

Mikko Mali, Laura Pirilä, Manu Jokela, Tero Pääkkö ja Markku Mali

Statiinin käyttäjien autoimmuunimyopatian diagnoosi on yleistynyt – 13 potilaan sarja viiden vuoden ajalta

Statiinien eli HMGCR-entsyymien estäjien hyöty sydän- ja verisuonitautien hoidossa ylittää moninkertaisesti niihin liitetyt lihashaitat. Hyvin harvinaisissa tapauksissa statiinien käyttöön voi liittyä immuunivälitteinen autoimmuunimyopatia. Siinä todetaan autovasta-aineita HMGCR-entsyymiä kohtaan. Tämä lihassairaus on usein vakava eikä parane pelkällä statiinilääkityksen lopetuksella vaan vaatii immunosuppressiivisen hoidon. Sairaus on aiemmin ollut hyvin harvinainen ”postimerkkitapaus”, mutta viiden viime vuoden aikana sen diagnoosi on noussut Tyksin reumatologisessa yksikössä merkittäväksi tulehduksellisten lihassairauksien alaryhmäksi. Kliinikoiden on tärkeää tuntea tämä harvinainen tulehduksellinen lihassairaus, joka mahdollisesti liittyy yhden tavallisimmista lääkkeistä käyttöön.

Statiinit ovat tärkein lääkeaineryhmä hyperlipidemian ja ateroskleroottisten sairauksien hoidossa. Harvinaisissa tapauksissa statiinien käyttäjä voi sairastua nekrotisoivaan autoimmuunimyosiittiin (IMNM), jonka vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi on arvioitu 2,0–2,4 tapausta 100 000 statiinin käyttäjää kohden (1). Näillä potilailla todetaan vasta-aineita, jotka tunnistavat statiinien farmakologisen kohteen, 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi-A-reduktaasin (HMGCR). Toisin kuin statiinilääkityksen aloitukseen liittyvä toksinen statiinimyopatia (yksi tapaus 10 000 statiinin käyttäjää kohden vuosittain), IMNM ei parane statiinilääkityksen lopettamisella (2).

Statiineihin liittyvä HMGCR-vasta-ainepositiivinen IMNM (anti-HMGCR-IMNM) on useimmiten etenevä, subakuutti myopatia, joka vaatii immunosuppressiivisen hoidon. Taudista tunnetaan myös kroonisempi muoto, jossa oireet voivat muistuttaa hartia-lantiodystrofia (LGDM) -lihassairautta (3–6).

Omat potilaat

Keräsimme tiedot viiden vuoden ajalta (kesäkuusta 2020 toukokuuhun 2025) Tyksin reumatologian yksi-

kössä hoidetuista potilaista, joilla oli statiinin käyttöön liittyvä anti-HMGCR-IMNM-sairaus (Varhan tutkimuslupa T1148/2025). Yhteensä heitä oli 13 (neljä miestä ja yhdeksän naista). Diagnoosi-ikä oli keskimäärin vajaat 75 vuotta, ja miehet olivat naisia nuorempia (**TAULUKKO**). Diagnoosihetkellä 11 potilasta käytti atorvastatiinia (20–80 mg) ja kaksi rosuvastatiinia (5–20 mg). Statiinihoitojen keston mediaani ennen oireiden ilmaantumista oli neljä vuotta ja lihasoireiden alun mediaani ennen diagnoosia oli kuusi kuukautta.

Elektroneuromyografiassa (ENMG) 12 potilaalla todettiin proksimaalis-painotteisia myopaattisia muutoksia. Lihaskudoksenäytteissä (n = 12) havaittiin IMNM:ään sopivia muutoksia, hajanaisia nekrootisia lihassyytöjä ja vain vähän tulehdussolukkoa (7). Lihasten magneettikuvauksessa (n = 12) tyypillinen löydös oli erityisesti reisien ja lantion alueen lihasten turvotus. Yhdellä potilaalla löydös oli LGDM-tyyppinen hartia-alueen ja paraspinaalisten lihasten rasvoittuminen.

