

2 von 1 000 000 Patientinnen und Patienten pro Jahr

Anti-HMGCR-Antikörper-positive immunmedierte nekrotisierende Myopathie

Simona C. Däpp^a, Anelia Dietmann^b, Alexandre Speierer^c, Nicolas Rodondi^{c,d}, Manuel R. Blum^{c,d}

^a Medizinische Fakultät, Universität Bern; ^b Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Universitätsspital Bern; ^c Lipidsprechstunde, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern; ^d Berner Institut für Hausarztmedizin (BIHAM), Universität Bern

Diese Version vom 13.11.2023 wurde nach dem Erscheinen der gedruckten Fassung korrigiert. Beim Abschnitt «Intensivierte Therapie der Hyperlipidämie» müsste der Satz statt «... wurde die Immunsuppression im Verlauf auf Methotrexat (initial 7,5 mg, im Verlauf Steigerung bis auf 15 mg/Tag) umgestellt, ...» richtig «... wurde die Immunsuppression im Verlauf auf **subkutanen** Methotrexat (initial 7,5 mg, im Verlauf Steigerung bis auf 15 mg/**Woche**) umgestellt, ...» heissen. (s.auch: Korrigendum. PHC 2023/12). Wir entschuldigen uns für die in der Printversion vorhandenen Druckfehler.

Erstdiagnose Hyperlipidämie

Bei einer Laborkontrolle aufgrund rezidivierender Glomerulonephritiden fiel beim damals 36 Jahre alten Patienten erstmalig eine Dyslipidämie mit einem Gesamtcholesterin von 6,6 mmol/l, einem Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) von 4,5 mmol/l, einem High-Density-Lipoprotein-Cholesterin von 0,78 mmol/l sowie Triglyceriden von 2,7 mmol/l (Abb. 1) auf. Nierenfunktion, Blutzuckerspiegel sowie Leber-, Schilddrüsen- und Cholestaseparameter lagen im Normbereich. Der Patient gab an, Nichtraucher zu sein, selten Alkohol zu konsumieren und sich regelmässig sportlich zu betätigen. Er nahm Carvedilol, Valsartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid aufgrund einer arteriellen Hypertonie ein. Die Familienanamnese war unauffällig bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse. Stigmata einer familiären Hypercholesterinämie wie Sehnenxanthome oder ein Arcus lipoides corneae fanden sich nicht. Dem Patienten wurde eine Ernährungsanpassung empfohlen, eine medikamentöse Therapie wurde vorerst nicht eingeführt. Bei späteren Kontrollen der Lipidwerte fiel ein LDL-C von maximal 5,6 mmol/l auf. Mit 42 Jahren begann der Patient eine Therapie mit Fluvastatin, die er viele Jahre gut tolerierte. Aufgrund ungenügender LDL-C-Senkung wurde die lipidsenkende Therapie im Alter von 55 Jahren auf Atorvastatin umgestellt (Tab. 1).

rinwerten entspricht dies einer Hyperlipoproteinämie Typ IIb nach Fredrickson. Das HDL-C ist dabei oft erniedrigt [2]. Häufige Ursachen einer sekundären Hyperlipidämie (cholestatische Lebererkrankungen, Hypothyreose, Diabetes, Niereninsuffizienz) sollten ausgeschlossen werden. Auch Interaktionen zwischen Medikamenten sowie unerwünschte Medikamentenwirkungen müssen als Ursache der Dyslipidämie in Betracht gezogen werden [3]. Im vorliegenden Fall könnte die Hydrochlorothiazid-Therapie eine leichte Erhöhung der Triglyceride bewirkt haben [4].

Bei Patienten mit deutlich erhöhten Lipidwerten (LDL-C >5 mmol/l, Gesamtcholesterin >7 mmol/l, Triglyceride >5 mmol/l), suggestiven klinischen Anzeichen wie

einem Gerontoxon vor 45 Jahren, Sehnen- oder Hautxanthomen, vorzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen (besonders Männer vor 55, Frauen vor 60 Jahren) oder Verwandten mit vorzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen sollte differentialdiagnostisch an familiäre Hyperlipidämien gedacht werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine familiäre Hypercholesterinämie vorliegt, kann mittels «Dutch Lipid Clinic Network Score» abgeschätzt werden. Eine genetische Analyse auf die häufigsten Mutationen kann die Diagnose sichern, wobei diese in der Schweiz aktuell nicht kassenpflichtig ist.

Liegt keine familiäre Hyperlipidämie vor, sollte eine kardiovaskuläre Risikostratifizierung erfolgen. In der Schweiz ist dazu

Kommentar

Das Lipidprofil mit erhöhten LDL-C und Triglyceriden lässt auf eine gemischte Hyperlipidämie schliessen [1a]. In der Kombination mit den erhöhten Gesamtcholeste-

