

<https://helda.helsinki.fi>

---

Lasten kroonisten tulehduksellisten suolistotautien hoito on monipuolistunut

Kaski, Hanne-Kaisa

2016

---

Kaski , H-K , Turunen , S , Kolho , K-L & Kulmala , P 2016 , ' Lasten kroonisten  
tulehduksellisten suolistotautien hoito on monipuolistunut ' , Suomen lääkärilehti ,  
Vuosikerta. 71 , Nro 17 , Sivut 1215-1220 . <

<http://www.fimnet.fi/cl/laakarilehti/pdf/2016/SLL172016-1215.pdf> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/231088>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

**HANNE-KAISA KASKI**

LT, lastentautien erikoistuva lääkäri  
OYS, lasten ja nuorten klinikka

**SAMI TURUNEN**

LL, lastentautien erikoislääkäri,  
lasten gastroenterologi  
OYS, lasten ja nuorten klinikka

**KAIJA-LEENA KOLHO**

vt. professori, apulaisylilääkäri  
HUS, Lastenlinnikka ja HY

**PETRI KULMALA**

dosentti, kliininen opettaja  
Oulun yliopisto, PEDEGO  
tutkimusyksikkö ja MRC Oulu  
OYS, lasten ja nuorten klinikka  
petri.kulmala@oulu.fi

# Lasten kroonisten tulehduksellisten suolistotautien hoito on monipuolistunut

- Krooninen tulehduksellinen suolistotauti (inflammatory bowel disease, IBD) on yleensä lapsilla aggressiivisempi kuin aikuisilla, ja taudin varhainen toteaminen on tärkeää normaalin kasvun ja kehityksen turvaamiseksi.
- Lapsipotilaiden hoidossa on tärkeää myös moniulotteinen hoito, joka sisältää ravitsemuksen, lääkehoidon ja henkisen hoidon sekä taudin komplikaatioiden hyvän hoidon.
- Parantavaa lääkehoitoa ei ole, vaan lääkityksen tarkoituksena on rauhoittaa tulehdusta, estää pahenemisvaiheita ja helpottaa taudin oireita.
- Biologiset lääkkeet ovat mullistaneet vaikean tulehduksellisen suolistotaudin hoidon, ja uusia lääkkeitä kehitetään jatkuvasti.
- Edelleen tarvitaan myös kirurgista hoitoa.

Crohnin tautia (CD) ja haavaista paksusuolitulehdusta (CU) kutsutaan yhteisnimellä krooninen tulehduksellinen suolistotauti (IBD). Kummassakin taudissa suolessa on autoimmuunityyppinen tulehdus, jonka etiologia on tuntematon. Jos suolitulehdusta ei pystytä jaottelemaan kumpaankaan näistä, kutsutaan sitä määrittämättömäksi paksusuolitulehdukseksi (IBDU). Haavainen paksusuolitulehdus rajoittuu peräsuolesta paksusuoleen ulottuvalle alueelle yhtenäisenä suolen limakalvon tulehduksena. Crohnin tauti voi sijaita missä tahansa suun ja peräaukon välillä, limakalvon seinämän läpi ulottuvana läiskämäisenä tulehduksena (1).

Tulehduksellisen suolistotaudin ilmaantuvuus on suurinta elämän toisella ja kolmannella vuosikymmenellä. Ilmaantuvuus on lisääntynyt

neen ovat edelleen tulehduksellisen suolistotaudin diagnostiikan kulmakiviä. Lapsille tehdään yleisanestesiassa sekä gastroduodenoskopia että ileokoloskopia tautimuotojen erottamiseksi (1).

Pääsääntöisesti lapsuudessa alkanut tauti on aggressiivisempi kuin aikuisiällä alkanut sairaus (1). Vuonna 2014 ilmestyi eurooppalaisten asiantuntijoiden laatima hoitosuositus lasten Crohnin taudin hoidosta (5). Samankaltainen suositus lasten haavaisen paksusuolitulehduksen hoidosta on julkaistu vuonna 2012 (6). Tässä artikkelissa keskitytään lasten tulehduksellisen suolistotaudin näyttöön perustuvan hoidon kuvaamiseen.

## Hoito

Lasten tulehduksellisen suolistotaudin hoito noudattelee aikuisten tautimuodon hoitoa (taulukko 1). Koska parantavaa hoitoa ei ole, remission saavuttaminen ja siinä pysyminen ovat hoidon päätavoitteita. Lääkehoidon lisäksi lasten tulehduksellisen suolistotaudin hoidossa kiinnitetään erityistä huomiota ravitsemukseen, henkiseen hyvinvointiin sekä normaaliin kasvuun ja kehitykseen liittyviin asioihin.

