

Myositis bei rheumatoider Arthritis?

Beat Flückiger^a, Mario Picozzi^b, Robert Theiler^a

^a Klinik für Rheumatologie und Rehabilitation, Stadtspital Triemli, Zürich, ^b Klinik für Innere Medizin, Regionalspital, Einsiedeln

Summary

Myositis in rheumatoid arthritis?



● *Cholesterol-lowering therapy using 3-hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors has been shown to reduce cardiovascular risk in both primary and secondary prevention studies. Although statins are generally well tolerated, they also have potentially serious adverse effects on skeletal muscles.*

● *We describe the case of a patient presenting with regional muscle pain of the shoulder and pelvis. In spite of new-onset myalgias as the cause of rheumatoid arthritis, the patient was eventually diagnosed with severe statin-related myositis.*

Fallbeschreibung

Bei einer 70jährigen Patientin wurde 1996 eine seropositive rheumatoide Arthritis diagnostiziert. Als immunsuppressive Behandlung erhielt sie Adalimumab (monoklonaler Tumornekrosefaktor- α -Antikörper) und seit wenigen Wochen Leflunomid (Hemmung der Pyrimidin-Synthese). Weiter bestanden eine Polyallergie (u.a. Exanthem auf Pravastatin) sowie eine koronare Herzkrankheit. Zwei Monate zuvor erfolgte eine Koronarangiographie mit erfolgreicher Rekanalisation und Stentimplantation.

Neu beschrieb sie seit vier Tagen Schmerzen in den Oberschenkeln und dem Schultergürtel ohne Fieber. Eingenommen wurden Acetylsalicylsäure 100 mg, Clopidogrel 75 mg, Bisoprolol 5 mg, Ramipril 2,5 mg, Amlodipin 5 mg, Simvastatin 80 mg, Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen, Leflunomid 20 mg und Prednison 5 mg.

Klinisch ergaben sich ein schmerzbedingt eingeschränktes Gangbild und fanden sich keine Paresen oder Synovitiden. Die Entzündungsparameter waren nicht erhöht, und das Blutbild sowie der Lipidstatus lagen in der Norm. Die Skelettszintigraphie zeigte eine symmetrische Anreicherung der Weichteile im Oberschenkel und gluteal (Abb. 1 ). Bei Verdacht auf eine Myositis ergab die Nachbestimmung eine Kreatinkinase von 4712 IU/L (Referenz <170 IU/L) und ein Myoglobin von 300 nmol/L (<3,9 nmol/L). Im MRI bestätigte sich eine Myositis im Musculus gluteus medius und minimus beidseits sowie der proximal betonten Adduktormuskulatur (Abb. 2 ). Zusammenfassend konnte das polymyalgieforme Syndrom auf eine Myositis zurückgeführt werden. Eine Schilddrüsenerkrankung, eine Borrelieninfektion und eine Neoplasie konnten ausgeschlossen werden. Bei fehlender humoraler Aktivität und grenzwertig positiven antinukleären Antikörpern sowie negativer Spezifizierung sind eine Polymyo-

sitis, eine Mischkollagenose bzw. ein Overlap-Syndrom und ein infektiöses Geschehen unwahrscheinlich. An die Erstmanifestation einer hereditären Myopathie ist zu denken, wobei diese äusserst selten sind und das akute Erstauftreten in höherem Alter ungewöhnlich.

Somit stand eine medikamenteninduzierte Myopathie im Vordergrund. Über 150 Substanzen sind bekannt und in Frage kamen Leflunomid und Simvastatin. Ersteres halbierte man infolge der um das sechsfache erhöhten Transaminasen bei Eintritt. Rückblickend wurde die lipidsenkende Therapie nach der Koronarangiographie auf 80 mg pro Tag erhöht. Nach Absetzen von Simvastatin waren die Muskelschmerzen rasch regredient, und die Kreatinkinase normalisierte sich innerhalb von sechs Tagen. Aufgrund des zeitlichen Verlaufes und des Fehlens anderer Ursachen handelte es sich um eine statinbedingte Myositis.