Plasman kreatiini-niinaasin (CK) mediaanipitoisuus diagnoosihetkellä oli 5 658 U/l ja seerumin HMGCR-vasta-ainepitoisuuden mediaani oli 170 U/ml (**TAULUKKO**). Diagnoosihetkeksi määriteltiin positiivisen HMGCR-vasta-ainenäytteen (yli 20 U/ml) ottopäivä. Muita myosiittispesifisiä tai myosiittivasta-ainetutkimuksen (S-MyosAb) osatutkimusten vasta-aineita ei todettu kenelläkään. Kahdella potilaalla todettiin raja-arvoinen epäspesifinen tumavasta-ainetitteri 320 (viitearvo alle 320). Plasman CK-pitoisuuden normalisoitumisen (miesten viitearvo alle 280 U/l, naisten alle 210 U/l) mediaani oli

TAULUKKO. Potilaiden keskeiset demografiset, kliiniset ja hoitoon liittyvät tiedot.

Muuttujat	n (%), keskiarvo tai mediaani (vaihteluväli)
Sukupuoli, mies/nainen	4/9
Diagnoosi-ikä (v), keskiarvo	74,7 (62–85)
Miehet	66,3 (62–74)
Naiset	78,4 (69–85)
Statiinin käyttö, n (%)	13 (100)
Atorvastatiinin käyttö	11 (85)
Rosuvastatiinin käyttö	2 (15)
Statiinin käyttöaika (v), mediaani	4 (1,17–18)
Plasman CK-pitoisuus (U/l), diagnosoitukellä, mediaani	5 658 (1 052–15 422)
Aika CK-arvojen normalisoitumiseen hoidon aloittamisesta (vrk), mediaani	185 (44–540)
Seerumin HMGR-vasta-ainepitoisuus (U/ml) diagnosoitukellä, mediaani, viiden potilaan pitoisuus oli yli viitearvojen ylärajan 200 U/ml	170 (41:stä yli 200:aan)
Lihasoireiden alku ennen diagnoosia (kk), mediaani	6 (3–14)
Lääkehoito, n (%)	
Ei lääkehoitoa	1 (7,7)
Prednisoloni	12 (92,3)
Metotreksaatti	9 (69,2)
Atsatiopriini	1 (7,7)
Rituksimabi	5 (38,5)
Kuolema, n (%)	2 (15) ¹

¹Toisen potilaan kuoliin sydäntapahtuma ja toinen kuoli anti-HMGR-IMNM:n seurauksena.

CK = kreatiniinikinaasi; HMGR = 3-hydroksi-3-metyyli-glutaryyli-koentsyymi-A-reduktaasi; IMNM = nekrotisoiva autoimmuunimyoosiitti

185 vuorokautta diagnosoista (n = 12).

Prednisolonihoito (alkuannos 10–80 mg) aloitettiin yhtä lukuun ottamatta kaikille. Yksi potilas sai aluksi myös metyyli-prednisolonia 500 mg laskimoon kolmen päivän hoitona. Glukokortikoidin rinnalle aloitettiin tavallisimmin metotreksaatti (n = 9). Rituksimabiä käytettiin viiden potilaan hoidossa vaikeamman taudinkuvan vuoksi.