## Lääkehoito

5-aminosalisyylihappovalmisteista (5-ASA) ja sulfasalatsiinista on osoitettu olevan hyötyä lievä ja keskivaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa remission saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi. Crohnin taudin hoidossa niiden tehosta ei ole selvää näyttöä (5,7,8). Remission saavuttaa 40–60 % potilaista 2–3 kuukaudessa (7). 5-ASA:n hyöty leikkauksen jälkeisen

## Tulehduksellisen suolistotaudin ilmaantuvuus on lisääntynyt etenkin teollistuneissa maissa.

nyt etenkin teollistuneissa maissa (2,3). Crohnin taudille tyypillisiä oireita ovat vatsakipu, ripuli ja painon lasku. Haavaisen paksusuolitulehduksen tyyppioireena on veriripuli (1). Taudinkuvaan voi liittyä lievä raudanpuuteanemia, mutta vaikeassakin suolitulehduksessa veriarvot ja lasko sekä CRP voivat olla normaalit. Ulosteen kalprotektiinipitoisuus on yleensä merkittävästi suurentunut aktiivisessa suolitulehduksessa, ja sitä voidaan käyttää taudin seurannassa (4). Tähytystutkimukset koepaloi-

VERTAISARVIOITU



## KIRJALLISUUTTA

- 1 Day AS ym. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2012;18:5862–9.
- 2 Turunen P ym. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children 1987–2003. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:677–83.
- 3 Lovasz BD ym. Incidence rates and disease course of paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011. *Dig Liver Dis* 2014;46:405–11.
- 4 Sipponen T ym. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1392–8.
- 5 Ruemmele FM ym. ECCO/ESPGHAN. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2014;8:1179–207.
- 6 Turner D ym. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:340–61.

## *Lasten tulehduksellista suolistotautia hoidetaan lääkkeillä ja leikkauksella sekä noudattamalla erityisruokavaliota.*

- 7 Tremaine WJ ym. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalazine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:278–82.
- 8 Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD000543.
- 9 Doherty G ym. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD006873.
- 10 Marshall JK ym. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD004115.
- 11 Loftus Jr EV ym. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:179–89.
- 12 Malchow H ym. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249–66.

tulehduksen uusiutumisen estossa Crohnin taudissa on epäselvä (9).

Lasten tulehduksellisen suolistotaudin hoidossa mesalatsiinin annos on 50–80 mg/kg/vrk (enintään 4 g/vrk) aktiivivaiheessa ja ylläpitovaiheessa vähintään 50 mg/kg/vrk. Sulfasalatsiinin annos on 60 mg/kg/vrk (enintään 4 g/vrk) (6). Haavaisessa paksusuolitulehduksessa 5-ASA-peräruiskeiden on osoitettu olevan tehokkaita rektumin ja sigman alueelle ulottuvan taudin hoidossa (10). Haittavaikutuksina 5-ASA-valmisteisiin voi liittyä ripuli, haimatulehdus ja interstitiaalinen nefriitti. Sulfasalatsiini, joka on huonommin siedetty kuin mesalatsiini, voi aiheuttaa verenkuvamuutoksia, heikentynyttä sperman tuottoa ja hepatiittia (11).

Kortikosteroideja käytetään edelleen remission saavuttamiseksi keskivaikeaa ja vaikeaa tulehduksellista suolistotautia sairastaville (5,6,12). Tyypillisesti niitä käytetään pitkäaikaisen lääkityksen rinnalla, kunnes remissio saa-

vutetaan. Tutkimusten mukaan noin 70–90 % potilaista saavuttaa kliinisen remission, mutta endoskooppisen remission saavuttaneiden osuus on pienempi (5). Prednisolonia käytetään suun kautta 1–2 mg/kg/vrk (enintään 40 mg/vrk) 2–4 viikon ajan, jonka jälkeen annosta pienennetään vähitellen (6). Budesonidista (9 mg/vrk suun kautta) on tullut markkinoille paksusuolitulehduksen hoitoon soveltuva valmiste muoto, aiemmin tablettimuotoista budesonidia voitiin käyttää vain distaalisen ileumin tai proksimaalisen koolonin taudin hoidossa (5). Rektaalaisia annosmuotoja voidaan käyttää proktiitin ja sigmoidiitin hoitoon (12). Steroideilla on useita haittavaikutuksia, kuten kuukasvoisuus, hirsutismi, akne, painonnousu ja mielialan vaihtelut. Steroidien pitkäaikainen käyttö lisää osteopenian, striojen, kasvunhidastumisen ja kaihin riskiä (6).

Antibiootteja käytetään laajalti tulehduksellisen suolistotaudin hoitoon ympäri maailmaa. Siprofloksasiini ja metronidatsoli ovat käytetyimmät antibiootit, mutta niiden tehosta tarvi-

taan vielä lisänäyttöä (13). Crohnin taudin perianaaliabsessin tai fistelien hoidossa voi metronidatsolista (lapsille 15–20 mg/kg/vrk) olla hyötyä muun hoidon ohella (14). Metronidatsolin pitkäaikaiseen käyttöön liittyy perifeerisen neuropatian riski (14). Fistuloivassa taudissa siprofloksasiinia on käytetty lapsille annoksella 20 mg/kg/vrk muun lääkityksen ohella. Lääkitykseen voi liittyä haittavaikutuksena pahoinvointia, ripulia ja artopatiaa (5). Alustavan raportin mukaan laajakirjoisten suun kautta annosteltavien antibioottien yhdisteleminen saattaa aikaansaada remission lapselle, joka sairastaa vaikeaa koliittia (15).

