

# Autoimmun myopati ved statinbruk

Det er velkjent at statiner kan ha toksisk effekt på muskulatur, men mindre kjent at de også kan trigge en progredierende autoimmun myopati. Statinassosiert autoimmun myopati kjennetegnes av proksimal muskelsvakhhet, antistoffer mot 3-hydrokso-3-metylglutaryl-koenzym A-reduktase (HMGCR) i serum, og nekrose uten lymfocytinfiltrasjon på muskelbiopsi.

I denne artikkelen vil vi beskrive tre pasienter med statinassosiert autoimmun myopati og gå gjennom relevant litteratur for denne tilstanden.

Statiner senker nivået av serum-kolesterol ved å hemme enzymet 3-hydrokso-3-metylglutaryl-koenzym A-reduktase (HMGCR), og brukes av mange til forebygging av iskemisk hjertesykdom og hjerneslag. Vanligvis tolererer brukerne statiner godt, men noen får muskulære bivirkninger. Insidensen av muskulære bivirkninger er omdiskutert. Muskelsmerter er rapportert hos 10–25 % av statinbrukere i observasjonsstudier (1, 2), men en metaanalyse av kontrollerte studier viste at muskelsmerter var like vanlig i placebogruppen som i statergruppen (3). Insidensen av alvorlig muskelpåvirkning (myopati) med muskelsvakhhet og kreatinkinase (CK) over ti ganger øvre normalverdi er trolig lavere enn én per 10 000 statinbrukere, og insidensen av massiv muskelnekrose (rabdomyolyse) med CK-verdier over 10–20 000 U/l er trolig lavere enn én per 100 000 (2, 4). Legemiddelinteraksjoner, hypotyreose og høy alder kan øke risikoen for muskulære bivirkninger. Forhøyet CK-nivå er alltid ledsaget av forhøyede verdier av alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) (2). Rabdomyolyse kan gi myoglobinuri og nyreskade.

Muskulære bivirkninger ved statinbruk skyldes oftest toksiske effekter og forsvinner etter seponering. I sjeldne tilfeller kan imidlertid statiner trigge en autoimmun myopati (myositt) som progredierer til tross for seponering av statinet. Insidensen av statinassosiert autoimmun myopati er ukjent, men er estimert til å være om lag 2–3 per 100 000 statinbrukere (5).

Vi har diagnostisert tre tilfeller ved Nevrologisk avdeling, Sørlandet sykehus, Kristiansand, siden 2010, og det kan være grunn til å spørre seg om tilstanden er underdiagnostisert. Vi vil beskrive våre pasienter og gi en oversikt over tilstanden basert på relevant litteratur.

## Pasienthistorier

### Pasient 1

*En kvinne i 80-årene måtte seponere atorvastatin grunnet progredierende muskel-*

*svakhhet og forhøyet CK-nivå (6). Fem uker etter seponering var hun verre, CK-verdien var vedvarende forhøyet, og man mistenkte polymyositt. Prednisolon hadde forbigående effekt. Muskelbiopsi viste nekrose uten lymfocytinfiltrasjon. Hun var stabil en periode før hun igjen ble verre. Behandling med intravenøst immunglobulin (IVIG), prednisolon og senere metotreksat ga bedre kraft og fallende CK-nivå. Underveis i behandlingen leste vi om statinassosiert autoimmun myopati og fikk undersøkt anti-HMGCR-antistoffer, som var positive. Se figur 1.*

### Pasient 2

*En mann i 70-årene måtte seponere statiner (simvastatin, atorvastatin og rosuvastatin) grunnet muskelsmerter og forhøyet CK-nivå. Ett år etter seponering var han svak i hofter og skuldre, og CK-verdien var vedvarende forhøyet. Muskelbiopsi viste nekrose uten lymfocytinfiltrasjon, og det var anti-HMGCR-antistoffer i serum. Behandling med intravenøst immunglobulin og prednisolon har gitt bedre kraft og fallende CK-verdier. Se figur 2.*

