ontslagen met amoxicilline 500 mg 4 dd en ibuprofen 400 mg 3 dd, beide per os voor 3 dagen. Op de dag van ontslag kreeg hij frequente, waterdunne en slijmerige ontlasting, met vers bloed bijgemengd. Drie dagen hierna werd hij in verband met deze klachten heropgenomen. Bij deze heropname gebruikte hij inmiddels geen amoxicilline of ibuprofen meer.

Bij lichamelijk onderzoek werden geen aanvullende bevindingen gedaan. Laboratoriumonderzoek toonde een hemolytische anemie aan (Hb: 6,9 mmol/l (referentiewaarde: 8,5-11,0); haptoglobine: < 0,1 g/l (0,3-2,0); lactaatdehydrogenase (LDH): 1271 U/l (0-450)) en trombocytopenie (trombocytenaantal: $45 \times 10^9/l$ ($150-450 \times 10^9$)). Wegens het vermoeden van pseudomembraneuze colitis werd metronidazol 500 mg 3 dd intraveneus gegeven.

Bij sigmoïdocoloscopie werd een gezwollen colon gezien, met in het rectum gelokaliseerde felrode plekken met plaatselijk oedeem en enige ulceratie (figuur). De bipten van het colon lieten een normale architectuur zien, met diffuus in de lamina propria extravasatie van erythrocyten en vasocongestie. Tevens was er een gering gemengd cellig ontstekingsinfiltraat met vrij veel eosinofiele granulocyten en focaal een klein cryptabces, zonder aanwijzingen voor ulceratie. Er was geen vasculitis aantoonbaar in deze mucosale bipten en er werden geen IgA-deposities gezien. Hierop werd het metronidazolgebruik gestaakt.

Feceskwaken op *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* en *Campylobacter*, evenals *Clostridium difficile*-toxine, en fecesonderzoek op parasieten ('triple faeces test') waren negatief.

Bij aanvullend laboratoriumonderzoek werd geen oorzaak gevonden voor de hemolytische anemie en de trombocytopenie.

In de week na het staken van het amoxicilline- en het ibuprofengebruik verdwenen de klachten van bloederige diarree spontaan en normaliseerde het bloedbeeld. Tijdens de opname werd als pijnmedicatie paracetamol 1000 mg 3 dd rectaal gegeven. Op de 10e dag van opname werd patiënt in goede conditie ontslagen.

Bij poliklinische controle twee weken na ontslag waren er geen klachten meer en was het laboratoriumonderzoek normaal: Hb: 7,1 mmol/l; LDH: 361 U/l; haptoglobine: 1,0 g/l; trombocytengetal: $237 \times 10^9/l$.

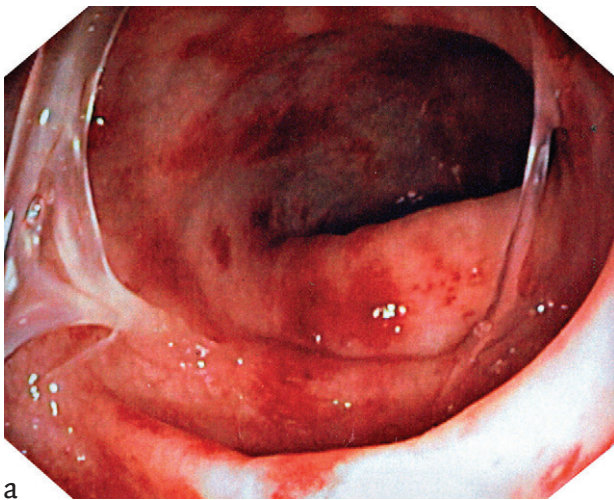
Medisch Centrum Alkmaar, afd. Kindergeneeskunde, Wilhelminalaan 12, 1815 JD Alkmaar.

Hr.P.Boele van Hensbroek, coassistent; hr.dr.W.W.M.Hack, kinderarts.