## Immunosuppressiiviset lääkkeet

Atsatiopriinia ja merkaptopuriinia (6-MP) on käytetty vuosikymmenien ajan aktiivisen, kortikosteroideista riippuvaisen Crohnin taudin sekä haavaisen paksusuolitulehduksen remission ylläpitohoitona (16,17). Lopullisen lääkevasteen saavuttaminen voi kestää 3–4 kuukautta, ja yleensä tiopuriinia käytetään alkuun yhdessä steroidien kanssa (17). Atsatiopriinin annos on 2–2,5 mg/kg/vrk ja merkaptopuriinin 1,0–1,5 mg/kg kaikenikäisille potilaille (6).

Lääkkeiden haittavaikutuksena voi ilmaantua pahoinvointia, kuumetta, kipuja sekä haimatulehdus. Suuret annokset voivat aiheuttaa luuydinlammaa, infektiota ja suurentuneita maksa-arvoja (1). Henkilöt, joilla on tiopuriini-S-metyylitransferaasi-entsyymien (TPMT) polymorfismi, ovat alttiita luuytimen lamalle (18). Tiopuriinien metaboliittien mittausta voidaan käyttää lääkevasteen saavuttamisen tukena (19).

Metotreksaatti on immunomodulaattori, joka on tehokas remission ylläpidossa aikuisten Crohnin taudissa (20). Lapsille tehtyjä kontrolloituja tutkimuksia sen käytöstä ei ole, mutta retrospektiiviset ja ei-kontrolloidut tutkimukset osoittavat, että se saattaa olla tehokas tiopuriinihoidon epäonnistuttua (20). Lasten metotreksaattihoidossa käytetään annosta 15 mg/m<sup>2</sup> (maksimiannos 25 mg) kerran viikossa ihonalaisesti (5). Sen haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, stomatiitti, maksa-arvojen suureneminen sekä harvoin leukopenia ja pneumoniitti. Veri- ja maksa-arvoja seurataan säännöllisesti lääkityksen aikana (5). Metotreksaatin teratogeenisuus tulee muistaa fertiili-ikäisiä hoidettaessa (6). Lääkkeen aiheuttamien haittavaikutusten vähentämiseksi on suositeltavaa käyttää foo-

- 13 Steinhart AH ym. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2002;123:33–40.
- 14 Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:1132–47.
- 15 Turner D ym. Combination of oral antibiotics may be effective in severe pediatric ulcerative colitis: a preliminary report. *J Crohns Colitis* 2014;8:1464–70.
- 16 Verhave M ym. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990;117:809–14.
- 17 Markowitz J ym. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895–902.
- 18 Evans WE ym. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 200;19:2293–301.
- 19 Osterman MT ym. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;130:1047–53.
- 20 Turner D ym. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2804–12.
- 21 Shibolet O ym. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD004277.
- 22 Bousvaros ym. Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatr* 2000;137:794–9.
- 23 Srinivasan R, Akobeng AK. Thalidomide and thalidomide analogues for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD007350.
- 24 Lazzarini M ym. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with ulcerative colitis refractory to other immunosuppressives: pilot randomized clinical trial. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1739–49.
- 25 Hyams JS ym. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137:192–6.
- 26 Hyams J ym. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863–73.
- 27 Pichler J ym. Paediatric patients with inflammatory bowel disease who received infliximab experienced improved growth and bone health. *Acta Paediatr* 2014;103:69–75.

#### TAULUKKO 1.

#### Lasten kroonisten suolitulehdussairauksien hoito pääpiirteittäin.

Vaikeusaste	Crohnin tauti	Colitis ulcerosa
Lievä	5-ASA-valmisteet/sulfasalatsiini Enteraalinen ravitsemushoito	Paikallisvalmisteet 5-ASA-valmisteet/sulfasalatsiini
Keskivaikea	Lisäksi edellä mainittuihin Glukokortikoidi p.o. Antibiootti (fistuloiva tauti) Atsatiopriini Metotreksaatti	Lisäksi edellä mainittuihin Glukokortikoidi p.o. Atsatiopriini Antibiootti <sup>1</sup>
Vaikea	Lisäksi edellä mainittuihin TNF- $\alpha$ -salpaaja Leikkausharkinta	Lisäksi edellä mainittuihin TNF- $\alpha$ -salpaaja Siklosporiini Leikkausharkinta
Remission ylläpito	5-ASA-valmisteet/sulfasalatsiini (ei pelkästään) Tiopuriinit Metotreksaatti TNF- $\alpha$ -salpaajat	5-ASA-valmisteet/sulfasalatsiini Tiopuriinit TNF- $\alpha$ -salpaajat

<sup>1</sup>kokeellinen hoito

lihappoa (5 mg) metotreksaatin annostelun jälkeisenä päivänä (5).