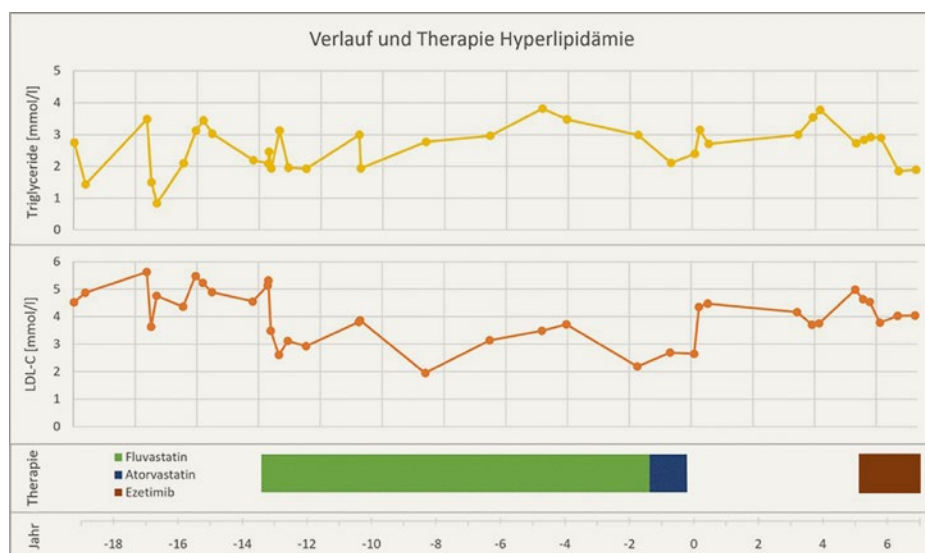


Abbildung 1: Verlauf der Triglyceride und des LDL-C in Abhängigkeit der lipidsenkenden Therapie. Das Jahr Null stellt den Zeitpunkt der Diagnosestellung, das Jahr 2014, dar.

der Score der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) empfohlen, der die Wahrscheinlichkeit angibt, in den nächsten zehn Jahren einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder ein tödliches Koronarerereignis zu erleiden [5]. Bei familiären Hyperlipidämien unterschätzt der Score jedoch das Risiko sehr stark und soll nicht benutzt werden. Der Entscheid zu einer lipidsenkenden Therapie erfolgt gemäss den aktuellen Guidelines [1a], obwohl nicht alle Empfehlungen evidenzbasiert sind [6]. Bei familiären Hyperlipidämien und unklaren Fällen ist eine Abklärung in einer spezialisierten Lipidsprechstunde zu erwägen. Zusätzlich sind nicht-medikamentöse Lebensstilmodifikationen empfohlen. Dazu gehören Rauchstopp, gemässiger Alkoholkonsum, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, regelmässige körperliche Aktivität (30 bis 60 Minuten täglich) sowie diätetische Anpassungen mit einer Ernährung mit wenig rotem oder verarbeitetem Fleisch, kaum raffinierten Kohlenhydraten und wenig Salz, dafür mit viel Gemüse, Hülsenfrüchten, Fisch, pflanzlichen Ölen sowie Vollkornprodukten.

Erste muskuläre Beschwerden

Ein Jahr nach der Therapieumstellung auf Atorvastatin bemerkte der Patient eine langsam progrediente, linksbetonte Schwäche in Armen und Beinen, die ihn in seinem Alltag deutlich einschränkte. Er beklagte Schwierigkeiten beim Hochheben der Arme über die Horizontale sowie beim Aufstehen aus dem Sitzen. Zusätzlich zu seit Jahren bestehenden Beinmuskelkrämpfen berichtete der Patient über wiederholtes Auftreten von Muskelkater an den Extremitäten bereits nach geringen körperlichen Belastungen. In der klinischen Untersuchung zeigten sich ein unauffälliger Allgemein- und Neurostatus. Laborchemisch zeigte sich eine Erhöhung der Kreatinkinase (CK) >2000 U/l. Bei Verdacht auf Statin-assoziierte Muskelsymptome wurde das Atorvastatin abgesetzt und ein abwartendes Vorgehen unter regelmässiger Kontrolle der CK-Werte gewählt.

Kommentar

Zu diesem Zeitpunkt wurde von einer Myopathie als Statin-Nebenwirkung ausgegangen. Die sogenannten Statin-assoziierten Muskel-Symptome (SAMS) kommen bei ungefähr 10% der Patientinnen und Pa-

tienten vor [7]. Die genaue Inzidenz ist unklar, da die Abgrenzung zu Muskelbeschwerden anderer Ursache schwierig ist, SAMS im klinischen Alltag häufiger angegeben werden als in verblindeten Studien und Patientinnen und Patienten durch vermehrte Diskussionen um Statin-Nebenwirkungen häufig für das Thema sensibilisiert sind [8]. Das Spektrum der Beschwerden reicht dabei von leichten Myalgien oder Myopathien über Myositiden bis hin zur lebensbedrohlichen Rhabdomyolyse mit akutem Nierenversagen [9].

Als Myalgien im Rahmen von SAMS werden Muskelbeschwerden wie Schmerzen, Steifheit, Muskelkater oder Krämpfe ohne CK-Erhöhung bezeichnet. Eine Muskelschwäche während der Statin-Exposition kann auf eine Statin-Myopathie hindeuten. Dabei können Kreatinkinase-Erhöhungen auftreten, sind jedoch nicht zwingend, was die Diagnosestellung er-

schwert. Bei einer Rhabdomyolyse kommt es zum ausgeprägten Zerfall der Muskulatur mit Muskelschmerzen und -steifigkeit, starkem Anstieg der CK sowie Myoglobi-nurie oder akutem Nierenversagen. Gemeinsam haben all diese Beschwerden, dass sie während einer Statintherapie auftreten (meist Wochen bis Monate nach Therapiebeginn oder -umstellung, selten auch nach jahrelanger Einnahme), nach deren Absetzen jedoch innerhalb von Tagen bis Wochen regredient sind [10].