### Pasient 3

*En kvinne i 50-årene måtte seponere statiner (atorvastatin og rosuvastatin) grunnet hodepine og forhøyet CK-nivå. Første halvår etter seponering utviklet hun lette muskelsmerter, og CK-nivået var vedvarende forhøyet. Muskelbiopsi viste nekrose uten lymfocytinfiltrasjon, og det var anti-HMGCR-antistoff i serum. Ett år etter seponering hadde hun lett svakhhet i hofter og skuldre, CK-verdiene hadde steget, og det ble startet behandling med intravenøst immunglobulin. Se figur 3.*

## Statinassosiert autoimmun myopati

### Historikk og epidemiologi

Den første rapporten om assosiasjon mellom statiner og autoimmun myopati kom i 2007. I 2010 ble det påvist et autoantistoff hos de fleste med denne kombinasjonen, og i 2011 ble antistoffet funnet å være rettet mot HMGCR-enzymet, det farmakologiske målet for statiner (1, 7, 8). Senere har det vært pub-

### Unn Ljøstad

*unn.ljostad@sshf.no*  
Nevrologisk avdeling  
Sørlandet sykehus, Kristiansand  
og  
Klinisk institutt 1  
Universitetet i Bergen

### Åse Mygland

Nevrologisk avdeling  
Sørlandet sykehus, Kristiansand  
og  
Klinisk institutt 1  
Universitetet i Bergen  
og  
Avdeling for rehabilitering  
Sørlandet sykehus, Kristiansand