Siklosporiinilla (5 mg/kg/vrk) on käyttöindikaatio vain lasten vaikeassa haavaisessa paksusuolitulehduksessa pelastavana hoitona, jos muut hoitokeinot eivät tehoa tai sovellu (21).

Takrolimuusia (0,2 mg/kg/vrk) on käytetty hoitoresistentin haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa, mutta runsaiden haittavaikutusten vuoksi sen käyttö on vähäistä (22). Myös talidomidia (1,5–2 mg/kg) on käytetty lasten vaikean tulehduksellisen suolistotaudin hoidossa remission saavuttamiseksi, mutta kontrolloituja tutkimuksia sen hyödyistä ja haitoista ei ole tehty (23,24).

#### Biologiset hoidot

Biologiset lääkkeet ovat mullistaneet tulehduksellisen suolistotaudin hoidon viime vuosien aikana. TNF- $\alpha$ -vasta-aine infliksimabi hyväksyttiin vuonna 2007 ensimmäisenä biologisena lääkkeenä lasten keskivaikkeen ja vaikean Crohnin taudin hoitoon. Sitä käytetään, jos steroidi- tai immunosuppressiohoito ei tehoa tai on vasta-aiheinen (25), sekä nykyään myös laaja-alaisen Crohnin taudin alkuhoitona (26). Sitä annetaan 5 mg/kg infuusioina, ja noin kaksi kolmesta potilaasta saavuttaa hoitovasteen jo ensimmäisen infuusion jälkeen (25). Ongelmana on kuitenkin vasteen ylläpito, minkä vuoksi tarvi-

taan toistuvia infuusioita 6–8 viikon välein (25). Onnistunut hoito korjaa myös kasvun viivästy- mää (17,27). Infliksimabin pitoisuusmittauksia voidaan käyttää apuna hoidon optimoinnissa. Nykykäsityksen mukaan hyvän hoitutuloksen saaneilla aikuispotilailla infliksimabin keski- määräinen jäännöspitoisuus induktiohoidon jälkeen on 2–10  $\mu$ g/ml (5, 28). Infliksimabin on osoitettu olevan tehokas myös vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa. Näille potilaille myös leikkaushoito on tehokas hoito- muoto, joten biologiseen lääkehoitoon tulee sen haittavaikutusten vuoksi suhtautua kriittisesti (29).

Infliksimabihoito lisää infektioriskiä ja saattaa aktivoida latentin tuberkuloosin. Aktiivinen infektio on infliksimabihoidon vasta-aihe. Infuusioreaktiot ovat yleensä lieviä, mutta anafylaksia on mahdollinen (30). Potilaalle voi kehittyä vasta-aineita käytetyille TNF- $\alpha$ -vasta-aineelle, mikä voi johtaa hoidon keskeyttämiseen (5,31). Infuusiövälillä tihentämällä tai muun immunomoduloivan lääkityksen yhdistelmällä voidaan pyrkiä palauttamaan lääkityksen tehoa. Nuorilla tulehduksellista suolistotautilia sairastavilla potilailla, joita on hoidettu biologisen lääkkeen lisäksi atsatiopriinilla, on tavattu joitakin tapauksia harvinaista hepatospleenistä T-solulyymfoomaa (31,32). Suomessa ei ole tiedossamme yhtään tällaista potilasta.

- 28 Vande Casteele N ym. Results on the optimisation phase of the prospective controlled trough level adapted infliximab treatment (TAXIT) trial. *Gastroenterology* 2012;142:211–2.
- 29 Mamula P ym. Infliximab in pediatric ulcerative colitis: two-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:298–301.
- 30 Kolho KL ym. Severe adverse reactions to infliximab therapy are common in young children with inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr* 2007;96:128–30.
- 31 Ben-Horin S ym. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:444–7.
- 32 Cozijsen MA ym. Benefits and risks of combining anti-tumor necrosis factor with immunomodulator therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:951–61.
- 33 Martín-de-Carpi J ym. Long-term efficacy of adalimumab in paediatric Crohn's disease patients naïve to other anti-TNF therapies. *J Crohns Colitis* 2010;4:594–8.
- 34 Hyams JG ym. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012;143:365–74.
- 35 Sandborn WJ ym. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:85–95.
- 36 Sipponen T ym. Uusia vaihtoehtoja tulehduksellisten suolistosairauksien hoitoon. *Duodecim* 2014;130:1391–8.
- 37 Feagan BG ym. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699–710.
- 38 Sandborn WJ ym. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1519–28.
- 39 Hunt JB ym. A randomised controlled trial of elemental diet and prednisolone as primary therapy in acute exacerbations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1989;96:A224.
- 40 Critch J ym. NASPGHAN IBD Committee. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:298–305.
- 41 Ruuska T ym. Exclusive whole protein enteral diet versus prednisolone in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:175–80.

