

Kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien hoito aikuisilla



Timo Blomster
LL, sisätautien
erikoislääkäri,
gastroenterologi
OYS, Vatsakeskus,
gastron pkl

Kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien (inflammatory bowel disease, IBD), haavaisen paksusuolitulehduksen (haavainen koliitti, ulseratiivinen koliitti) sekä Crohnin taudin lääkehoito perustui aikoinaan pitkälti mesalatsiinivalmisteiden, kortisonin sekä tiopuriinien käyttöön. Vuosituhannen vaihteessa markkinoille tulleet biologiset lääkkeet mullistivat näiden sairauksien hoidon. Biologiset lääkkeet ovat suonensisäisesti ja/tai ihon alaisesti annosteltavia, ne vaikuttavat tulehdusta välittäviin sytokiineihin ja vaimentavat tulehdusreaktioita. Ensimmäinen biologinen lääke, joka tuli markkinoille vuonna 1999, oli tuumorekroositekijä alfaan (TNF-alfa) sitoutuva infliksimabi. IBD-sairauksien lääkehoito on edelleen viime vuosina kehittynyt merkittävästi uusien interleukiini 23 vasta-aineiden ja januskinaasin estäjien (JAK-estäjät) tullessa kliiniseen käyttöön.

Taustaa

IBD-sairaudet ovat etenkin länsimaissa lisääntyneet viime vuosikymmeninä voimakkaasti. Suomessa lääkekorvausten piirissä olevia potilaita on noin 60 000 (1). IBD:n syntymekanismia ei edelleenkään tunneta. Taustalla on mahdollisesti elinympäristön ja ruokavalion aiheuttamat muutokset suoliston mikrobiomiin sekä myös geneettinen alttius sairastua IBD-sairauksiin. IBD:hen sairastutaan tavallisimmin nuorella aikuisiällä noin 25–35 vuoden iässä.

Lääkehoidon periaatteet

Haavaisen koliitin lääkehoito on jo vuosikymmeniä pohjautunut mesalatsiiniin (5-ASA valmisteet), joilla suurin osa lievää tai keskivaikeaa tautia sairastavista pysyy remissiossa. Sairauden pahenemisvaiheet on hoidettu kortisonikuurein (tavallisesti Prednisolon 40 mg ja annoslasku 5 mg:lla viikon välein). Jos kortisonikuureja tarvitaan usein, yli 2 kertaa/vuosi tai kortisonista on vaikea päästä eroon, on hoitoon liitetty tiopuriinilääkitys, atsatiopriini tai merkaptopuriini. Mikäli tiopuriinihoidolle ei saada vastetta tai hoitoon liittyy lääkkeen käytön estäviä haittoja, on tämän jälkeen käytetty joko biologisia hoitoja tai JAK-estäjiä. Vaikeassa sairaalahoidoissa koliitissa on ensisijaisesti käytetty suonensisäistä kortisonia ja mikäli tämä ei auta, on suoraan siirrytty biologiseen hoitoon, lähinnä infliksimabiin (2,3).

Crohnin taudissa on puolestaan jo sairauden alkuvaiheessa siirrytty biologiseen lääkehoitoon etenkin, jos potilaalla on huonon ennusteen merkkejä, esimerkiksi nuorella iällä puhjennut tauti, tauti on laaja-alainen ja endoskopiassa todetaan vaikeita tulehdusmuutoksia. Aggressiivisemmalla hoidolla pyritään estämään sairauden vaikeita komplikaatioita kuten suolen ahautumia ja fisteleitä ja potilaan joutumista toistuviin leikkaushoitoihin. 5-ASA valmisteiden hyödyistä ei ole tutkimusnäyttöä Crohnin taudin hoidossa (4,5).