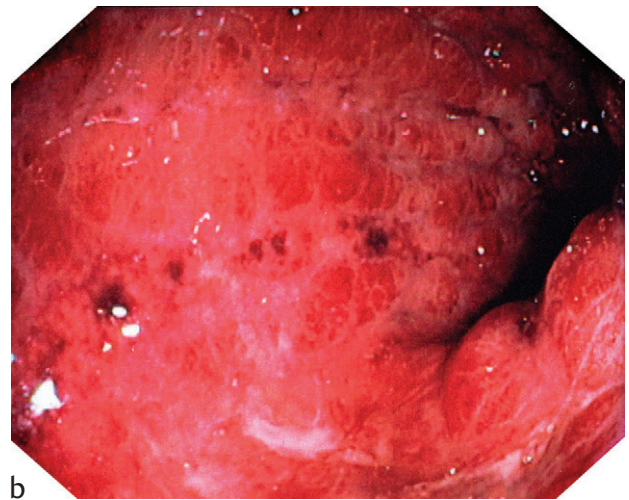
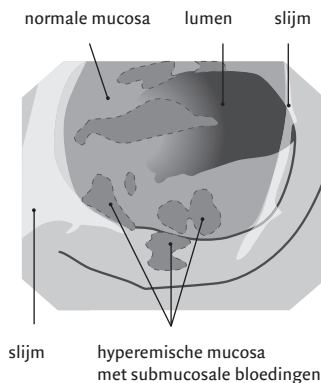
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

Hr.J.Labadie, arts.

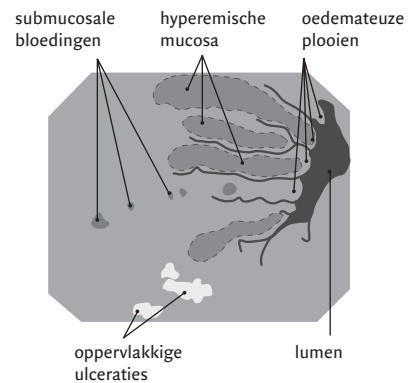
Correspondentieadres: hr.dr.W.W.M.Hack (w.hack@mca.nl).



a



b



Bevindingen bij sigmoïdocoloscopie bij patiënt A: gebieden van normale darmmucosa worden afgewisseld met gebieden van hyperemische mucosa met submucosale bloedingen (a). Daarnaast zijn oedemateuze plooien en oppervlakkige ulceraties in het colonslijmvlies zichtbaar (b).

BESCHOUWING

Penicillinederivaten kennen een aantal gastro-intestinale bijwerkingen, van lichte diarree tot pseudomembraneuze colitis.^{1,2} Een minder bekende bijwerking is hemorragische colitis, zoals bij patiënt A. De incidentie van deze bijwerking is onbekend, maar waarschijnlijk zeer laag. Vanaf 1987 zijn er bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb 2 meldingen geweest van hemorragische colitis bij gebruik van amoxicilline en 2 bij gebruik van amoxicilline-clavulaanzuur. De oorzaak is onbekend. Hemorragische colitis is tot op heden alleen beschreven bij amoxicilline en niet bij ibuprofen. Het is niet uit te sluiten dat de hemorragische colitis een bijwerking is van de combinatie van de twee middelen.

De verschijnselen van een hemorragische colitis treden binnen 2 tot 4 dagen na de eerste toediening van het antibioticum op en verdwijnen doorgaans binnen een week na het staken van het gebruik.³⁻⁶ Recentelijk werd acute regenera-

liseerde exanthemateuze pustulosis bij amoxicillinegebruik beschreven, met een vrijwel identiek tijdsverloop.⁷

Het ziektebeeld van de hemorragische colitis onderscheidt zich van een pseudomembraneuze colitis waar het gaat om het macroscopische beeld, het microscopische beeld bij histologisch onderzoek, en de afwezigheid van *C. difficile*. Bij een hemorragische colitis kan soms een *Klebsiella oxytoca* worden geïsoleerd, maar feceskweken zijn meestal negatief. Bij patiënt A werd geen *C. difficile*-toxine gevonden en waren de feceskweken negatief. Hierbij was echter niet specifiek gekeken naar *K. oxytoca*. Bij sigmoïdo- en coloscopie worden bij een hemorragische colitis hemorragieën, oedeem, fragiele darmmucosa en ulceraties gezien.^{8,9} Deze afwijkingen kunnen in het hele colon voorkomen.