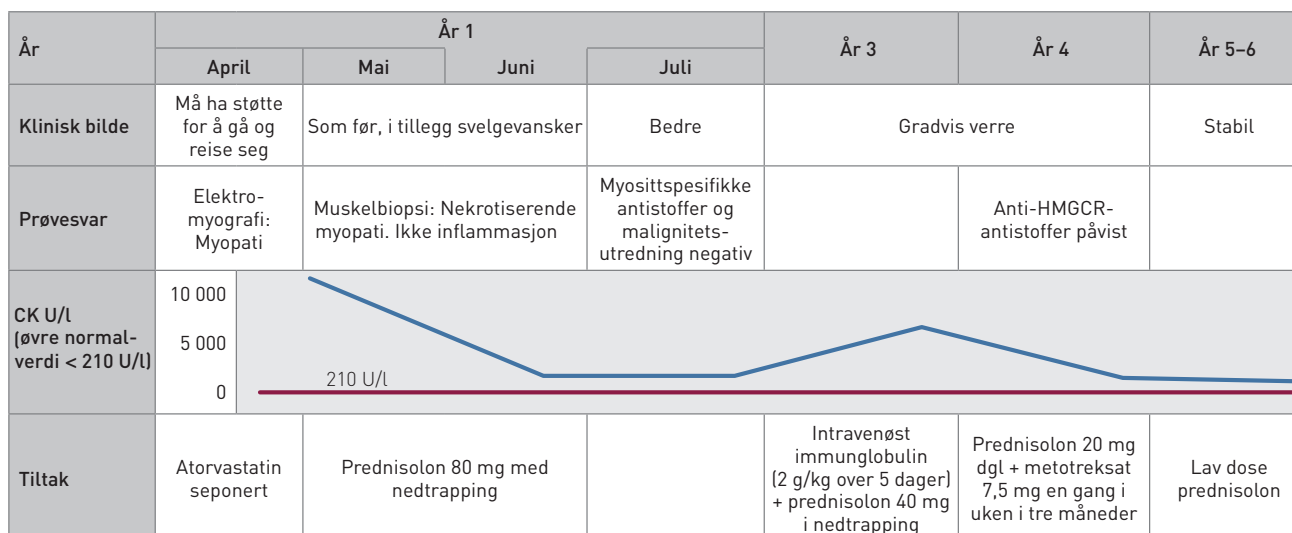
## HOVEDBUDSKAP

Statiner kan trigge en behandlingsbar autoimmun myopati

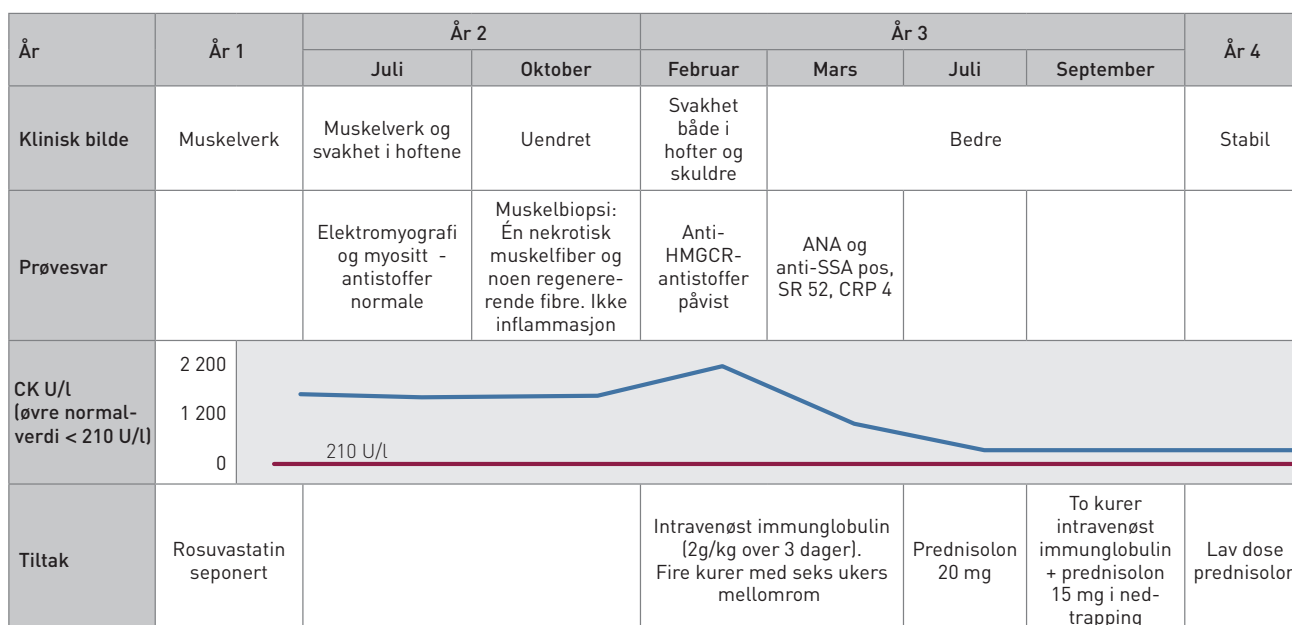
Tenk på statinassosiert autoimmun myopati ved vedvarende muskulære plager og høyt CK-nivå over to måneder etter seponering av statiner

Påvisning av antistoffer mot HMGCR-enzymet, det farmakologiske målet for statinbehandling, kan være en hjelp i diagnostikken

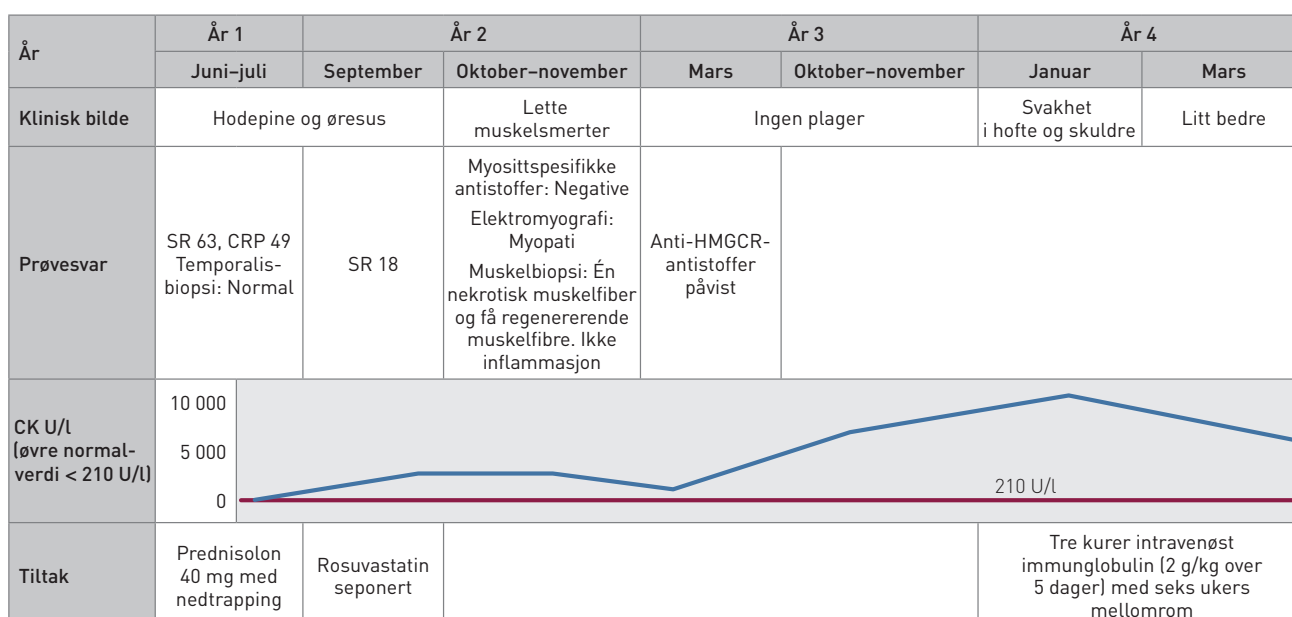
En myopati kan være autoimmun selv om muskelbiopsi ikke viser lymfocytinfiltrasjon, og klassiske myosittantistoffer er negative