Adalimumabi on TNF- $\alpha$ :n humaani monoklonaalinen vasta-aine. Sen on osoitettu olevan tehokas lasten keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoidossa. Sitä käytetään, jos lapselle on kehittynyt vasta-aineita infliksimabia vastaan tai infliksimabin teho menetetään (33). Adalimumabin hyvänä puoleena on ihonalainen annostelu (40–80 mg kahden viikon välein), joka voidaan toteuttaa kotona. Vuoden kuluttua hoidon alusta 40 % potilaista on saavuttanut kliinisen vasteen hoidolle, mutta määrä on huomattavasti pienempi, jos potilas on saanut aiemmin infliksimabia ja menettänyt sille vasteen (33,34).

Aikuisilla on käytössä ihon alle annosteltava TNF- $\alpha$ -salpaaja golimumabi, joka on hyväksytty keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon (35). Golimumabin teho vaikuttaa olevan heikompi kuin infliksimabin (36). Lääkettä ei ole vielä tutkittu lapsipotilaiden eikä Crohnin tautia sairastavien aikuisten tai aiemmin infliksimabia saaneiden potilaiden hoidossa (36). Alkuperäisten biologisten lääkkeiden rinnalle on tullut bioteknologian avulla tuotettuja alkuperäisvalmisteen kaltaisia lääkkeitä. Kaksi infliksimabin biosimilaaria on jo saanut myyntiluvan (36). Tulevaisuudessa TNF- $\alpha$ -salpaajien biosimilaarien käyttö todennäköisesti hillitsee biologisen lääkehoidon kustannuksia.

Osa potilaista ei hyödy TNF- $\alpha$ -salpaajahoidosta, ja uusia biologisia hoitomuotoja kehitellään (36). Lymfositien toimintaan vaikuttava integrini $\alpha$ 5-salpaaja vedolizumabi vaikuttaa lupaavalta haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa (37). Ustekinumabi, joka on interleukiini 12/23:n vasta-aine, tarjoaa mahdollisesti vaihtoehdon TNF- $\alpha$ -salpaajille reagoimattoman Crohnin taudin hoitoon (38).

### Ravitsemus

Crohnin taudin hoidossa kasvua ja puberteetti-kehitystä tuetaan normaalin ruokavalion lisäksi energiapitoisilla ravintovalmisteilla. Aktiivisessa taudissa 6–8 viikkoa kestävä suolensisäisen hoidon elementaalisilla tai polymeerisillä ravintoliuksilla yksinomaisena ravintona on osoitettu rauhoittavan riittävästi suolta remission saavuttamiseksi (39). Useimmiten hoito toteutetaan nenä-mahaletkun kautta ravintoliuosten suuren tilavuuden ja epämiellyttävän maun vuoksi. Noin 50–80 % potilaista hyötty hoidosta (1,40), mutta hoidon toteuttaminen ei aina on-

nistu. Crohnin tautia sairastavien lasten hoidossa on osoitettu, että eksklusiivinen enteraalinen ravitsemushoito on yhtä tehokas kuin steroidilääkitys remission saavuttamisessa, mutta hoidon jälkeen tarvitaan pitkäaikaislääkitystä.

Ravitsemushoidossa ei ole steroidihoidon haittavaikutuksia, ja nämä lapset kasvavat tutkimusten mukaan paremmin kuin steroidihoitoa saavat lapset (41,42). Lisäenergia auttaa pitämään Crohnin tautia rauhallisena, ja vaikeaa tautimuotoa sairastaville suositellaan osittaista ravintoliuosten käyttöä (43). Vain hyvin vaikeassa tilanteessa turvaututaan parenteraaliseen ravitsemukseen (40). Erään tutkimuksen mukaan erityisellä välttämisruokavaliolla, jossa osa ravinnosta annettiin enteraalisesti ja muusta ravinnosta jätettiin pois mm. gluteeni, maitotuotteet ja prosessoitu liha, suuri osa keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia sairastavista lapsista saavutti remission (44).

### Leikkaushoito

Leikkaushoidon indikaatiot sekä Crohnin tautia että haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville ovat samankaltaisia, mutta leikkaustulokset vaihtelevat. Oikea diagnoosi vaikuttaa merkittävästi leikkaushoidon valintaan. Leikkausta harmitaan ainakin seuraavissa tapauksissa: fulminantti koliitti, massiivinen verenvuoto, perforaatio, striktuura, absessi, toksinen megakoolon, lääkehoidon epäonnistuminen, steroidiriippuvuus, dysplasia ja vaikea fistuloiva tauti. Lapsipotilaiden kasvun hidastuminen ja puberteetin viivästyminen voivat myös johtaa leikkaushoitoon (45,46).

