

**Vanhemmalla iällä puhjenneet tulehdukselliset  
suolistosairaudet – diagnostiikka, kliininen kuva,  
hoitokäytännöt ja taudinkulku**

Laura Tuutti

Lääketieteen kandidaatti

Helsingin yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

Helsinki 15.4.2021

Tutkielma

[laura.tuutti@helsinki.fi](mailto:laura.tuutti@helsinki.fi)

Ohjaaja: Markku Nissinen, LT

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

## HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Clinicum	
Tekijä – Författare – Author Laura Tuutti			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Vanhemmalla iällä puhjenneet tulehdukselliset suolistosairaudet – diagnostiikka, kliininen kuva, hoitokäytännöt ja taudinkulku			
Oppiaine – Läroämne – Subject Lääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level Lisensiaatin tutkielma	Aika – Datum – Month and year 11.6.2021	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 26 + 1	
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Krooniset tulehdukselliset suolistosairaudet, eli Crohnin tauti ja haavainen paksusuolentulehdus, ovat perinteisesti olleet nuorten ihmisten sairauksia. Viime aikoina tieteellisessä yhteisössä ja kliinisessä työssä on kuitenkin havaittu taudin puhkeamisen yleistyneen myös vanhemmalla iällä. Ensimmäiset tutkimukset aihepiiristä ehdottivat vanhuksilla lievempää taudinkuvaa, mutta tuoreimpien meta-analyysien mukaan taudinkuva on vähintään yhtä vakava kuin nuoremmilla. Uudet biologiset lääkehoidot ovat merkittävästi tehostaneet sairauksien hoitoa, mutta tutkimustulokset lääkkeiden tehosta ja turvallisuudesta vanhusväestöllä ovat hyvin vähäisiä. Tehokkaampien eli immunomoduloivien ja biologisten lääkkeiden käyttö vanhemmissa ikäryhmissä on ollut selvästi nuorempia vähäisempää, mutta tutkimuksissa vanhuksilla sairauden on yhtä usein tai jopa useammin todettu johtavan leikkaukseen ja sairaalahoitoon leikkauskomplikaatioiden ollessa vanhusväestöllä korostuneempia ja vakavampia.</p> <p>Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tarjota suomalaisen väestöön perustuvaa tietoa vanhuusiällä puhjenneiden tulehduksellisten suolistosairauksien diagnostiikasta, taudinkulusta sekä käytettyjen hoitomuotojen eroista ja yhtäläisyyksistä nuorempaan väestöön verrattuna.</p> <p>Tutkimuksessa havaittiin Suomessa diagnostiikan olevan tehokasta, sillä diagnoosiviive ei vanhusväestöllä ollut nuoria pidempi. Tauti oli diagnoosihetkellä ikäryhmien välillä pitkälti samanlainen laboratoriotuloksiin ja taudin vakavuusluokitukseen perustuen. Vanhuksilla Crohnin taudissa suoliston ulkopuolisia oireita oli nuoria ikäryhmiä vähemmän ja haavaisessa koliitissa ripulia todettiin vanhemmilla nuoria harvemmin. Ensilinjan hoito oli ikäryhmien välillä pitkälti samankaltaista. Seurannassa sairaalahoitojen määrässä tai kestossa ei havaittu eroja, mutta Crohnin taudissa vanhusväestöllä tauti johti leikkaukseen selvästi useammin. Kortikosteroidien ja 5-ASA valmisteiden käyttö oli yhtäläistä, mutta vanhusväestössä käytettiin selvästi vähemmän immunomoduloivia sekä biologisia lääkkeitä.</p> <p>(212 sanaa)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords IBD, Elderly, Colitis Ulcerosa, Crohn's Disease			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helsingin yliopiston kirjasto			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

1 Johdanto .....	1
2 Tutkimuksen tavoitteet.....	7
3 Aineisto ja menetelmät.....	7
4 Tulokset.....	10
4.1 Kliininen taudinkuva diagnoosihetkellä.....	10
4.2 Ensilinjan hoito .....	15
4.3 Vastearvio .....	16
4.4. Taudinkulku .....	17
5 Johtopäätökset ja pohdinta .....	19
Lähdeluettelo .....	21