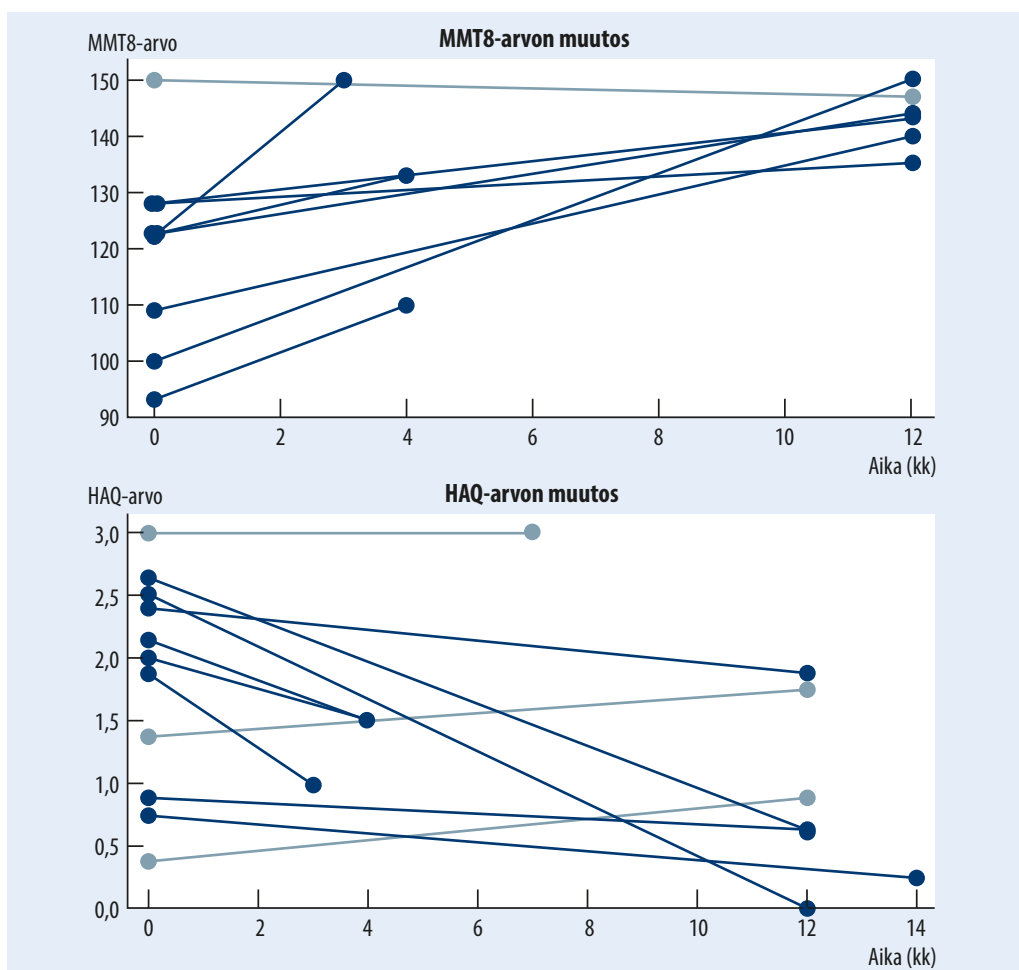
Lopetetun statiinin tilalle hyperkolesterolemian hoidoksi aloitettiin akuutin vaiheen jälkeen kaikille etsetimibi ja lääkekorvauskriteerien sallien PCSK9:n estäjä evolokumabi.

Myosiittien seurannassa käytetyt MMT8 (manual muscle testing) -lihasvoimatestin alku- ja seuranta-arvot olivat saatavilla yhdeksältä potilaalta, ja HAQ-toimintakykymittarin (health assessment questionnaire) seuranta löytyi 11 potilaalta (8). Hoidon myötä lähes kaikkien lihasvoimat ja toimintakyky paranivat (**KUVA**).

Kaksi iäkkäintä potilasta edustivat sairauden ääripäitä. Toisen sairaus todettiin varhaisessa vaiheessa (HMGR-vasta-ainepitoisuus 41 U/ml, CK-pitoisuus 3 992 U/l, magneettikuvauksessa lievät muutokset).

Hän toipui nopeasti ja oli ainoa potilaistamme, jonka CK-pitoisuus normalisoitui statiinin lopetuksen myötä ilman immunosuppressiivista lääkitystä. Toisella iäkkäimmistä potilaistamme oli tulovaiheessa ihottumaa, suuri CK-pitoisuus 10 071 U/l ja seerumin HMGR-vasta-ainepitoisuus yli 200 U/ml. Hänelle aloitettiin hoidoksi prednisoloni 60 mg päivässä, ja CK-pitoisuus pieneni noin arvoon 2 500 U/l. Tälle potilaalle oli ensin annettu rituksimabihoito 1 000 mg laskimoon, mutta seuraavaksi suunniteltua suuriannoksista immunoglobuliinihoitoa (IVIG-hoito) ei ehditty antaa, sillä potilaalle kehittyi jatkohoitopaikassa nopeasti edennyt nielemis- ja hengitysvaikeus. Hän menehtyi alle neljän viikon kuluttua diagnosoista.

Kenelläkään muulla potilassarjassamme ei raportoitu nielemisvaikeutta, ihottumaa tai muita ekstramyoopaattisia oireita, kuten Raynaud'n oiretta, artriitteja tai keuhkoparenkyymin affisioita. Myöskään aktiivista syöpäsairautta ei potilassarjassa havaittu kenelläkään seuranta-aikana. Yksi potilas menehtyi seuranta-aikana sepelvaltimotautikohtaukseen toivuttuaan jo hyvin IMNM-sairaudesta.