Weiterer Verlauf und Diagnosestellung

Einige Monate nach Absetzen des Statins persistierten fluktuierende Beschwerden mit Progredienz der Muskelschmerzen und -schwäche beim Gehen, beim Treppensteigen sowie beim Aufstehen aus der Hocke. Klinisch zeigte sich eine leichte, proximal betonte Tetraparese in der Kraftprüfung. Laboranalytisch imponierte eine CK-Erhöhung auf 7800 U/l. Der

Tabelle 1: Zeitliche Übersicht der Krankengeschichte des Patienten		
Alter des Patienten	Ereignis	
36	Dyslipidämie als Zufallsbefund Ab diesem Zeitpunkt regelmässige Laborkontrollen	
42	Diagnose Hyperlipoproteinämie Typ IIb nach Frederickson Start Fluvastatin 40 mg/Tag	
55	Umstellung Fluvastatin auf Atorvastatin 20 mg/Tag	
56	Januar:	Beginn Symptome (Schwäche der proximalen Muskulatur)
	März:	Stop Atorvastatin, Verdachtsdiagnose SAMS, abwarten
	August:	Erstdiagnose Anti-HMGCR IMNM
	September:	Start Prednisolon
	Oktober:	Start Azathioprin
	November:	Cholezystitis, Stopp Azathioprin
57	Abnahme der klinischen Symptomatik Reduktion Prednisolon	
58	Vermehrte Symptome, Start Mycophenolat-Mofetil	
59	Ausschleichen bis Stopp Prednisolon Weiterhin Mycophenolat-Mofetil	
60	Ischämischer Hirninfarkt	
61	Start Ezetimib 10 mg/Tag und Umstellung Mycophenolat-Mofetil auf Methotrexat	
62	Februar:	Zunehmende Krankheitsaktivität
		Dosissteigerung Methotrexat, Steroidstoss
	Dezember:	Erneut zunehmende Krankheitsaktivität
63	Januar:	Wiedereinführung Prednisolon
	Februar:	Wechsel zurück auf Mycophenolat-Mofetil
	Seither:	Erfreulicher Verlauf, Ausschleichen Prednisolon

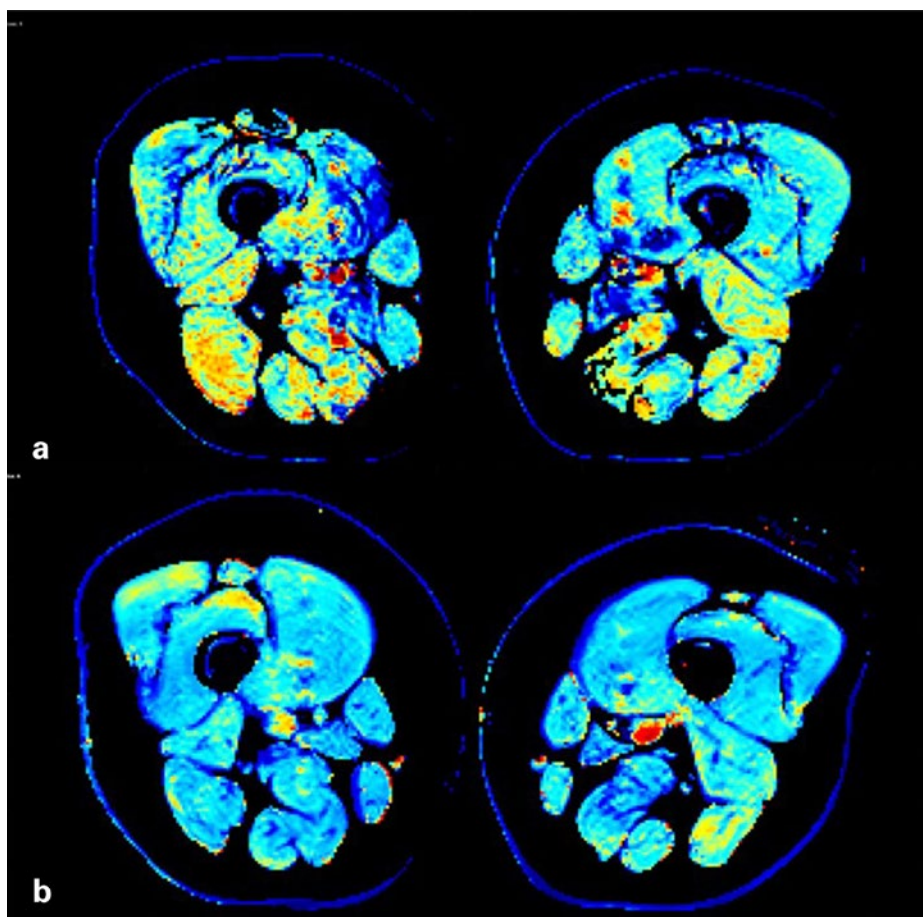


Abbildung 2a und b: Quantifizierung der Krankheitsaktivität mittels T2-Relaxometrie. Das obere Bild **a)** zeigt die Situation vor Therapiebeginn, das untere **b)** den Zustand unter immunsuppressiver Therapie. Erkennlich ist eine deutlich sichtbare Abnahme der Krankheitsaktivität der proximalen Oberschenkelmuskulatur im unteren Bild. Aufgrund der deutlicheren Darstellung der Veränderungen stammen diese Bilder von einem anderen Patienten. Dieser hat der Veröffentlichung seiner Bilder ebenfalls zugestimmt.