# 1 Johdanto

Krooniset tulehdukselliset suolistosairaudet [Inflammatory Bowel disease eli IBD] käsittävät Crohnin taudin [CD] ja haavaisen paksusuolentulehduksen eli ulseratiivisen koliitin [UC]. Sairaudet ovat kroonisia, uusiutuvia ja etiologialtaan tuntemattomia tulehduksellisia sairauksia, joita on perinteisesti pidetty nuorten ihmisten sairauksina ilmaantuvuuden ollessa suurinta Crohnin taudissa 20-30 -vuotiailla ja ulseratiivisessa koliitissa 30-40 -vuotiailla. Vanhemmalla iällä diagnosoitujen sairauksien esiintyvyyden kasvu ja samanaikainen väestörakenteen vanheneminen tarkoittavat alati suurenevaa IBD:tä sairastavaa vanhusväestöä.

Viimeisimmät arviot sairauksien esiintyvyydestä länsimaissa yli 60-vuotiailla ovat UC:n osalta 1/8 600 ja CD:n osalta 1/22 000 <sup>[1]</sup>. Yli 60-vuotiaiden osuus kaikista sairastuneista on noin 10-15 prosenttia <sup>[2, 5]</sup>. Esiintyvyyden tarkkaa arviointia vaikeuttaa erotusdiagnoosiikka vanhusväestössä, sillä tulehdukselliset suolistosairaudet saatetaan virheellisesti diagnosoida vanhemmalla iällä yleisempiin sairauksiin kuten iskeemiseksi koliitiksi, divertikuliittiin liittyväksi koliitiksi, infektioiden (etenkin *clostridium difficile*) aiheuttamaksi koliitiksi, tai tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyväksi enterokoliitiksi [10]. Virhediagnoosit ovatkin vanhusväestössä huomattavasti yleisempiä (60 %) verrattuna nuorempiin ikäryhmiin (15%). Lisäksi diagnoosin viive voi vanhuksilla olla jopa 6 vuotta, nuoremmassa ikäryhmissä keskiarvon ollessa 2 vuotta. <sup>[2]</sup>

IBD:tä sairastavan populaation vanheneminen sekä yli 60-vuotiaiden ikäryhmässä lisääntynyt esiintyvyys on herättänyt tutkimusyhteisön kiinnostuksen vanhemmalla iällä puhkeavaa taudinkuvaa ja -kulkua kohtaan. Ensimmäiset tutkimukset aihepiiristä ehdottivat vanhemmalla väestöllä lievempää taudinkuvaa <sup>[3]</sup>, mutta myöhempien meta-analyysien mukaan taudinkuva yli 60-vuotiaiden ryhmässä oli kyllä diagnoosihetkellä lievempi, mutta tauti johti yhtä usein tai jopa useammin leikkaukseen nuorempaan väestöön verrattuna <sup>[2, 4, 5, 37]</sup>. Erilaisista väestöpopulaatioista on saatu myös huomattavan risteäviä tuloksia, sillä esimerkiksi japanilaisella väestöllä toteutettu tutkimus totesi vanhemmalla iällä puhkeavan haavaisen koliitin huomattavasti vakavammaksi taudiksi

johtaen selvästi useammin sairaalahoitoon ja leikkaukseen <sup>[36]</sup>. Myös immunomoduloivien sekä biologisten lääkkeiden käyttö vanhuksilla on huomattavasti vähäisempää <sup>[2, 5]</sup>, vaikka vaste lääkityksiin eri ikäryhmissä onkin pitkälti yhtäläinen <sup>[9]</sup>. Epäselvää tosin on johtuuko selvästi vähäisempi käyttö lievemmästä taudinkuvasta vai haluttomuudesta hoitaa vanhuksia kyseisillä lääkeryhmillä korostuneiden haittavaikutusten vuoksi <sup>[7, 8]</sup>. Nykyiset Suomessa käytössä olevat hoitosuosituksukset eivät suoranaisesti tee eroa eri ikäisten potilaiden välillä.