Een pseudomembraneuze colitis kenmerkt zich door pseudomembranen, die ontstaan door kolonisatie van de darm door *C. difficile*. Bij pathologisch onderzoek wordt bij een hemorragische colitis het beeld van acute en chronische

ontsteking met extravasatie van erythrocyten gezien, naast intestinale bloedingen. Histologisch onderzoek van de pseudomembranen toont oppervlakkige mucosale ulceraties aan die bedekt zijn met débris en beslag van mucosa, fibrine, mucus en ontstekingscellen.

Hemolytische anemie en trombocytopenie zijn bekende bijwerkingen van zowel amoxicilline als ibuprofen.¹⁰⁻¹² De hemolytische anemie en trombocytopenie bij patiënt A zijn vermoedelijk toe te schrijven aan amoxicillinegebruik in combinatie met ibuprofengebruik. Andere aandoeningen die hemolytische anemie en trombocytopenie samen zouden kunnen verklaren, zijn door aanvullend onderzoek uitgesloten. De drie beschreven bijwerkingen zijn niet gemakkelijk te verklaren vanuit één theorie. De pathogenese van hemorrhagische colitis (te weten hypersensitiviteit, indirecte schade van het endotheel door direct toxische werking en allergische vasculitis) biedt geen aanknopingspunten voor een verklaring van de andere bijwerkingen. Het is echter niet uitgesloten dat het bloedverlies bij de colitis verergerd is door de trombocytopenie.

De beschreven ziektegeschiedenis laat zien dat men bij gebruik van amoxicilline en ibuprofen bedacht moet zijn op zeldzame, maar soms ernstige bijwerkingen, zoals hemolyse, trombocytopenie en hemorrhagische colitis.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 8 november 2005

Literatuur

- 1 Mrowka C, Munch R, Rezzonico M, Greminger P. Akute segmentale hämorrhagische Penicillin-assoziierte Kolitis. *Dtsch Med Wochenschr.* 1990;115:1750-3.
- 2 Miller AM, Bassett ML, Dahlstrom JE, Doe WF. Antibiotic-associated haemorrhagic colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13:1115-8.
- 3 Bianchi A, Pariente A. Colite aigue hemorrhagique après prise d'amoxicilline. *Gastroenterol Clin Biol.* 1992;16:1012-4.
- 4 Choulot JJ, Pariente EA, Beze-Beyrie P, Saint Martin J, Mensire A. Colite aigue hemorrhagique après amoxicilline. *Arch Pediatr.* 1996;3: 508-9.
- 5 Kato S, Ebina K, Ozawa A, Naganuma H, Nakagawa H. Antibiotic-associated hemorrhagic colitis without Clostridium difficile toxin in children. *J Pediatr.* 1995;126:1008-10.
- 6 Perez-Castrillon JL, Duenas A, Goyeneche MA, Martin-Escudero JC, Herreros V. Hemorrhagic colitis due to amoxicillin/clavulanate and nasal decongestants? *J Clin Gastroenterol.* 1997;25:701.
- 7 Meulen M van der, Veen L van, Lely N van der. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis bij een 2-jarig meisje na amoxicillinegebruik. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2004;148:2030-2.
- 8 Moulis H, Vender RJ. Antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *J Clin Gastroenterol.* 1994;18:227-31.
- 9 Rodenburg CJ, Lie RLKW, Weterman IT, Thompson J. Hemorrhagische colitis veroorzaakt door penicilline. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1985;129: 601-3.
- 10 Sanford-Driscoll M, Knodel LC. Induction of hemolytic anemia by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986; 20:925-34.
- 11 Ho WK, Martinelli A, Duggan JC. Severe immune haemolysis after standard doses of penicillin. *Clin Lab Haematol.* 2004;26:153-6.
- 12 Jain S. Ibuprofen-induced thrombocytopenia. *Br J Clin Pract.* 1994; 48:51.

Abstract

Haemorrhagic colitis in a young male after the use of amoxicillin. – A 16-year-old boy had rectal blood loss due to haemorrhagic colitis probably resulting from oral and intravenous administration of amoxicillin. He also had haemolytic anaemia and thrombocytopenia, both also most likely resulting from the use of amoxicillin and/or ibuprofen. In the week following the discontinuation of amoxicillin and ibuprofen, the symptoms of bloody diarrhoea disappeared spontaneously and the blood picture became normal. Haemorrhagic colitis is a known side effect of amoxicillin that is rarely seen. Discontinuation of treatment typically results in a quick and uneventful recovery. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:2982-4