Haavaisen paksusuolitulehduksen leikkaus on parantava hoito, ja noin kolmasosa lapsuudessa sairastuneista potilaista tarvitsee leikkausta elämänsä aikana (47). Tällöin tehdään yleensä täydellinen paksusuolen poisto, rakennetaan ohutsuolisäiliö (J-pussi) ja siihen kuuluva ileoanaalinen anastomosisi (IPAA). Tämä mahdollistaa normaalin anorektaalisen toiminnan säilymisen, eikä pysyvää ileostomiaa tarvita. Laparoskooppinen leikkaustapa on yleistymässä, koska se näyttää nopeuttavan paranemista (6). Leikkauksen komplikaatioita voivat olla J-pussin tulehtuminen, anastomosisin vuoto-ongelmat tai ahtautuminen, inkontinenssi, fistelit, kiinnikkeet ja leikkauksessa jätettyyn anaaliseen limakalvoon kehittynyt dysplasia (46).

Crohnin tautia sairastavien lasten kumulatiiv-

- 42 Navas-López VM ym. Exclusive enteral nutrition continues to be first line therapy for pediatric Crohn's disease in the era of biologics. *An Pediatr (Barc)* 2014;14:137–44.
- 43 Belli DC ym. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;94:603–10.
- 44 Sigall-Boneh R ym. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1353–60.

## Taudin psyykinen kuormittavuus tulee ottaa huomioon lapsia ja nuoria hoidettaessa.

- 45 von Allmen D. Surgical management of Crohn's disease. Kirjassa: Mamula P, toim. *Pediatric inflammatory bowel disease, 1. painos*. New York: Springer 2008;455–68.
- 46 Mattei P. Surgical treatment of ulcerative colitis. Kirjassa: Mamula P, toim. *Pediatric inflammatory bowel disease, 1. painos*. New York: Springer 2008;469–83.
- 47 Dhillon S ym. The natural history of surgery for ulcerative colitis in a population-based cohort from Olmsted County, Minnesota. *Am J Gastroenterol* 2005;100:A819.
- 48 Vernier-Massouille G ym. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106–13.
- 49 Erkelens GW, van Deventer SJ. Endoscopic treatment of strictures in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:201–7.
- 50 Pakarinen MP ym. Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics* 2009;123:1377–82.
- 51 Vito A ym. Impact of new treatments on hospitalisation, surgery, infection, and mortality in IBD: a focus paper by the epidemiology committee of ECCO. *J Crohns Colitis* 2016;10:216–25.
- 52 Veerappan GR ym. Probiotics for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:324–33.
- 53 Ruuska T ym. Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: results, practical issues, safety, and future perspectives. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1049–54.

vinen riski joutua leikkaukseen on 20 % kolmessa vuodessa ja 34 % viidessä vuodessa (48). Leikkauksen tavoitteena on poistaa suolta niin vähän kuin mahdollista, koska isolla osalla potilaista tauti aktivoituu viiden vuoden seurannassa. Tämän vuoksi Crohnin tauti on IPAA-leikkauksen relatiivinen vasta-aihe (45). Crohnin taudissa leikkaushoitona käytetään muun muassa strikturoplastiaa, suoliresektiota ja joskus vaikeiden perianaalisten komplikaatioiden vuoksi avannetta. Fistuloivassa taudissa voidaan asentaa seton-lanka pitämään tulehduskäytävää

auki (45). Crohnin tautia sairastavien strikturoita voidaan laajentaa endoskooppisesti (49).

Paksu- ja peräsuolen poiston jälkeen komplikaatiot ovat tavallisia. Tauti on yleensä aggressiivinen, kun turvaututaan leikkaushoitoon, ja noin puolelle lapsipotilaista joudutaan tekemään uusintaleikkaus kymmenen vuoden seuranta-aikana (50). Näyttää siltä, että aikuispotilaille tehtävien leikkausten määrä on merkittävästi vähenemässä biologisten lääkkeiden tultua käyttöön (51).

### Muut hoidot

Probioottien ja omega-3-rasvahappojen hyödyttä tulehduksellisen suolistosairauden hoidossa ei ole selvää näyttöä (6,52). Afereesihoito on vain tutkimuskäytössä oleva lääkkeetön hoitomuoto. Se perustuu tulehdussolujen ja sytokiiniin suodattamiseen verenkierrosta. Joidenkin tutkimusten mukaan afereesihoito näyttää subjektiiivisesti tehoavan noin puolelle vaikeaa haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista, mutta osassa tutkimuksista sen tehoa ei ole pystytty osoittamaan (53,54). Suomalaisessa tutkimuksessa havaittiin kliinisen tautiaktiivisuuden lasku, mutta tulehdusarvioissa ei tapahtunut tilastollisesti merkitsevää korjaantumista (53).

Tulehdukselliselle suolistotaudille tyypillistä ovat erilaiset vitamiinien ja hivenaineiden puutokset. Raudanpuutetta korjataan suun kautta (enintään 100 mg/vrk) tai parenteraalisesti annettavalla raudalla (55). Folaatin ja B<sub>12</sub>-vitamiin-

nin korvaushoitoa voidaan tarvita etenkin ileumresektion jälkeen (56). D-vitamiinin ja kalsiumin riittävästä saannista tulee huolehtia (D-vitamiinia 400–800 IU/vrk ja kalsiumia 1–2 g/vrk) (56).

