

Myopati hos en patient i behandling med simvastatin og fluconazol

Jens Kristian Pedersen¹, Magnus Christian Lydolph², Finn Somnier² & Peter Junker¹

KASUISTIK

1) Reumatologisk Afdeling C, Odense Universitetshospital
2) Afdeling for Klinisk Biokemi, Statens Serum Institut

Ugeskr Læger
2016;178:V04160257

Statiner nedsætter dannelsen af lavdensitetskolesterol ved at hæmme enzymet 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A-reduktase (HMGCR), og i Danmark er forbrugt på mere end 600.000 definerede døgndoser [1]. Rabdomyolyse er en sjælden, men alvorlig statinbivirkning [1], som kan være af såvel toksisk som autoimmun genese [2]. I denne sygehistorie gør vi opmærksom på en vigtig interaktion mellem simvastatin og fluconazol, samt at anti-HMGCR-antistofmåling er et nyt diagnostisk redskab, der kan bruges til sondring mellem toksisk og autoimmun statinrelateret myopati.

SYGEHISTORIE

En 69-årig kvinde blev indlagt med myalgier og kraftnedsættelse i den tværstribede muskulatur. Tilstanden var opstået i løbet af et par uger. Hun havde forud været selvhjulpent trods iskæmisk hjertesygdom, type 2-diabetes mellitus, essentiel arteriel hypertension, tidligere cerebralt infarkt og let nyreinsufficiens med P-kreatinin på ca. 100 mikromol/l (referenceværdi: 45-90 mikromol/l). I flere år havde hun været i veltålt behandling med simvastatintabletter 40 mg/dag. Fem dage før indlæggelsen afsluttede hun tre ugers behandling med fluconazoltabletter 50 mg/dag for en svampeinfektion i huden. Ved indlæggelsen var hun i god almentilstand, men havde nedsat muskelkraft og udholdenhed, især i skuldre, hofter, ankler og tæer. Efter fire dage kunne hun ikke længere klare stillingskift uden hjælp og måtte bruge rollator ved gang.

Paraklinisk fandt man flg. værdier: C-reaktivt protein 15 mg/l (referenceværdi: < 6 mg/l), P-alaninaminotransferase 1.000 E/l (referenceværdi: 10-45 E/l), P-laktatdehydrogenase 1.277 E/l (referenceværdi: 105-205 E/l) og P-kreatinin 150 mikromol/l. Primært havde man mistanke om toksisk hepatitis udløst af fluconazolbehandlingen. Supplerende udredning viste normale perifere hæmatologiske forhold samt normal elektrolytværdi og thyroideafunktion. Der var ingen antistoffer mod hepatitis A, B og C, cytomegalovirus eller Epstein-Barr-virus. En røntgenundersøgelse af thorax gav upåfaldende resultat. Svar på yderligere prøver viste P-kreatinkinase (CK)-niveau > 15.000 E/l (referenceværdi: 40-280 E/l) og P-myoglobinniveau > 3.000 mikrog/l (referenceværdi: < 61 mikrog/l), hvorefter simvastatin blev seponeret, og patienten blev overflyttet til en højt specialiseret reumatologisk afdeling. Elektromyografi af venstre m. deltoideus og rectus femoris viste forandringer, der var forenelige med myositis. Der blev ikke påvist antinukleære antistoffer (Hep2-celler), antistoffer mod ekstraherbare nukleære antigener, myositisassocierede eller -specifikke antistoffer eller anti-HMGCR antistof (< 20 E/ml, immunoglobulin G-klasse, ELISA, Statens Serum Institut).

Der blev iværksat forceret diurese og givet prednisolontabletter 25 mg/dag med henblik på at begrænse omfanget af sekundære myocytskader som følge af inflammation omkring det nekrotiserende muskelfvæv. Herefter bedredes muskelfunktionen betydeligt og efter to uger var CK-niveauet nærnormalt. Prednisolonbehandlingen blev nedtrappet og seponeret efter fire uger, og efter 21 uger havde patienten genvundet sit normale funktionsniveau.

DISKUSSION

Rabdomyolyse relateret til statinbehandling er en sjælden, men potentielt livstruende tilstand, der forekommer hos < 1/10.000 behandlingsår. Risikoen øges bl.a. med stigende alder og dosis, ved hypothyroidisme, alkoholisme samt nedsat lever- og nyrefunktion [1], og tilstanden bør behandles indgående, herunder med væskeindgift [3]. Simvastatin omsættes i leveren via CYP3A4, og samtidig behandling med farmaka, som hæmmer enzymet, f.eks. svampemidler, makrolider og calciumantagonister, vil kunne øge statinkoncentratio-



nen i blodet og dermed risikoen for myotoksicitet. Det tidsmæssige sammenfald mellem behandling med fluconazol og subakut, svær muskelskade hos patienten i sygehistorien tyder på en kausal sammenhæng. Dette underbygges af bedringen efter seponering af fluconazol og simvastatin suppleret med kortvarig prednisolonbehandling [4]. Dertil kommer, at tilsvarende høje CK-værdier ikke ses ved hverken idiopatiske inflammatoriske myopati eller muskeldystrofier [5]. Inden for de seneste år er der identificeret en særlig variant af statinrelateret myopati, nemlig autoimmun nekrotiserende myopati, der kendetegnes ved forekomst af autoantistoffer rettet mod HMGCR, et langstrakt forløb trods seponering af statin og en begrænset effekt af empirisk, immunsuppressiv behandling [2]. Fravær af anti-HMGCR-antistof og fortsat fremgang efter seponering af prednisolon taler imod, at der har været tale om denne subtype.

Sygehistorien understreger, at muskelorganet er en vigtig kilde til »forhøjede levertal«, at simvastatin bør pauseres under behandling med andre farmaka, der hæmmer CYP3A4, at førligheden kan genvindes trods svær rhabdomyolyse, og at fravær af anti-HMGCR-autoantistof tyder på en god senprognose.

SUMMARY

Jens Kristian Pedersen, Magnus Christian Lydolph, Finn Somnier & Peter Junker:

Myopathy in a patient during simvastatin and fluconazole treatment

Ugeskr Læger 2016;178:V04160257

A 69-year-old female was admitted due to progressive loss of muscle strength following addition of fluconazole to long-term simvastatin treatment. Rhabdomyolysis was suspected and both drugs were discontinued. Forced diuresis was initiated together with a short course of prednisolone. After 21 weeks the patient had regained normal muscle strength and endurance. The favourable course and the absence of antibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase suggest that the condition was due to interaction between the two drugs, which are both metabolized via the CYP3A4 pathway.

KORRESPONDANCE: Jens Kristian Pedersen. E-mail: jenskj@dadlnet.dk

ANTAGET: 27. juli 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. september 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Andreas Oetzel Pedersen takkes for at stille foto til rådighed.

LITTERATUR

1. Graversen CB, Larsen ML, Schmidt EB. Statintolerans. Ugeskr Læger 2015;177:V03150271.
2. Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. New Eng J Med 2016;374:664-9.
3. Cordtz J. Rhabdomyolyse. Ugeskr Læger 2014;176:V11130695.
4. Antoon JW, Chakraborti C. Corticosteroids in the treatment of alcohol-induced rhabdomyolysis. Mayo Clin Proc 2011;86:1005-7.
5. Jackson CE. A clinical approach to muscle diseases. Semin Neurol 2008;28:228-40.