KUVA. MMT8 (manual muscle testing) -lähtö- ja -seuranta-arvot löytyivät yhdeksältä potilaalta ja HAQ-toimintakykymittarin (health assessment questionnaire) tulokset yhdeltätoista potilaalta. Muiden kuin seurannan aikana aivoinfarktin sairastaneen lihasvoimat paranivat. Hänen toimintakykynsä myös heikkeni. Toimintakyky ei parantunut (HAQ-arvo ei pienentynyt) myöskään potilaalla, jonka taudinkuva oli hartia-lantiodystrofia (LGDM) -tyyppinen (sairastuneet lihakset olivat jo diagnoosivaiheessa pitkälle rasvoittuneet). Yhden potilaan toimintakyky oli aiemman hemipareesin vuoksi pysyvästi heikentynyt (HAQ-arvo 3,0).

Pohdinta

HMGCR-vasta-ainepositiivisen IMNM:n vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi on raportoitu 0,9–2,9 tapausta miljoonaa ihmistä kohden (1,5,6,9). Statiinit voivat liittyä sairauden puhkeamiseen immunologisella mekanismilla tai olemalla yksi sairauden riskiä lisäävä tekijä (9). Sairautta esiintyy myös ilman statiinialtistusta sekä lapsilla, ja on jopa esitetty, että statiinilääkitys olisi vain apatogeeninen sivustakatoja (10). Sairaus ilman statiinialtistusta on yleisempi nuoremmilla potilailla ja aasialaisilla. Sii-

nä ekstramyopaattiset oireet ovat yleisempiä, ja sairaus on usein vaikeampi ja hoitoresistentimpi (5,6,9). Tuoreessa kohortissa vain 7,5 %:lla potilaista (8/109) ei ollut statiinia käytössään (1). Myosiittipoliklinikassamme suhde oli sama (yksi tapaus/viisi vuotta).

Viiden vuoden aikana (kesäkuusta 2020 toukokuuhun 2025) diagnosoimme 13 statiiniin liittyvää anti-HMGCR-IMNM-tapausta 490 000 asukkaan hyvinvointialueella, eli ilmaantuvuudeksi saadaan 5,3 tapausta miljoonaa kohden vuodessa. Arvioituna vuoden 2023 Suomen statiinien kulutuksen mukaan anti-HMGCR-

IMNM:n ilmaantuvuus olisi noin 2,75/100 000 statiininkäyttäjää/vuosi (11). Tämä on enemmän kuin aiemmin on kuvattu. Kyse voi olla osittain pienten lukujen sattumastakin, sillä vuosittainen vaihtelu voi olla suurta (1).

Suomalaistutkimuksessa, jossa perehdyttiin vuosina 2015–2020 tehtyihin myosiittivasta-ainetutkimuksiin, positiivisia seerumin HMGCR-vasta-ainelöydöksiä oli miljoonaa kohden vuodessa vain 0,67 (12). Vasta-aine löydettiin vasta 2010-luvun alussa tutkittaessa potilaita, joiden CK-arvot ja lihasheikkoudet eivät helpottaneet statinilääkityksen lopetuksen jälkeen (5). Diagnoosin yleistymisen yksi mahdollinen osasy on, että sairaus on aiemmin Suomessa alidiagnosoitu tai hoidettu muuna myopatiaana. Ilmaantuvuuden lisääntymiseen voi vaikuttaa myös hyperlipidemian hoitotavoitteiden kiristyminen. Statiinien kulutus on kasvanut lähes 90 %:lla vuosien 2016 ja 2023 välillä (11).

Anti-HMGCR-IMNM todetaan useimmiten yli 50-vuotiailla, ja sairastuminen sijoittuu keskimäärin 60–70 ikävuoden väliin (3,5,6). Potilassarjassamme miehet sairastuivat keskimäärin nuorempina (66-vuotiaina) kuin naiset (78-vuotiaina). HLA-DRB1*11:01-kudostyyppin ja mahdollisesti muiden geneettisten tekijöiden on todettu lisäävän sairastumisriskiä (9,13).