Tuorein pelkästään populaatiokohortteihin perustuva meta-analyysi vuodelta 2020 kuvaa aikuisiällä alkavaa ja vanhemmalla iällä alkavaa IBD:tä pitkälti samanlaisena. Meta-analyysi sisälsi yhteensä yli 70 000 potilasta seuranta-ajan keskiarvon ollessa 4,2 vuotta ja mediaanin 9,6. Tutkimuksen mukaan operatiivisen hoidon riski eri ikäryhmissä oli yhden (OR 1.01) ja viiden vuoden (OR 1.04) kohdalla yhtä suuri. Leikkauksen suhteen vanhemmissa ikäryhmissä komplikaatioita oli jopa 19 %:lla. Sairaalaan joutumisen riskin osalta ei meta-analyysiä suoritettu ja tämän suhteen osa tutkimuksista havaitsikin riskin sairaalahoitoiselle taudille samanlaiseksi eri ikäryhmissä, kun osa taas totesi riskin olevan vanhusväestössä jopa suurempi. Käytetyissä lääkityksissä sen sijaan eroja todettiin – kortikosteroidien käyttö ei merkittävästi eronnut ikäryhmissä kummassakaan taudissa, mutta immunomoduloivien lääkkeiden suhteen selvä ero oli nähtävissä niin Crohnin taudissa (OR 0.62) kuin ulseratiivisessa koliitissa (OR 0.58). TNF $\alpha$ -estäjille ero oli vielä selvempi – molemmissa tautitiloissa OR 0.36. Laajan meta-analyysin haittapuolena oli tuoreen potilasdatan puuttuminen – tuoreimmat tapaukset olivat 2000-luvun alkupuolelta. <sup>[5]</sup>.

Toiset meta-analyysit löysivät eroa riskissä operatiivisen hoidon suhteen. Ananthkrishan et al <sup>[4]</sup> totesivat CD:n osalta yhtenevän leikkausriskin, mutta havaitsivat UC:n suhteen selvän riskin kasvun vanhemmassa ikäryhmässä diagnoosin saaneilla (OR 1.36; 95 % CI 1.18-1.57). Mañosa et al <sup>[12]</sup> toteavat samansuuntaisen löydöksen. Myös sairaalahoidon riskin suhteen eroavuuksia on löydetty viitaten iäkkäämpien suurempaan riskiin (HR 1.29; 95% CI,1.01–1.63) <sup>[11]</sup> (OR 1.14; 95 % CI 1.09-1.20) <sup>[4]</sup>, (HR 1.34; 95% CI 1.16–1.55) <sup>[13]</sup>.

Ruotsalainen tuore IBD-rekisteriin pohjautuva tutkimus kattoi kaikki vuosina 2006-2013 diagnosoidut UC ja Crohnin tauti tapaukset. Yli 60-vuotiaana diagnoosin saaneita oli tässä aineistossa jopa 23 %. Käytetyn lääkityksen suhteen tutkimukset olivat linjassa edellä esiteltyjen meta-analyysien kanssa niin, että vanhemmassa populaatiossa biologisten ja immunomoduloivien lääkkeiden käyttö oli selvästi vähäisempää. Erona meta-analyyseiin ruotsalaiset totesivat vanhemmalla iällä diagnosoitujen potilaiden taudinkulun johtavan useammin (5 vuoden kuluessa 13 95 % CI 12-14%) leikkaukseen aikuisiällä diagnoosin saaneisiin verrattuna (5 vuoden kuluessa 10 % 95 CI 9-10 %).

Vertailua eri ikäryhmien välillä on pyritty tekemään myös erilaisiin tautiluokituksiin ja -tyypityksiin perustuen. Crohnin taudissa taudin vakavuutta voidaan luokitella SES-CD luokituksella (<https://www.igibdscores.it/en/info-sescd.html>), ja sairauden luonnetta voidaan lisäksi luokitella tyyppin (tulehduksellinen, fistelöivä, strikturoiva) ja sijainnin perusteella (terminaalinen ileum, koolon, ileokoolon, ohutsuoli ja ylä gi-kanava). UC:tä taas voidaan luokitella käyttäen Mayo-Scorea (<https://www.mdcalc.com/mayo-score-disease-activity-index-dai-ulcerative-colitis>), sekä taudin tarkempaa sijaintia (proktiitti, proktosigmoidiitti tai koko koolon) ja Montreal luokituksen mukaista jaottelua (<https://www.mdcalc.com/montreal-classification-inflammatory-bowel-disease-ibd>).