Patient wurde daraufhin in eine neurologische Sprechstunde überwiesen. Hier zeigte sich in einer Elektromyographie (EMG) im M. deltoideus links sowie im M. rectus femoris links an mehreren Stellen pathologische Spontanaktivität in Form von Fibrillationen, scharf positiven Wellen, Faszikulationen und pseudomyotonen Entladungen bei normaler Interferenzmusteranalyse. Aufgrund der linksbetonten Symptomatik folgte eine MRT des linken Oberschenkels, in welcher sich diskrete Kontrastmittelanreicherungen im distalen Anteil des M. vastus lateralis sowie im M. gluteus maximus zeigten. In der anschliessenden Muskelbiopsie fand sich histologisch ein unspezifischer Befund mit Muskelfasernekrosen und reichlich Makrophagen. Bei Verdacht auf eine autoimmune Genese erfolgte im weiteren Verlauf eine Antikörpersuche, die hochgradig positiv für Anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase-Antikörper (Anti-HMGCR-AK) ausfiel. Die restlichen Laboruntersuchungen waren unauffällig; insbesondere fanden sich keine Hinweise auf andere autoimmune oder infektiöse Erkrankun-

gen. So fielen die HIV-, Treponema pallidum-, Hepatitis B- und C-Serologien sowie ein Quantiferon-Test negativ aus; antinukleäre Antikörper, Anti-Ribosomen-P-Protein-, Anti-Jo-1-, Anti-Phospholipid-7-, Anti-Phospholipid-12- sowie Anti-signal-recognition-particle-Antikörper waren nicht nachweisbar. Das CRP und die Blutsenkungsreaktion lagen im Normbereich. Ein EKG war unauffällig.

Kommentar

Die Kombination aus persistierenden Beschwerden trotz Absetzen der Statine, proximal-betonter Parese, persistierend starker CK-Erhöhung, pathologischer EMG, Entzündungszeichen in der MRT, entsprechender Muskelhistologie sowie hochpositiven Anti-HMGCR-Antikörpern führte zur Diagnose einer Anti-HMGCR-Antikörperpositiven immunmedierten nekrotisierenden Myopathie (Anti-HMGCR IMNM).

Diese Komplikation tritt bei ungefähr 2 von 1 000 000 Patientinnen und Patienten pro Jahr unter Statintherapie auf [11, 12]. Sie ist – wie die Anti-signal-recognition-particle IMNM und die seronegative IMNM – ein Subtyp der immunvermittelten nekrotisierenden Myopathie (immune mediated necrotizing myopathy, IMNM) [13]. Gemeinsam bilden diese drei Entitäten eine Untergruppe der idiopathischen entzündlichen Myopathien. Nebst der IMNM gehören die Dermato-, Poly- und Einschlusskörpermyositis in diese Gruppe.

Gemäss Guidelines werden zur Diagnostik einer Anti-HMGCR IMNM ein klinisch charakteristisches Bild, bestehend aus einer proximalen Parese der unteren Extremitäten und erhöhter CK im Serum, sowie positive Anti-HMGCR-Antikörper benötigt.[13, 14] In solchen Situationen ist eine Muskelbiopsie nicht zwingend nötig. Zum Ausschluss von Differentialdiagnosen wie Myasthenia gravis oder einer Neuropathie kann eine EMG dienen [15]. In unklaren Fällen sollte unbedingt eine Muskelbiopsie durchgeführt werden, um mögliche andere zugrundeliegenden Myopathien/Myositiden nicht zu verpassen. Dies stellt auch die Grundlage der langfristigen Therapie dar.

Klinisch berichten Patientinnen und Patienten zu Beginn mehrheitlich über leichte bis mittelschwere proximale Paresen, die langsam progredient und meist symmetrisch sind. Besonders häufig betroffen sind die Gesäss- sowie die hintere und mediale Oberschenkelmuskulatur [16]. Krämpfe und Muskelschmerzen sind ebenfalls Symptome einer Anti-HMGCR IMNM, können jedoch auch im Rahmen von SAMS vorkommen. Persistierende oder zunehmende Beschwerden trotz Absetzen der Statintherapie grenzen die Anti-HMGCR IMNM von SAMS ab. Extramuskuläre Symptome wie Hautveränderungen, Arthritiden oder Raynaud-Phänomene kommen bei der Anti-HMGCR IMNM – im Gegensatz zu anderen entzündlichen Myopathien – sehr selten vor. Auch eine kardiale oder interstitielle pulmonale Beteiligung ist untypisch. Laborchemisch findet sich eine CK-Erhöhung um 5000 bis 10 000 U/l (in seltenen Fällen bis zu 50 000 U/l). In Abgrenzung zur Rhabdomyolyse geht diese häufig ohne Nierenschädigung einher [17].