### Potilaiden seuranta

Lisääntyneen syöpäriskin vuoksi tulehduksellista suolistotautia sairastaville aikuispotilaille suositellaan kontrollitähystystutkimuksia 1–3 vuoden välein, kun tauti on kestänyt 5 vuotta. Ulosteen kalprotektiinitasojen seurannalla tähystysajankohta voidaan kohdentaa aiempaa paremmin, koska remissiossa olevilla potilailla ei ole syöpäriskiä (57). Syöpäriski on noin 25 % 30 vuoden sairastamisen jälkeen (58). Vain noin 10 %:lla potilaista tauti säilyy remissiossa vuosia (11). Lapsipotilailla tähystysten tarve harkitaan yksilöllisesti, mutta yleensä diagnoosivaiheessa tehtyjen tähystysten jälkeen seurattatähystys on viimeistään aiheellinen taudin kestänyt 5–8 vuotta (59).

Haavaiseen paksusuolitulehdukseen sopiva taudinkuva voi osoittautua seurattatutkimuksissa Crohnin taudiksi. Lasten tulehduksellisen suolistotaudin hoito ja seuranta on keskitetty erikoissairaanhoidon. Perusterveydenhuollosta voidaan ohjata potilasta ottamaan yhteyttä hoitamaan yksikköön, mikäli taudin oireet aktivoituvat tai herää epäily lääkitysten haittavaikutuksista. Seurattavia oireita ovat muun muassa kuume, mahakipu, veriulosteet, ripuli ja ulostamiskertojen määrän lisääntyminen (yli 3–5 kertaa vrk:ssa ja tarve ulostaa yöllä) sekä yleinen toimintakyky.

### Psyykinen ja sosiaalinen tuki

Taudin psyykinen kuormittavuus tulee ottaa huomioon lapsia ja nuoria hoidettaessa. Koulun ja sosiaalisten aktiviteettien välttäminen on yleistä runsaasti oireilevilla potilailla. Erityisesti heillä ilmenee psyykkisen tuen tarvetta. Tulehduksellista suolistotautia sairastavan lapsen ja nuoren elämänlaadun on todettu olevan huonompi ja masentuneisuus yleisempää kuin terveiden ikätoverien (60). Psyykkisen tuen järjestämisessä on vielä haasteita ja erikoissairaanhoidossa se tarkoittaa lähinnä lasten- tai nuorisopsykiatrisen työryhmän arviota tarpeen mukaan. Osa tulehduksellista suolistotautia sairastavista käy kunnassa perheneuvolassa tai koulu-psykologilla.

- 54 Lindberg A. Long-term follow-up with Granulocyte and Monocyte Apheresis re-treatment in patients with chronically active inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2010;10:73.
- 55 Gasche C ym. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53:1190–7.
- 56 Alkhoury RH, Hashmi H, Baker RD, Gelfond D, Baker SS. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:89–92.
- 57 Nieminen U ym. Inflammation and disease duration have a cumulative effect on the risk of dysplasia and carcinoma in IBD: a case-control observational study based on registry data. *Int J Cancer* 2014;134:189–96.
- 58 Krok KL, Lichtenstein GR. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:43–8.
- 59 Carter MJ ym. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:1–16.
- 60 Turunen P ym. Long-term health outcomes in pediatric inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:56–62.

#### SIDONNAISUUDET

Hanne-Kaisa Kaski: apurahat (Emil Aaltosen Säätiö, Duodecim).  
 Sami Turunen: matka-, majoitus- tai kokouskulut (Otsuka Pharma, MSD, Tillots Pharma).  
 Kaija-Leena Kolho: johtokunnan/hallituksen jäsenyys (Vatsatautien tutkimussäätiö, Advisory Board MSD Finland, Advisory Board Abbvie Finland), konsultointi (Ferring), apurahat (Lastentautien Tutkimussäätiö, HUS evo, Sigrid Juséliuksen Säätiö), luentopalkkiot (Crohn Colitis yhdistys, HY).  
 Petri Kulmala: apurahat (Lastentautien Tutkimussäätiö, Alma och K.A. Snellman Säätiö).

Kaikille tulehduksellista suolistotautia sairastaville lapsille tehdään lausunto Kelan etuisuuksia varten. Kela arvioi vammaistuen saamisen edellytyksiä 6–12 kuukauden välein. Lisäksi Crohn ja Colitis ry. ja Kela järjestävät sopeutumisvalmennuskursseja.

#### Yhteenveto

Lasten lievän ja keskivaikean Crohnin taudin hoidossa voidaan käyttää 6–8 viikon enteraalista ravitsemushoitoa ensisijaisena hoitona remission saavuttamiseksi. Suomessa sen käyttö on vähäistä hoidon toteuttamiseen liittyvien ongelmien vuoksi. 5-ASA-valmisteita ja sulfasalatsiinia käytetään koliitin hoitoon. Keskivaikeassa ja vaikeassa taudissa käytetään remission saavuttamiseksi kortikosteroideja (prednisoloni). Proktiitin hoidossa voidaan käyttää paikallisia 5-ASA- ja steroidivalmisteita.