Biologiset lääkkeet

TNF-alfa salpaajat

TNF-alfaa sitova monoklonaalinen vasta-aine infliksimabi on tullut IBD hoitoon jo vuosituhannen vaihteessa. Infliksimabia sekä hieman myöhemmin markkinoille tullutta adalimumabia on käytetty pääsääntöisesti ensisijaisina lääkkeinä sekä Crohnin taudin, että haavaisen koliitin hoidossa. Näille valmisteille on kertynyt pitkä käyttökokemus ja biosimilaarivalmisteiden tultua markkinoille myös lääkehoidon kustannukset ovat laskeneet merkittävästi. Toisaalta TNF-salpaajahoidoon liittyy suurempi immuunijärjestelmää heikentävä vaikutus ja siten suurempi infektioriski verrattuna muihin markkinoilla oleviin biologisiin hoitoihin (6,7). TNF-salpaaja golimumabilla indikaatio on ainoastaan ulseratiivisen koliitin hoidossa.

$\alpha 4\beta 7$ -integroini estäjä

Vedolitsumabi sitoutuu suolistohakuisten auttaja T-lymfosyyttien $\alpha 4\beta 7$ -integroini reseptoriin ja estää näiden siirtymistä verenkierrasta suolen limakalvolle. Vedolitsumabin etuna on, että sen vaikutus kohdistuu ainoastaan suoliston alueelle, jolloin muuhun immuunijärjestelmään kohdistuva vaikutus jää olemattomaksi ja valmistetta voidaankin pitää hyvin turvallisenä. Vedolitsumabin teho alkaa kuitenkin ilmaantumaan ehkä jossain määrin hitaammin kuin useilla muilla biologisilla lääkkehoidoilla (8,9).

Interleukiini 23 ja 12/23 estäjät

Interleukiini 12/23 estäjä ustekinumabi otettiin Crohnin taudin hoidossa käyttöön vuonna 2016 ja myöhemmin vuonna 2019 käyttö laajeni myös ulseratiivisen koliitin hoitoon. Aivan viime aikoina markkinoille tulneiden pelkästään interleukiini 23 estoon perustuvat vasta-aineet risankitsumabi sekä mirikitsumabi vaikuttaisivat kuitenkin toimivan jopa vielä paremmin IBD-sairauksien hoidossa. Näiden valmisteiden etuna on vähäinen immunosuppressio ja ylipäättään vakavia lääkehaittoja on lääketutkimuksissa raportoitu erittäin vähän (10,11,12).

Januskinaasin estäjät

Ensimmäinen JAK-estäjä tofasitinibi sai indikaation ulseratiivisen koliitin hoitoon vuonna 2018. Myöhemmin markkinoille on tullut vielä filgotinibi sekä upadasitinibi. Näistä jälkimmäisellä on indikaatio myös Crohnin taudin hoidossa. Toisin kuin biologiset lääkkeet JAK-estäjät ovat päivittäin otettavia tablettivalmisteita. JAK-estäjät ovat vaikuttaneet erittäin lupaavilta etenkin haavaisen koliitin hoidossa, ja oireita parantava vaikutus alkaa parhaimmillaan hyvin nopeasti, jopa muutamassa päivässä. Hieman huolta on kuitenkin aiheuttanut havainto mahdollisesta sydän- ja verisuonitapahtumien riskien lisääntymisestä etenkin hoidettaessa iäkkäämpiä yli 65-vuotiaita potilaita (13,14,15,16).

Voitaanko lääkehoidolla estää leikkauksia?

Sairaalarokisteritutkimusten perusteella

on saatu näyttöä siitä, että biologisten lääkkeiden aikakaudella leikkaushoidon tarve etenkin Crohnin taudissa on saatu vähenemään. Myös ulseratiivisen koliitin osalta vaikuttaa siltä, että kolektomioiden tarve on vähentynyt. Lääkehoidon kehittymisestä huolimatta kirurginen hoito on kuitenkin edelleen oleellinen osa IBD-potilaiden hoitoa (17,18).