Aufgrund klinischer und laborchemischer Ähnlichkeiten wurde die Anti-HMGCR IMNM früher oft fälschlicherweise

als (seronegative) Poly- oder Dermatomyositis diagnostiziert. 2011 wurden jedoch bei betroffenen Patientinnen und Patienten die sogenannten Anti-HMGCR-Antikörper entdeckt, die hochspezifisch [18, 19] für die Anti-HMGCR IMNM sind und sich vermutlich gegen die HMG-CoA-Reduktase richten. Antikörper-Panels erleichtern die Unterscheidung und damit die Diagnosestellung der entzündlichen Myopathien deutlich, da in der Mehrheit der Fälle nur ein einziger Myositis-spezifischer Antikörper nachgewiesen werden kann [16]. Bisher konnten die Anti-HMGCR-Antikörper weder bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten unter maximaler Statintherapie noch bei Patientinnen und Patienten mit selbstlimitierender Statin-Myotoxizität oder mit genetisch bedingten Muskel-

erkrankungen gefunden werden [13]. Vermutlich begünstigt eine Statin-Exposition die Entstehung dieser Antikörper. Zur Krankheitsentstehung wird sie jedoch nicht zwingend benötigt. Auch Nahrungsmittel wie rote Reishefe, Pu-Erh-Tee oder Austernpilze, die Statin-ähnliche Inhaltsstoffe enthalten, stehen im Verdacht, die Anti-HMGCR IMNM auslösen zu können. Zum Beispiel kann rot fermentierter Reis Monacolin K enthalten, das chemisch identisch mit Lovastatin ist.

Im EMG zeigt sich typischerweise ein unspezifisches, myopathisches Muster mit pathologischer Spontanaktivität in Form von Fibrillationen und positiv scharfen Wellen [20]. Die MRT ist bei Patienten mit Anti-HMGCR IMNM unspezifisch. Häufig sind ein ausgedehntes Ödem im Rahmen der

Muskelentzündung sowie sehr frühe Zeichen eines fettigen Muskelgewebeumbaus, insbesondere der proximalen Muskulatur, auffällig (siehe Abb. 2 und 3, oberes Bild) [21]. Entzündungen des subkutanen Gewebes und der Muskelfaszie der Extremitäten können vorkommen. Da das Muskelgewebe bei manchen Personen nur fleckförmig und inhomogen betroffen ist, hilft die MRT bei der Auswahl der Muskelbiopsiestelle [15]. Muskelbiopsien zeigen in variablem Ausmass ein gleichzeitiges Vorliegen von Muskelfasernekrosen und Regenerationszonen. Typischerweise finden sich eine verstärkte MHC-I-Expression sowie nachweisbare Membranangriffskomplexe auf nicht-nekrotischen Muskelzellen. Perifaszikuläre Atrophien sowie lymphozytäre Infiltrationen kommen kaum vor und grenzen die IMNM von anderen entzündlichen Myopathien ab [22, 13].

In der Mehrheit der Fälle tritt die Anti-HMGCR IMNM einige Monate bis Jahre nach Beginn der Statintherapie auf [23]. Warum die Krankheit im vorliegenden Fall erst über zehn Jahre nach Beginn der Statin-Therapie auftrat, ist unklar. Es gibt Hinweise, dass die Erkrankung unter Atorvastatin häufiger als bei anderen Statinen auftritt [24]. Die Therapieumstellung von Fluvastatin auf Atorvastatin könnte daher ein möglicher Grund für das verzögerte Auftreten der Krankheit sein, wobei entsprechende Fallberichte bisher fehlen.

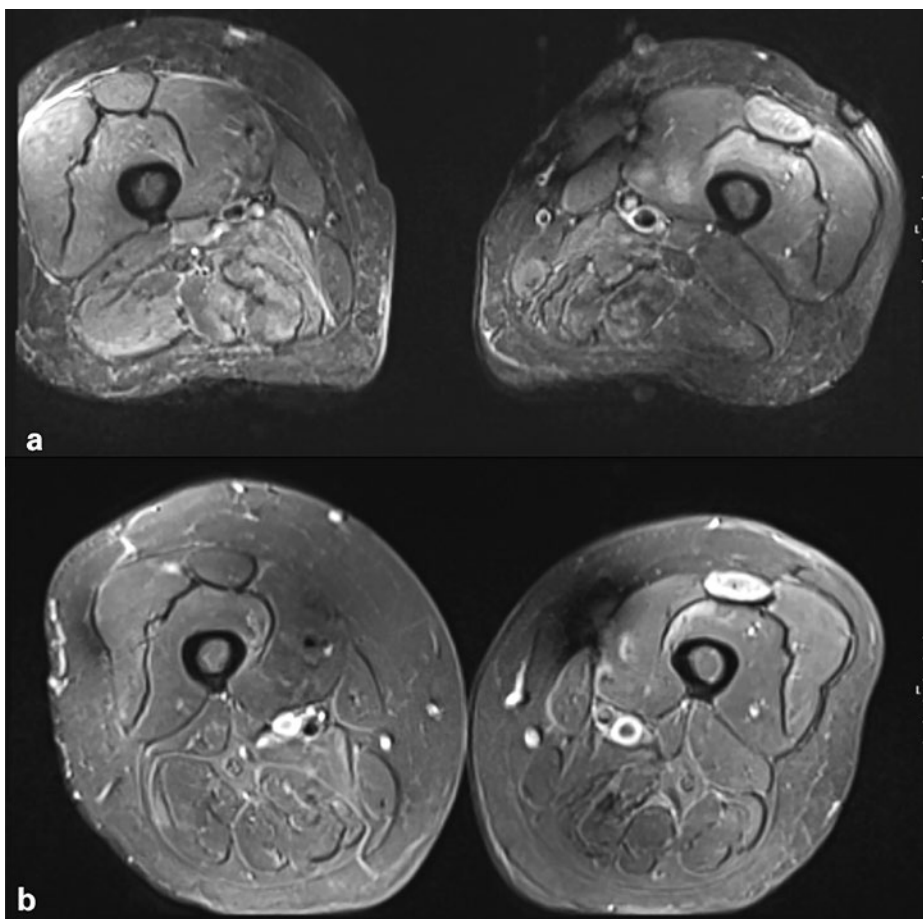


Abbildung 3a und b: T2-Sequenzen mit Fettsuppression vor und nach Beginn der immunsuppressiven Behandlung der Anti-HMGCR-Antikörper positiven immunmedierten nekrotisierenden Myopathie.