Diskussion

Statinassoziierte muskuloskeletale Beschwerden gehören zu den am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen lipidsenkender Medikamente,

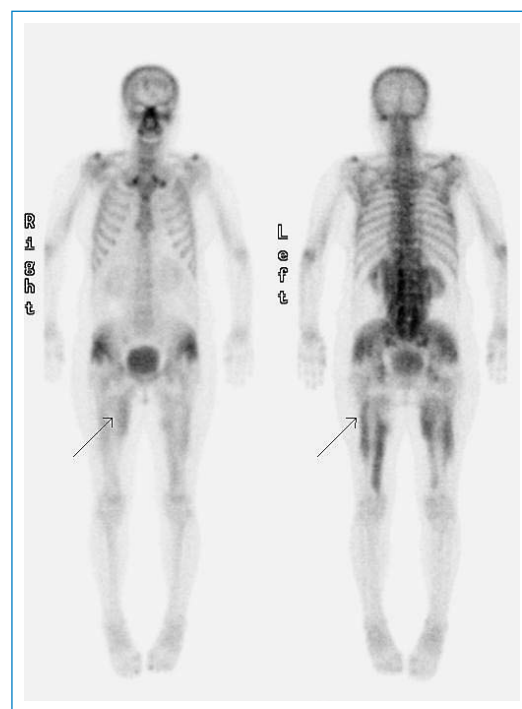


Abbildung 1

Szintigraphie (anterior/posterior, Spätphase). Die symmetrischen dunklen Areale in Projektion auf die Beckengürtel- und auf die Oberschenkelmuskulatur beidseits zeigen eine Entzündung (mit Pfeil markiert).

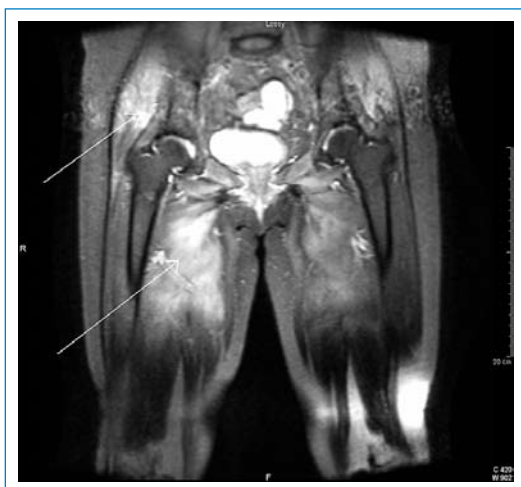


Abbildung 2

MRI-Becken (Koronarschnitt, Fat-Saturation-Sequenz). Die hellen und asymmetrischen Areale zeigen rechts betont im Bereich des M. gluteus medius und proximalbetont der Adduktorenmuskulatur beidseits eine Myositis (mit Pfeil markiert).

insbesondere von 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoenzymA-Reductase-Hemmern. Dazu zählen Myalgien, Muskelkrämpfe, Muskelschwächen, Myositiden und Rhabdomyolysen. Diese können mit oder ohne Erhöhung der Kreatinkinase einhergehen [1]. Histologisch zeigte sich bei Myositiden eine Polymyositis mit Myolyse. Mehrere Wirkmechanismen der Muskelschädigung werden diskutiert und sind Gegenstand von Untersuchungen [2, 3]. Gemäss einer Registrierstudie (Datenbank zur Erfassung von Nebenwirkungen) schilderten Patienten Myalgien in 6–14% [4]. Demgegenüber finden sich in klinischen Studien keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich zu Placebo bei einer Rate zwischen 1–5% [3, 5]. Muskelkrämpfe hingegen bestätigten sich nicht, und Muskelschwächen wurden nur in einer Studie mit vier Probanden untersucht [1]. Klinisch relevante Myopathien im Sinne einer Myositis oder Rhabdomyolyse werden mit einer sehr geringen Inzidenz angegeben. Die «Heart Protection Study» randomisierte 20 536 Patienten in eine Gruppe mit Simvastatin (10 269, 40 mg pro Tag) vs. Placebo (10 267) [6]. Über fünf Jahre beschrieb die Verumgruppe zu 32,9%, die Kontrollgruppe zu 33,2% nicht erklär- bare Muskelbeschwerden, wobei nur 49 bzw.

