Clas-Göran af Björkesten
LT, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS Vatsakeskus

Tulehduksellisten suolistosairauksien nykyaikainen hoito

Tulehduksellisten suolistosairauksien lääkehoitojen tehon paraneminen ja monipuolistuminen nostavat hoitotavoitteita ja mahdollistavat hoidon räätälöinnin. Tuumorinekroositekijän estäjien biosimilaarivalmisteet ovat laskeneet hoitokustannuksia ja subkutaaniannosteluun soveltuvien biologisten valmisteiden lisääntyminen on keventänyt hoidon toteutusta. Keskivaikeaan ja vaikeaan tautiin käytettyjen lääkkeiden teho on kuitenkin edelleen usein riittämätön, ja tarve uusille lääkevalmisteille on suuri.

Tulehduksellisilla suolistosairauksilla (inflammatory bowel disease, IBD) tarkoitetaan yleensä haavaista koliittia ja Crohnin tautia. Luokittelemattomassa koliitissa on kummankin sairauden piirteitä vaikeuttaen tarkemman diagnoosin tekemistä. Kelan lääkekorvattavuustilastojen mukaan Suomessa on yli 56 000 henkilöä, jolle on myönnetty erityiskorvattavuus IBD:n lääkitykselle (1). IBD:n esiintyvyys maassamme on siis yli prosentti.

Mikä aiheuttaa IBD:n?

Terveellä suolen limakalvolla vallitsevassa tasapainotilassa on samanaikaisesti toleranssi suolessa esiintyville nonpatogeeneille ja ravinnon antigeeneille sekä välitön valmius reagoida patogeeneille tulehdusreaktiolla. IBD:n uskotaan johtuvan tämän toleranssin ja tulehdusvalmiuden välillä olevan hiuksenhienon rajan häiriintymisestä (2).

Lääkehoito

IBD:n lääkehoito on kehittynyt huimasti viimeisen 20 vuoden aikana. Tehokkaampien hoitojen myötä hoitostrategiat ovat siirtyneet yksinkertaisesta oirelievityksestä kohti täydellistä taudin hallintaa, jossa tavoitteena on taudin etenemisen esto ja suolen pysyvän vaurioitumisen ja potilaan toimintakyvyn heikkenemisen ehkäisy (3). Lääkekehityksestä huolimatta IBD:hen ei ole käytössä sellaista yksittäistä lääkettä, josta edes yli puolet potilaista saisi täydellisen pitkäaikaisvasteen.

Vuosikymmeniä markkinoilla olleen mesalatsiinin rooli haavaisen koliitin hoidossa on edelleen keskeinen; noin puolet haavaista koliittia sairastavista potilaista saavat siitä hyvän hoitovasteen. Crohnin taudissa mesalatsiinin teho on osoittautunut heikoksi eivätkä eurooppalaiset hoitosuositukset suosittele tähän tautiin mesalatsiinia ollenkaan. Kortikosteroideja kuuluu käyttää IBD:n hoidossa ainoastaan remission indusoimiseksi. Jo ylläpitolääkityksen aikainen tilapäinen kortikosteroiditarve edellyttää aktiivista arviota ylläpitolääkityksen tehostamisesta. Tiopuriinit, eli atsatiopriini ja 6-merkaptopuriini, ovat perinteisesti kuuluneet mesalatsiinilääkityksen aikana kortikosteroidiriippuvaiseksi osoittautuneen haavaisen koliitin lääkevalikoimaan. Crohnin taudissa tiopuriinit ovat usein ensisijaisia lääkevalmisteita (4,

> Mikrobiomin muuttaminen ulosteensiirrolla onkin osoittautunut lupaavaksi hoitokeinoksi.

5). Tiopuriinien käyttöön liittyy kuitenkin runsaasti ongelmia, lähes kolmasosa potilaista ei siedä niitä ja lähes yhtä suurella osalla niitten teho jää riittämättömäksi. Tehokkaampien ja paremmin siedettyjen valmisteiden markkinoille tulon myötä tiopuriinien käyttö on viime vuosina vähentynyt.

Biologisia lääkkeitä on keskivaikean ja vaikean IBD:n hoidossa nykyään viisi valmistetta, yhtä lukuun ottamatta kaikkia voidaan käyttää sekä haavaiseen koliittiin että Crohnin tautiin. Näistä tuumorinekroositekijän (TNF) salpaajat infliksimabi ja adalimumabi ovat olleet ylivoimaisesti pisimpään käytössä. Infliksimabin ja adalimumabin pitkäaikaiskäyttöön liittyvä haaste on ollut lääketehon menetys ajan myötä, yleensä valmisteen immunogeenisyyden aiheuttaman lääkevasta-ainemuodostuksen seurauksena. Kolmannella TNF-salpaajalla golimumabilla on käyttöaihe ainoastaan haavaiseen koliittiin. Alfa-4-beeta-7-integriinin estäjä vedolitsumabi on suoliselektiivisyytensä vuoksi osoittautunut vähemmän systeemihaittoja aiheuttavaksi ja vasteen saavuttaneilla potilailla lääketehon menetys on harvinaisempaa kuin infliksimabin tai adalimumabin kohdalla. Interleukiinin 12/23 estäjän ustekinumabin vahvuudeksi on samoin osoittautunut hyvä siedettävyys ja vasteen säilyminen ylläpitohoidossa (3–5). Infliksimabin ja adalimumabin biosimilaarivalmisteiden myötä lääkekustannukset on saatu pienenemään, mikä on mahdollistanut tehokkaan lääkityksen aloituksen myös lievemmissä tautitapauksissa. Subkutaanisen infliksimabin ja vedolitsumabin käyttöönoton myötä sairaaloiden infuusioyksiköiden kuormitusta on myös onnistuttu keventämään.