Jos tauti ei reagoi edellä mainituille hoidoille tai on hyvin laaja-alainen, harkitaan biologista hoitoa. Remission ylläpidossa käytetään 5-ASA-valmisteita, atsatiopriinia tai metotreksaattia tai TNF- $\alpha$ -salpaajia. Fistuloivan taudin hoidossa käytetään antibiootteja (metronidatsoli ja siprofloksasiini) niin kauan kuin tauti erittää ja pitkäaikaishoitona biologisia lääkkeitä, kun tulehduskäytävän aukipitämiseksi on asennettu seton-lanka. Yhteistyö kirurgin kanssa on oleellista.

Jos lääkehoito epäonnistuu tai ilmaantuu komplikaatioita, kuten vaikeita striktuuroita ja perianaalisia ongelmia, harkitaan leikkaushoi-

toa. Crohnin taudin leikkaushoidon jälkeen remission ylläpitohoito harkitaan yksilöllisesti.

Lasten kroonisen paksusuolitulehduksen hoito mukailee aikuisten hoitoa. Proktiitissa ja sigmoidin alueella ulottuvassa taudissa voidaan myös käyttää paikallisia lääkevalmisteita. Lievässä taudissa käytetään 5-ASA-valmisteita suun kautta. Keskivaikeassa taudissa hoitoon lisätään kortikosteroidi, jos tulehdus ei rauhoitu 5-ASA-valmisteilla. Steroideista riippuvaan tautiin aloitetaan ylläpitohoitoksi tiopuriinihoito. Steroideille reagoimattomaan vaikeaan tautiin voidaan käyttää siklosporiinia tai yleisemmin infliksimabia. Mikäli ilmaantuu komplikaatioita (kuten fulminantti koliitti tai toksinen megakoolon) tai lääkehoito epäonnistuu, edetään leikkaushoitoon.

Lasten tulehduksellinen suolistotauti käyttäytyy aggressiivisemmin kuin aikuisten, ja taudin varhainen toteaminen ja hoito turvaavat normaalin kasvun ja kehityksen. Psykkinen sekä sosiaalinen tuki on tärkeää nuorena tulehdukselliseen suolistotautiin sairastuneille. Moniammatillisen hoidon turvaamiseksi lasten tulehduksellisen suolistotaudin hoidon päävastuu tulee keskittää yliopistosairaaloihin. Nuoren potilaan aikuistumisen myötä tulee erikoissairaanhoidossa huolehtia hoitovastuun siirtämisestä aikuispuolelle. Viime vuosien aikana uudet biologiset lääkkeet ovat mullistaneet vaikean tulehduksellisen suolistosairauden hoidon ja uusia lääkkeitä kehitetään jatkuvasti. ●

**English summary** | [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) | in english

The treatment of paediatric inflammatory bowel disease has diversified

**HANNE-KAISA KASKI**  
M.D., Ph.D., Specialising Physician  
Oulu University Hospital, Clinic of  
Children and Adolescents  
hanne-kaisa.kaski@ppshp.fi  
**SAMI TURUNEN**  
**KAIJA-LEENA KOLHO**  
**PETRI KULMALA**

# The treatment of paediatric inflammatory bowel disease has diversified

The incidence of chronic inflammatory bowel disease (IBD; i.e. Crohn's disease and ulcerative colitis) in children has been rising during the last decades especially in Western countries. The peak incidence of this autoimmune disease is in adolescence and young adults. The ultimate aetiology of IBD is still unknown. The severity of the disease is often more complicated in children versus adults, and the major purpose of the treatment of paediatric IBD is to secure normal growth and pubertal development.

There is no curative treatment, but the aim of the treatment is to reduce inflammation, avoid relapses and ease the symptoms. Along with the medication, mental support plays an important role in the treatment of IBD in children. The medical treatment is based on 5-ASA products and sulphasalazopyridine in mild IBD as well as extensive enteral nutrition (EEN) as an option in the treatment of Crohn's disease. With a more severe disease, corticosteroids or immunomodulatory drugs (such as thiopurines and methotrexate) can be used. Biologic agents such as anti-TNF- $\alpha$  antibodies (infliximab and adalimumab) are novel therapies which have revolutionized the treatment of paediatric IBD.

If the medical treatment fails or causes significant side effects, surgery should be considered. Indications for surgery include massive haemorrhage, perforation, fulminant colitis, stricture, abscess, fistula (in Crohn's disease), toxic megacolon, dysplasia, growth failure and pubertal delay. For ulcerative colitis the current standard surgical procedure is total colectomy and ileoanal pull-through with anal anastomosis (IPAA). Most patients with Crohn's disease will need surgery at some point in their lives, and the aim of surgery is to resect as little bowel as possible. New biological drugs are constantly being developed, and it seems that the number of surgical procedures is decreasing due to improved medical therapy.