a) Situation vor Therapiebeginn. Es zeigt sich eine Signalhyperintensität der ventralen und dorsalen proximalen Oberschenkelmuskulatur mit relativer Aussparung der Adduktorengruppe aus Ausdruck eines ausgeprägten Ödems im Rahmen der Entzündung und Muskelfasernekrosen.

b) Befund unter immunsuppressiver Therapie. Es zeigt sich ein deutlich regredienter Befund, jedoch weiterhin mit Signalanhebungen in einzelnen Muskeln (insbesondere im M. rectus femoris rechts). Aufgrund der deutlicheren Darstellung der Veränderungen stammen diese Bilder von einem anderen Patienten. Dieser hat der Veröffentlichung seiner Bilder ebenfalls zugestimmt.

Therapie Anti-HMGCR IMNM

Nach Diagnosestellung wurde eine hochdosierte Steroid-Therapie (100 mg Prednisolon pro Tag) begonnen, begleitet von Physiotherapie zum Kraftaufbau. Bei fehlender Wirkung erfolgte nach zwei Wochen ein Steroid-Tapering (siehe Abb. 4). Sechs Wochen nach Beginn der Steroid-Therapie wurde zusätzlich eine immunsuppressive Therapie mit 75 mg Azathioprin pro Tag gestartet, die aufgrund einer möglicherweise medikamentös induzierten Cholezystitis wieder gestoppt wurde. Zu diesem Zeitpunkt hatten sich die subjektiven Beschwerden und die muskuläre Funktion des Patienten leicht verbessert. Zudem war die CK im dreimonatigen Verlauf von 7841 U/l auf 1662 U/l gesunken.

Bei langsam regredienten Symptomen und kontinuierlicher Kraftzunahme unter der Steroid-Monotherapie wurde die Dosis über Monate vorsichtig reduziert. Unter 15 mg Prednisolon täglich war der Patient beschwerdefrei.

Case report

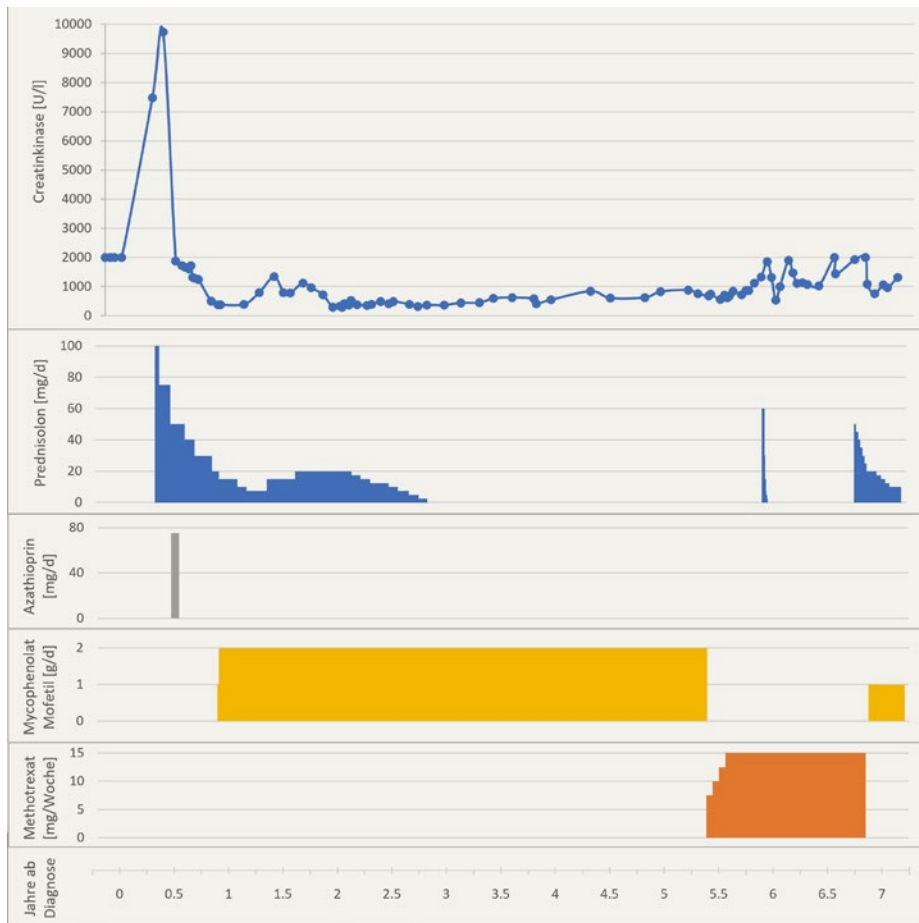


Abbildung 4: Übersicht über den zeitlichen Verlauf der Kreatinkinase-Werte im Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie (Prednisolon und Immunsuppressiva).