Tablettimuodossa annosteltavat januskinaasin (JAK) estäjät tofasitinibi, filgotinibi ja upadasitinibi estävät useita sytokiinireittejä samanaikaisesti. JAK-estäjät eivät teholtaan oleellisesti eroa aiemmin käytössä olleisiin biologisiin lääkkeisiin, mutta antavat enemmän valinnanvaraa yksilöllistä lääkehoitoa suunniteltaessa. Nopea vaikutusmekanismi, pienimolekulaarisen rakenteen myötä immunogeenisyyden puuttuminen ja hoidon helppo toteutus suun kautta on pidetty JAK-estäjien suurimpina etuna biologisiin valmisteisiin verrattuna (6). Pääosin korkeamman hintansa mutta myös niistä toistaiseksi kertyneen vähäisemmän käyttökokemuksen takia vedolitsumabi, ustekinumabi ja JAK-estäjät ovat joitain erityisiä potilasryhmiä lukuun ottamatta pysyneet toissijaisina lääkevaihtoehtoina.

Tulevaisuuden uudet lääkkeet ja hoidot

IBD:n hoitoon on kehitteillä useita uusia valmisteita. Selektiivisellä interleukiinin 23 estolla (guselkumabi, risankitsumabi, mirikitsumabi) pyritään kohdentamaan lääkevaikutus tarkemmin. Sfingosiini-1-fosfaattireseptorin muuntaja otsanimodi estää T- ja B-lymfosyyttejä poistumasta lymfosyyteistä ja pääsemästä kohdekudokseen (6). Suoliston mikrobiomin koostumuksella ja bakteerimoninaisuuden köyhtymisellä näyttää olevan iso merkitys IBD:n synnyssä ja mikrobiomin muuttaminen ulosteensiirrolla onkin osoittautunut lupaavaksi hoitokeinoksi etenkin haavaiseen koliittiin. Pitkäaikaistulosten puuttuessa ulosteensiirto pysyy kuitenkin toistaiseksi kokeellisena hoitona. Riittämättömän näytön takia mitään spesifiä ruokavaliohoitoa ei myöskään ole toistaiseksi mahdollista suositella IBD:n hoitoon.

Biologisia lääkkeitä ja JAK-estäjiä on usein tarjottu IBD:n hoitoon vasta kaikkien muitten lääkehoitovaihtoehtojen epäonnistuttua. Osa potilaista on tämän myötä saattanut jäädä alihoidetuksi pitkiksi ajoiksi, ja tauti on ehtinyt komplisoitua palautumattomasti. Kategorinen aloitus tehokkaimmasta lääkityksestä ja hoidon asteittainen kevennys tautikomplikaatioitten minimoimiseksi taas voi johtaa kohtuuttoman kalliiseen ylihoitoon ja lääkehoidon komplikaatioitten riskin kasvuun. Hoidossa kuuluisikin pyrkiä yksilöityyn ja ennakoivaan hoitostrategiaan, minkä toteutus kuitenkin saattaa olla haastavaa, koska kaikkia suurimman riskin potilaita on nykykeinoin mahdotonta tunnistaa ja moni riskitekijä on suhteellinen. Tämä korostaa IBD:n hoidossa tiheän monitoroinnin ja nopean päätöksenteon tärkeyttä (3). Nykyisten lääkkeiden rajallisen määrän vuoksi olemassa olevan lääkehoidon optimointi on myös keskeistä ennen seuraavaan valmisteeseen siirtymistä. Koska saavutettavat hoitotulokset ovat tästä huolimatta kaukana täydellisestä, uusien hoitojen tarve on edelleen suuri.

Kirjallisuutta

1. Kela. Lääkekorvausoikeudet korvausoikeusnumeron mukaan (päivitetty 28.12.2022) https://tietotarjotin.kela.fi/
2. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. Scand J Gastroenterol 2018 Apr;53(4):379-389.
3. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2017 Feb;152(2):351–361.
4. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. J Crohns Colitis 2017 Jul 1;11(7):769–784.
5. Torres J, Bonovas S, Doherty G et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. J Crohns Colitis. 2020 Jan 1;14(1):4–22.
6. Sekhri S, Yarur A. Integrating new and emerging therapies into inflammatory bowel disease clinical practice. Curr Opin Gastroenterol 2022 Jul 1;38(4):328–336.