Figur 1 Behandling av pasient 1, en kvinne i 80-årene. Pasienthistorien er tidligere publisert (6)



Figur 2 Behandling av pasient 2, en mann i 70-årene



Figur 3 Behandling av pasient 3, en kvinne i 50-årene

lisert flere serier med anti-HMGCR-positive myopatipasienter (8–11). De fleste har brukt statiner og er over 50 år, men antistoffet er også funnet hos pasienter med myopati som ikke har vært eksponert for statiner. Forekomsten av autoimmun myopati har ikke vært sammenlignet mellom ulike statintyper.

#### Patogenese

Mekanismen bak utvikling av HMGCRAutoimmunitet er ukjent. Genetiske faktorer har trolig betydning siden HLA-klasse II allelet DRB1\*11:01 er sterkt assosiert med utviklingen av anti-HMGCR-antistoffer også hos pasienter uten statineksponering (1).

En teori er at økt ekspresjon av HMGCRA ved statinbruk trigger autoimmunitet hos genetisk utsatte pasienter, og at høyt nivå av anti-HMGCR i regenererende muskelfibre bidrar til vedvarende antigenpresentasjon og opprettholder autoimmun respons etter seponering (5). Tilstanden kan oppstå når som helst, og opptil ti år etter oppstart med statiner. Variasjonen i debuttidspunkt kan tale for at det trengs en tilleggsfaktor i miljøet for å sette i gang den autoimmune prosessen (1).

#### Klinisk bilde

Typisk klinisk bilde er mild til moderat muskelsvakhet med eller uten muskelsmerter som oppstår fra uker til år etter påbegynt statinbehandling, og som vedvarer eller progredierer etter seponering.

Muskelsvakheten er oftest lokalisert proksimalt rundt hofter og skuldre og kan gi seg til kjenne ved at pasienten får problemer med å reise seg opp fra dype stoler, gå opp trapper eller løfte tunge ting. Distal svakhet, dysfagi, utslett og interstitiell lungesykdom er sjelden, men beskrevet (1, 10, 12).

#### Supplerende undersøkelser

CK-verdien er oftest forhøyet over ti ganger øvre normalverdi. Elektromyografi (EMG) viser et aktivt myopatiske mønster med små motoriske enhets-potensialer (motor unit potentials) og spontanaktivitet.

Ved muskelbiopsi finner man typisk nekrotiske og regenererende muskelceller. Til forskjell fra andre autoimmune myopatier (polymyositt og dermatomyositt) er det ingen eller minimal lymfocytinfiltrasjon, men HLA-klasse I-uttrykket kan være oppregulert (1, 5).

Anti-HMGCR-antistoffer finnes hos de fleste og er ganske spesifikke for tilstanden. De kan også finnes hos noen få med andre autoimmune myopatier, men de er ikke påvist hos statinbehandlede pasienter med toksisk statinassosiert myopati. Kommersiell anti-HMGCR ELISA assays har en falsk positiv rate på 0,7% (5). Testen utføres ikke i Norge, men norske laboratorier kan være behjelpelige med videresending av blodprøver.