Anti-HMGCR-IMNM:n hoidosta ei ole kliinisiä vertailevia tutkimuksia, ja hoitosuosituksen perustuvat potilassarjoihin ja asiantuntijoiden mielipiteisiin (9,14,15). Euroopan neuromuskulaarikeskuksen (ENMC) suosituksessa hoito aloitetaan glukokortikoideilla ja solunsalpaajilla (metotreksaatti, atsatiopriini tai mykofenolaatti), ja tarpeen mukaan lisätään suuriannoksinen IVIG-hoito (2 g/kg laskimoon kahdelle päivälle jaettuna kuukauden välein). Mikäli vaste jää puolen vuoden kuluessa huonoksi, hoidetaan potilasta seuraavaksi rituksimabilla (9,14,16,17).

Britannian reumatologiyhdistyksen myosiittien hoitosuosituksessa rituksimabia suositetaan autovasta-ainepositiivisten tulehdussellisten lihassairauksien hoitoon annoksella 500–1 000 mg kahdesti kahden viikon välillä, minkä jälkeen annetaan kertainfuusio noin kuuden kuukauden välein tarvittaessa kahteen vuoteen asti (18). Bristolin kohortissa rituk-

simabihoidon oli saanut 41 % anti-HMGCR-IMNM-potilaista (1). Rituksimabihoidon positiivisesta vaikutuksesta on julkaistu useampia potilastapauksia (19).

Sarjamme potilaista valtaosan hoidossa saavutettiin vaste glukokortikoidi-, solunsalpaaja- tai rituksimabilääkityksellä tai niiden yhdistelmillä. Lähes kaikkien potilaiden toimintakyky parani ja laboratoriotutkimuksissa todettiin plasman CK-pitoisuuksien normalisoituneen runsaassa puolessa vuodessa. Jos nämä hoidot eivät olisi riittäneet tai sopineet, seuraavaksi olisi käytetty IVIG-hoitoa. Rituksimabi huomattavasti edullisempänä lääkkeenä olisi mahdollisesti kustannustehokas vaihtoehto IVIG-hoidolle, mutta aiheesta kaivataan lisätutkimusta. Vaikeimmin sairastunut potilaamme menehtyi alle neljän viikon kuluttua diagnoosista. Vitaalitoimintoja uhkaavissa tai nopeasti etenevissä tapauksissa ensilinjan IVIG-hoito on perusteltua ja suositeltavaa.

Lopuksi

Epäilyn statiinin käyttöön liittyvästä HMGCR-vasta-ainepositiivisesta IMNM:stä tulee herätä, kun pidempään statinia käyttäneellä potilaalla on etenevä lihasheikkous ja suurentunut plasman CK-pitoisuus. Potilassarjassamme tavallisin ensioire oli kävelyn vaikeutuminen. Lihasten magneettikuvaus ja ENMG sekä muiden myosiittivasta-aineiden tutkiminen auttavat erotusdiagnosoinnissa ja vaikeusasteen arvioimisessa. Seerumin HMGCR-vasta-ainemääritys on spesifinen tutkimus: positiivinen löydös käytännössä varmistaa diagnoosin, eikä lihaskudosnäytettä välttämättä tarvita (9,12,14).