Nach weiterer Steroidreduktion traten ein erneuter CK-Anstieg und stark progrediente Muskelschmerzen auf. Bei fehlendem Ansprechen auf eine gesteigerte Steroid-Dosis wurde Mycophenolat-Mofetil (2 g/Tag) als zusätzliches Immunsuppressivum eingeführt. Bei guter Krankheitskontrolle konnte im weiteren Verlauf die Steroid-Therapie in monatlichen 2,5 mg-Schritten ausgeschlichen werden. Der weitere Krankheitsverlauf war unter regelmäßigen Kontrollen erfreulich, mit normaler Kraft und nur selten vorkommenden Muskelschmerzen. Die CK normalisierte sich im gesamten Zeitraum nie vollständig, blieb jedoch immer unter 1000 U/l.

Kommentar

Zur Therapie der Anti-HMGCR IMNM existieren bisher keine randomisierten, klinischen Studien [13, 25]. Die Therapieempfehlungen basieren daher hauptsächlich auf Expertenmeinungen, Fallberichten und retrospektiven Beobachtungsstudien.

Im Gegensatz zu SAMS ist die Anti-HMGCR IMNM auch nach Statin-Absetzen

nicht selbstlimitierend und benötigt aufgrund der progredienten autoimmunen Schädigung eine immunsuppressive Therapie [14]. Nebst dem sofortigen Absetzen des Statins besteht die initiale Behandlung gemäss Expertenmeinung aus einer oralen Steroid-Therapie um 1 mg/kg Körpergewicht/Tag Prednison-Äquivalent. Meist ist eine zusätzliche immunsuppressive Therapie erforderlich. Hierfür wird häufig Methotrexat verwendet [13]. Bei Unverträglichkeit werden oft Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil eingesetzt, wobei in unserem Fall die Argumentation für die Wahl von Azathioprin leider nicht dokumentiert ist. Bisher gibt es keine Evidenz, die einen der erwähnten Wirkstoffe für eine erfolgreiche Langzeittherapie favorisiert [22]. Sowohl Auswahl als auch Dosierung der Wirkstoffe hängen daher massgeblich von der Krankheitsausprägung, dem Nebenwirkungsprofil sowie den Komorbiditäten ab [16]. Bei refraktärer Erkrankung wird die Kombination von Rituximab oder intravenösem Immunglobulin (IVIg) mit Methotrexat empfohlen [13, 15]. Bei sehr schweren,

therapierefraktären Schüben kann eine Plasmapherese erforderlich sein.

Mit der Reduktion der immunsuppressiven Medikation sollte gemäss Expertenmeinung begonnen werden, wenn Patientinnen und Patienten ihre normale Kraft wiedererlangt haben [23]. Die Dosisreduktion sollte jedoch nicht zum Wiederauftreten von Symptomen führen. Das vollständige Absetzen der Medikation ist meist nicht möglich [26]. Die Muskelprognose bei einer IMNM ist schlechter als bei anderen entzündlichen Myositiden [15]. Trotz intensiver medikamentöser Therapie wurden wiederholt über therapierefraktäre oder progrediente Krankheitsverläufe mit weiterhin erkennlicher Entzündungsaktivität im MRT berichtet. Eine persistierende Erhöhung der CK trotz subjektivem Therapieansprechen ist häufig [23].

Intensivierte Therapie der Hyperlipidämie

Dreieinhalb Jahre nach Diagnosestellung erlitt der Patient aufgrund einer arterio-arteriellen Embolie einen ischämischen Schlaganfall im linken Media-Stromgebiet. Laborchemisch zeigte sich zum Zeitpunkt des Schlaganfalls – wie auch während der gesamten restlichen Behandlungsdauer – eine deutliche Hyperlipidämie (siehe Abb. 1). Da Mycophenolat-Mofetil als unerwünschte Wirkung häufig eine Hypercholesterinämie verursacht [27], wurde die Immunsuppression im Verlauf auf Methotrexat (initial 7,5 mg, im Verlauf Steigerung bis auf 15 mg/Tag) umgestellt, dessen Effekt auf das Lipidprofil weniger ausgeprägt ist [28]. Zudem begann der Patient eine lipidsenkende Therapie mit Ezetimib, worunter das LDL-C von 4,5 mmol/l auf 3,8 mmol/l sank.

Kommentar

In der vaskulären Sekundärprävention ist eine medikamentöse lipidsenkende Therapie indiziert [1a, 1b]. Die Statin-Therapie steht dazu an erster Stelle und ist oft auch bei vorgängiger Statintoleranz möglich. Bei Patientinnen und Patienten mit Anti-HMGCR IMNM sollten Statine jedoch nicht wieder eingesetzt werden, da diese zu erneuten Krankheitsschüben führen können [29]. Alternativen stellen Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren dar. Aktuell existieren allerdings nur sehr wenige Studien, ob und

inwiefern diese die Anti-HMGCR IMNM beeinflussen und daher in dieser Situation eingesetzt werden können. Eine kleine retrospektive Studie kam zum Schluss, dass PCSK9-Inhibitoren bei Anti-HMGCR IMNM sicher und wirksam sind [30].