#### Diagnostikk

Det finnes foreløpig ingen diagnostiske kriterier for statinassosiert autoimmun myopati. I en fersk oversiktsartikkel foreslår man at pasienter som har vedvarende muskelsvakhet og forhøyet CK-nivå over ti ganger øvre normalnivå to måneder etter seponering av statiner, bør utredes med anti-HMGCR-antistoffer, muskelbiopsi og elektromyografi (5). Ved typiske funn og utelukkning av aktuelle differensialdiagnoser kan diagnosen statinassosiert autoimmun myopati stilles.

#### Differensialdiagnoser

Toksisk statinassosiert myopati kan ligne klinisk og histologisk, men er selvbegrensende, og pasientene er anti-HMGCR-antistoffnegative.

Andre autoimmune myositter (polymyositt og dermatomyositt) kan ligne klinisk og kan muligens trigges av statiner, men har et karakteristisk histologisk bilde, og en annen antistoffprofil. De har ikke anti-HMGCR-antistoffer, men opptil 50% har klassiske myosittspesifikke antistoffer (13, 14).

Skulder-hofte-muskeldystrofi (limb girdle muscular dystrophy) kan ligne klinisk og histologisk, men diagnosen kan ofte stilles ved hjelp av immunhistokjemisk farging av muskelbiopsi og genetisk testing, og pasientene er anti-HMGCR-antistoffnegative. Andre nekrotiserende myopatier (paraneoplastisk type og nekrotiserende autoimmun myopati med anti-SRP-antistoffer) kan ligne klinisk og histologisk, men pasientene er anti-HMGCR-antistoffnegative (15).

#### Behandling

Statiner må seponeres, og de aller fleste pasientene trenger immunmodulerende behandling. Det er ikke gjort behandlingsstudier, men klinisk erfaring har vist effekt av prednisolon i nedtrappende doser fra 1 mg/kg, med eller uten samtidig steroidsparende midler som metotreksat, azatioprin eller mykofenolat mofetil. Det er også rapportert effekt av intravenøs immunglobulin, rituximab eller kombinasjoner av ulike midler (1, 5).

Uansett middel bør behandlingen fortsette til pasienten gjenvinner tilnærmet full muskelkraft og CK-nivået faller, og så trappes gradvis ned. Det er omdiskutert hvor aggressivt man skal behandle pasienter som har klinisk bedring, men vedvarende høyt CK-nivå. De fleste responderer godt på behandling og oppnår varig bedring, men noen pasienter får tilbakefall når behandlingen trappes ned, og må ha fornyet behandling, ofte med kombinasjon av to eller flere midler.

*Pasientene har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.*

#### Unn Ljøstad (f. 1962)

er spesialist i nevrologi, overlege og professor II. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Åse Mygland (f. 1958)

er spesialist i nevrologi, overlege og professor II. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Litteratur

- Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve* 2013; 48: 477–83.
- Dalakas MC. Toxic and drug-induced myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 832–8.
- Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 2014; 168: 6–15.
- Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781–90.
- Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2016; 374: 664–9.
- Mygland A, Ljøstad U, Krossnes BK. Persisting weakness after withdrawal of a statin. *BMJ Case Rep* 2014; pii: bcr2013203094. E-publisert 8. april 2014.
- Padala S, Thompson PD. Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. *Atherosclerosis* 2012; 222: 15–21.
- Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 713–21.
- Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 150–7.
- Alshehri A, Choksi R, Bucelli R et al. Myopathy with anti-HMGCR antibodies: Perimysium and myofiber pathology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e124.
- Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 4087–93.
- Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010; 41: 185–90.
- Gran JT, Molberg Ø, Dobloug GC et al. Myosittspesifikke autoantistoffer. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 1631–4.
- Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med* 2016; 280: 8–23.
- Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB et al. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. *JAMA Neurol* 2015; 72: 996–1003.

*Mottatt 13.4. 2016, første revisjon innsendt 9.6. 2016, godkjent 23.6. 2016. Redaktør: Geir Wenberg Jacobsen.*