Taudinkuva on moninainen, lievistä aina fataaliin. Hoito ja sen intensiivisyys joudutaan räätälöimään yksilöllisesti niin, että potilaan muut sairaudet ja hoitoon liittyvät riskit (esimerkiksi osteoporoosi, infektioriskit, rokotussuoja, *Pneumocystis*-profylaksi) huomioidaan (9,14,16). Jopa puolella potilaista lihasvoimat voivat jäädä heikentyneiksi verrattuna tilanteeseen ennen sairastumista (1). Varhainen diagnoosi ja immunosuppressiivisen hoidon aloitus, kuntoutusta ja fysioterapiaa unohtamatta, voivat estää pysyvän lihasvaurion kehittymistä ja parantaa ennustetta. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Khoo T, Tan E, Limaye V, ym. The incidence of anti-HMGCR immune-mediated necrotizing myopathy: an Australian and UK retrospective multi-site cohort study. *Rheumatology* 2025;64:4995–5003.
2. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. CTTC (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration). *Lancet* 2022;400:832–45.
3. Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR myopathy. *J Neuromuscul Dis* 2013;5:11–20.
4. Helin H, Huovinen S, Uusitalo T. Autoimmuunimyopatia on harvinainen statinihoitoon liittyvä lihassairaus. *Duodecim* 2024;140:1143–7.
5. Tiniakou E. Statin-associated autoimmune myopathy: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:483–92.
6. Kurashige T. Anti-HMGCR myopathy: clinical and histopathological features, and prognosis. *Curr Opin Rheumatol* 2021;33:554–62.
7. Merlonghi G, Antonini G, Garibaldi M. Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM): a myopathological challenge. *Autoimmun Rev* 2022;21:102993.
8. Mali M, Jokela M. Myosiitit eli tulehdukselliset lihassairaudet. Kirjassa: Reumasairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2023, s. 391.
9. Khoo T, Chinoy H. Anti-HMGCR immune-mediated necrotizing myopathy: addressing the remaining issues. *Autoimmun Rev* 2023;22:103468.
10. Dalakas MC. Inflammatory myopathies: update on diagnosis, pathogenesis and therapies, and COVID-19-related implications. *Acta Myol* 2020;39:289–301.
11. Suomen lääketilasto 2023. Helsinki: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2024. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe20241217103868>.
12. Kerola AM, Pietikäinen A, Barantseva J, ym. Predictive value of myositis antibodies: role of semiquantitative classification and positivity for more than one autoantibody. *RMD Open* 2025;11:e005007.
13. Mali M, Pirilä L, Perander L, ym. Identical twins with statin-associated anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibody-positive autoimmune myopathy. *Scand J Rheumatol* 2024;53:81–2.
14. Weeding E, Tiniakou E. Therapeutic management of immune-mediated necrotizing myositis. *Curr Treat Options Rheumatol* 2021;7:150–60.
15. Meyer A, Troyanov Y, Drouin J, ym. Statin-induced anti-HMGCR myopathy: successful therapeutic strategies for corticosteroid-free remission in 55 patients. *Arthritis Res Ther* 2020;22:5.
16. Campanilho-Marques R, Fonseca JE, Machado PM. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Joint Bone Spine* 2025;92:105932.
17. Suh J, Amato AA. Effectiveness and safety of IVIG for the treatment of HMGCR immune-mediated necrotizing myopathy. *Muscle Nerve* 2025;71:392–7.
18. Paik J, Werth V, Chinoy H, ym. Treatment guideline for idiopathic inflammatory myopathies in adults: a comparative review. *Rheumatology* 2025;64:3288–302.
19. Silva SP, Eugenio G, Pinto M, ym. Clinical and persistent remission in anti-HMGCR immune-mediated necrotizing myopathy to single cycle of rituximab – a case-based review. *ARP Rheumatol* 2024;3:231–6.

MIKKO MALI, LK, lääketieteen opiskelija

Oulun lääketieteellinen tiedekunta, Oulun yliopisto

LAURA PIRILÄ, LT, dosentti, reumatologian, sisätautien ja geriatrian erikoislääkäri

Reumatologia, Turun yliopistollinen keskussairaala ja Turun yliopisto

MANU JOKELA, LT, neurologian dosentti

Lihastautien tutkimuskeskus, Tampereen yliopistollinen sairaala ja Tampereen yliopisto

Kliiniset neurotieteet, kliininen laitos, lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto

Neurokeskus, Turun yliopistollinen keskussairaala

TERO PÄÄKKÖ, LT, sisätautien ja reumatologian erikoislääkäri, vs. osastonylilääkäri

Oulun yliopistollinen sairaala

MARKKU MALI, LT, sisätautien ja reumatologian erikoislääkäri

Reumatologia, Turun yliopistollinen keskussairaala ja Turun yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Mikko Mali: Ei sidonnaisuuksia

Laura Pirilä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, MSD Finland, Bristol-Myers-Squibb, Abbvie, Oy Eli Lilly Finland Ab, UCB Pharma Oy Finland, Fresenius Gabi, Celltrion Healthcare Finland, Boehringer-Ingelheim, Labquality, Swedish Orphan Biovitrum), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Orion Finland, Amgen), luottamustoimet (Duodecimin valtuuskunta), hankkeet (THL:n reumatologian laaturekisteri, Reumasairaudet-kirjan toimittaja)

Manu Jokela: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi, Roche, Biogen), muut sidonnaisuudet (päättäjiksi kliinisissä lääketutkimuksissa: argenX, Verge, IMVT, Novartis)

Tero Pääkkö: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Orion, Monidor Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Pfizer, Novartis), muut sidonnaisuudet (Monidor Oy, osaomistus)

Markku Mali: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, UCB), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medac, Nordic Drugs, Abbvie)