In der Schweiz sind die Indikationen für eine PCSK9-Inhibitor-Therapie gemäss Spezialitätenliste des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) limitiert. Im vorliegenden Fall würde der Patient aufgrund der Kombination von vorliegender Statinunverträglichkeit, Status nach Schlaganfall und einem LDL-C-Spiegel $>2,6$ mmol/l für die Behandlung qualifizieren. Ein individuelles Abwägen zwischen dem potenziellen Einfluss dieser Medikamente auf die Krankheitsaktivität und der kardiovaskulären Risikoreduktion durch eine lipidsenkende Therapie ist jedoch nötig. Im vorliegenden Fall war in Absprache mit dem Patienten ursprünglich auf eine medikamentöse Therapie der Hyperlipidämie verzichtet worden. Nach dem Schlaganfall wurde eine aggressivere Therapie der Hy-

perlipidämie trotz möglicher Krankheitsaktivierung erforderlich. Durch die Einführung von Ezetimib und dem Wechsel der immunsuppressiven Medikation erhoffte man sich eine Verbesserung des Lipidprofils bei weiterhin bestehender Unterdrückung der Anti-HMGCR-IMNM-Aktivität.

Zur Überbrückung bei Therapieumstellungen der Immunsuppressiva ist eine Steroidbehandlung – nach neueren Erkenntnissen eventuell auch IVIG – möglich, um die Erhaltung der Immunsuppression sicherzustellen. Da dies jedoch das Lipidprofil ungünstig beeinflussen kann, entschieden wir uns gegen eine Steroidgabe und für eine engmaschige Kontrolle, um Veränderungen wie Kraftverluste, CK-Erhöhungen oder vermehrte Schmerzen früh zu erkennen.

Vermehrte Krankheitsaktivität

Fünf Jahre nach der Diagnosestellung berichtete der Patient über erstmaliges Wiederauftreten von Oberschenkelschmerzen und Wadenkrämpfen, die durch eine Methotrexat-Dosiserhöhung sowie eine 14-tägige Steroid-Therapie vorübergehend kontrolliert werden konnten. Die CK blieb jedoch >1000 U/l erhöht und bereits wenige Monate später trat ein weiterer CK-Anstieg mit vermehrten Schmerzen auf. Eine Muskel-MRT zeigte im Vergleich zur Voruntersuchung akzentuierte Krankheitsaktivitätszeichen in Ober- sowie Unterschenkelmuskeln beidseits. Trotz Intensivierung der Immunsuppression persistierten die Beschwerden, sodass ein Wechsel von Methotrexat zurück auf Mycophenolat-Mofetil erfolgte. Die Dosierung wurde auf 1 g/Tag anstelle von 2 g/Tag im Vergleich zur letzten Therapie festgelegt, um eine möglichst geringe Beeinträchtigung der Lipide bei ausreichender Immunsuppression zu erzielen. Darunter zeigt sich ein erfreulicher Krankheitsverlauf mit unlimitierter Gehstrecke sowie regredienten Muskelschmerzen und -krämpfen, weswegen wieder mit dem Ausschleichen der Steroide begonnen wurde.

Nebenwirkungen zu finden [31]. So zeigte sich bei unserem Patienten, dass Methotrexat die Anti-HMGCR IMNM nicht ausreichend kontrollierte und daher trotz begünstigender Wirkung auf das Lipidprofil für den Patienten nicht tolerierbar war. Nach interdisziplinärer Beurteilung (Lipidspezialistinnen und Neurologen) sowie partizipativer Entscheidungsfindung mit dem Patienten erfolgte der Wechsel zurück auf Mycophenolat-Mofetil, da der Patient unter dieser Therapie stabil gewesen war und auf eine langfristige Gabe von Steroiden möglichst verzichtet werden soll.

Korrespondenz

PD Dr. med. Manuel Blum
Lipidsprechstunde, Medizinische Poliklinik (MedPol)
Klinik für Allgemeine Innere Medizin
Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 20
CH-3010 Bern
manuel.blum[at]insel.ch

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Take-home message

- Bei persistierenden Muskelsymptomen trotz Absetzen einer Statintherapie sollte an eine Anti-HMGCR-Antikörper-positive immunmedierte nekrotisierende Myopathie (Anti-HMGCR IMNM) gedacht werden und die Patientinnen und Patienten zur weiteren Abklärung in eine Lipidsprechstunde überwiesen werden.
- Die Diagnosestellung der Anti-HMGCR IMNM beruht auf einer proximalen Parese, einer CK-Erhöhung im Serum sowie positiven Anti-HMGCR-Antikörpern. Zum Ausschluss von Differentialdiagnosen können ein EMG, eine MRT sowie eine Muskelbiopsie dienen.
- Die initiale Therapie der Anti-HMGCR IMNM besteht meist aus einer systemischen Steroid-Therapie in Kombination mit einem Immunsuppressivum. Die langfristige Therapie und Wahl der immunsuppressiven Therapie erfordert oft mehrmalige Therapieumstellungen, um eine optimale Balance zwischen dem Nebenwirkungsprofil, der Kontrolle der Hyperlipidämie und der Unterdrückung der Krankheitsaktivität zu ermöglichen.
- Statine sind bei einer Anti-HMGCR IMNM kontraindiziert. Als Alternative können gegebenenfalls Ezetimib oder PCSK-9-Inhibitoren in Betracht gezogen werden.

Kommentar

Die Immunsuppression bei Anti-HMGCR-IMNM-Patienten ist häufig schwierig und erfordert teilweise mehrmalige Therapieumstellungen und/oder eine Kombination mehrerer Medikamente, um eine optimale Balance zwischen Krankheitsaktivität und



Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/phc-d.2023.1282973107>