Lopuksi

Biologiset lääkkeet sekä JAK-estäjät ovat osoittautuneet erinomaisiksi työkaluiksi hoidettaessa potilaita, joille tavanomainen lääkehoito tehoa huonosti. Havainnointitutkimuksissa noin 60–80 % IBD-potilaista jatkaa edelleen hänelle määrättyä biologista lääkettä vuosi hoidon aloituksen jälkeen (19). Julkaistuja tutkimuksia biologisten lääkkeiden tai JAK-estäjien keskinäisestä vertailusta on varsin niukasti. Vedolitsumabin on todettu oleva adalimumabia tehokkaampi ulseratiivisen koliitin ylläpito- ja hoitoon (20). Risankitsumabin teho on ollut ustekinumabia parempi Crohnin taudin hoidossa (21). Verkostometa-analyysin perusteella nopein hoitovaste haavaisessa koliitissa saavutetaan biologisilla valmisteilla infliksimabilla ja JAK-estäjistä upadasitinibilla (22). Tulevaisuudessa on mielenkiintoista nähdä, saadaanko eri biologisten lääkkeiden tai JAK-estäjien yhdistelmähoidolla edelleen lisätehoa IBD-sairauksien hoitoon (23).

Kirjallisuutta:

1. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe202403019536>
2. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:761–769.
3. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007; 132(1):52–65.
4. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, *Journal of Crohn's and Colitis*, 2022; 16(1):2–17.
5. Srinivasan AR. Treat to target in Crohn's disease: A practical guide for clinicians. *World J Gastroenterol*. 2024; 30(1):50–69.
6. Molander P. Kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien lääkehoito. *Lääkärilehti* 2021; 34:1721–1726.
7. Feagan B G, Rutgeerts P, Sands B E, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2013; 369:699–710.
8. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's

Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375(20):1946–1960.

9. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2023; 388(26):2444–2455.
10. Sandborn WJ, Chinyu Su, Sands B E, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017; 376:1723–1736.
11. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022 Jun 4; 399(10341):2113–2128.
12. Feagan B G, Danese S, Loftus EV Jr, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun 19; 397(10292):2372–2384.
13. Peyrin-Biroulet L, Chapman C, Colombel J F et al. Risankizumab Versus Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease: Results from the Phase 3B SEQUENCE Trial. *The American Journal of Gastroenterology* 118(12S): p S1, December 2023.
14. Sands B E, Peyrin-Biroulet L, Loftus E V Jr, et al. VARSITY Study Group. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019; 381(13):1215–1226.
15. Mao E J, Hazlewood G S, Kaplan G G, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan A N. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 45: 3–13.
16. Guasch M, Cañete F, Ordás I, et al. Changes in the requirement for early surgery in inflammatory bowel disease in the era of biological agents. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2020; 35: 2080–2087.
17. Khan S, Rupniewska E, Neighbors M, et al. Real world evidence on adherence, persistence, switching and dose escalation with biologics in adult inflammatory bowel disease in the United States: A systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2019; 44:495–507.
18. Ahuja D, Murad M H, Ma C. et al. Comparative Speed of Early Symptomatic Remission with Advanced Therapies for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology* 2023; 118(9):1618–1625.
19. Eronen H, Molander P. Biologisten lääkkeiden yhdistelmähoito tulehduksellisissa suolistosairauksissa. *Duodecim* 2023; 139:1076–1084.
20. Sands B E, Peyrin-Biroulet L, Loftus E V Jr, et al. VARSITY Study Group. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019; 381(13):1215–1226.
21. Peyrin-Biroulet L, Chapman C, Colombel J F et al. Risankizumab Versus Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease: Results from the Phase 3B SEQUENCE Trial. *The American Journal of Gastroenterology* 118(12S): p S1, December 2023.
22. Ahuja D, Murad M H, Ma C. et al. Comparative Speed of Early Symptomatic Remission with Advanced Therapies for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology* 2023; 118(9):1618–1625.
23. Eronen H, Molander P. Biologisten lääkkeiden yhdistelmähoito tulehduksellisissa suolistosairauksissa. *Duodecim* 2023; 139:1076–1084.