50 Probanden die Behandlung abbrachen. Eine persistierende Erhöhung der Kreatinkinase vierfach über der Norm fand sich bei sieben (0,07%) mit Simvastatin bzw. 1 (0,01%) mit Placebo. Eine Rhabdomyolyse, definiert als 40-fache Erhöhung der Kreatinkinase, liess sich bei 5% bzw. 3% der Untersuchten feststellen.

In einer anderen Studie wurden die Spitaleintritte infolge einer Rhabdomyolyse untersucht [7]. Als Monotherapie wurde bei Atorvastatin, Pravastatin und Simvastatin eine Inzidenz von 0,44 pro 10 000 Patientenjahre gefunden. Die Inzidenz eines fatalen Verlaufs betrug 0,15 pro Million Verschreibungsjahre. Ein um das zehnfach erhöhtes Risiko zeigte das 2001 vom Markt gezogene Cervistatin. In diesen Analysen wurden Fluvastatin und Lovastatin auf Grund geringer Patientenzahlen ausgeschlossen. Für Fibrate (Fenofibrat, Gemfibrozil) als Monotherapie betrug die Inzidenz 2,82. Das Risiko einer Rhabdomyolyse steigt mit der Serumkonzentration, dem Vorliegen einer hepatischen oder renalen Erkrankung, einer Hypothyreose, einem Diabetes mellitus, dem Alter und Co-Medikationen. Bei einer kombinierten Therapie mit einem Statin und einem Fibrat steigt dieses Risiko um das sechsfache an. Ferner erhöhen folgende Medikamente bei kombinierter Einnahme das Risiko einer statinbedingten Myopathie: Makrolidantibiotika, Verapamil, Diltiazem, Amiodaron, Cyclosporin, Niacin, Protease-Inhibitoren und Warfarin [8].

Im klinischen Alltag ist bei myalgieformen Beschwerden an eine medikamenten- bzw. statinbedingte Myopathie zu denken. Dies insbesondere dann, wenn neben einem Statin die oben erwähnten, das Risiko erhöhenden Medikamente eingenommen werden oder Co-Morbiditäten bestehen. Durch eine frühe Diagnose sollten fulminante Verläufe einer Myositis oder Rhabdomyolyse möglichst vermieden werden. Schwieriger gestaltet sich die Diagnose einer Myopathie ohne Erhöhung der Kreatinkinase, wobei diese meist milde verlaufen. Gemäss klinischer Erfahrung ist in vielen Fällen ein pragmatisches Vorgehen mit Absetzen des verursachenden Medikaments sinnvoll.

Wir danken Herrn Dr. med. Hans Hagen und den Kollegen des Instituts für Radiologie, Stadtspital Triemli für Durchführung und Bilddokumentation der Skelettszintigraphie und der MRI-Untersuchung.

Literatur

- Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137:581–5.
- Baer AN, Monastyrskaya K, Mohaupt M, Hoppeler H, Savolainen H, Allemann C et al. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia. *J Pathol.* 2006;210:94–102.
- Baer AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:67–73.
- Hamilton-Craig I. Statin-associated myopathy. *Med J Aus.* 2001;175:486–9.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated Myopathy. *JAMA* 2003;289:1681–90.
- MRC/BHF. Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7–22.
- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, Grenade LL et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA.* 2004; 292:2585–90.
- Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI. Clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:567–72.

Korrespondenz:
Dr. med. Beat Flückiger
Klinik für Rheumatologie
und Rehabilitation
Stadtspital Triemli
CH-8063 Zürich
beat.flueckiger@triemli.stzh.ch