Pitkään on puhuttu lievemmästä taudinkuvasta vanhusväestöllä, mutta etenkin UC:n kohdalla ensimmäiset oireet voivat vanhusväestössä olla jopa voimakkaampia <sup>[2]</sup>. Crohnin taudissa vanhuksilla alkuperäiset oireet ovat usein lievempiä ja kliiniseen kuvaan kuuluu vähemmän ripulia, alavatsakipuja, painonlaskua ja kuumetta <sup>[2, 3]</sup>, mutta useammin verenvuotoa ja anaalifistuloita <sup>[3]</sup>. Tauti on usein inflammatorinen [OR 1.19, 95% CI 1.07 – 1.33], ja harvemmin strikturoiva tai penetroiva <sup>[2]</sup>. Vanhuksilla tauti paikallistui nuorempia selvästi useammin kooloniin [OR 2.56, 95% CI 1.88 – 3.48]. <sup>[2]</sup> UC:n kliinisessä taudinkuvassa on vanhuksilla vähemmän veristä ripulia ja vatsakipuja mutta nuoria useammin ummetusta. <sup>[2, 3]</sup> Vanhuksilla tauti paikallistui nuoria useammin vasemmanpuoleiseksi paksusuolentulehdukseksi tai peräsuolitulehdukseksi. <sup>[2, 4]</sup>

Tutkimus aihepiiristä on edelleen melko vähäistä ja tulokset joiltakin osin ristiriitaisia. Koska leikkaustarve ja yleinen taudinkulku kuitenkin vaikuttavat samankaltaisilta, herättää merkittävä ikäryhmien välinen ero lääkkeiden käytössä kiinnostavia kysymyksiä. Tulokset voivat viitata matalampaan taipumukseen hoitaa vanhuksia immunosuppressiivisilla sekä biologisilla lääkkeillä, joilla joissakin tutkimuksissa on havaittu olevan vakavampi haittavaikutusprofiili vanhusväestössä mm. lymfooma- ja infektoriskien kasvaessa. [2, 7, 17, 18, 18] Sopivan lääkityksen valintaa vaikeuttaa myös se, että vanhemmat ikäryhmät suljetaan usein pois kliinisistä lääketutkimuksista. [20]

Tulehduksellisten suolistosairauksien lääkityksessä peruslääke lievässä ja keskivaikeassa haavaisessa koliitissa on hoitosuosituksen mukaan 5-ASA valmiste, Suomessa käytännössä Mesalatsiini. Valmistella on paikallinen tulehdusta rauhoittava vaikutus suolen limakalvoon. 5-ASA:n rooli Crohnin taudin hoidossa on tuoreimpien Cochrane analyysien valossa aiempaa kiistellympi ja tutkimustuloksia aiheesta on moneen suuntaan [21], mutta CD:ssäkin 5-ASA valmisteita saatetaan lievemmissä tautimuodoissa tai leikkauksen jälkeen käyttää. Vahvan näytön puuttumisesta huolimatta 5-ASA valmisteet ovat runsaassa käytössä niin nuorissa kuin vanhoissa ikäryhmissä. Unkarilainen populaatiokohortti kattoi 11240 vanhempaa UC potilasta sekä 3172 CD potilasta. Näistä 72 % UC potilaista sekä 69 % CD potilaista käytti 5-ASA valmisteita. Nuoremmassa ikäryhmässä luvut olivat 73 % UC potilaista ja 71 % CD potilaista, eli käyttö eri ikäryhmissä oli yhtäläistä [22]. Myös puolalaisessa, 8265 vanhempaa IBD potilasta kattavassa tutkimuksissa nähtiin samansuuntaisia tuloksia – UC potilaista 89 % käytti 5-ASA valmisteita ja CD potilaista valmisteita käytti 76,5 % käytön ollessa yhtäläistä eri ikäryhmissä [23]. Ruotsalaisessa laajassa tutkimuksessa käyttö tosin oli 5 vuoden kohdalla huomattavasti vähäisempää – UC:ssä 57 % ja CD:ssä 29 % [16]. 5-ASA valmisteiden runsasta käyttöä voi selittää niiden melko lievä haittavaikutusprofiili. Valmisteiden tehon eroavuudesta eri ikäryhmien kohdalla ei ole näyttöä [19].

Kortikosteroideilla on tärkeä rooli remission induktiossa, mutta huomattavien haittavaikutustensa suhteen niitä ei suositella ylläpito-hoidoksi. Haittavaikutuksina

kortikosteroideilla on todettu vakavat infektiot, osteoporoosiriski sekä lisääntynyt kuolemanriski [8, 24]. Lisäksi kortikosteroidimonoterapialla hoidetuilla yli 60-vuotiailla oli huomattavasti vakavampia masennus- ja ahdistusoireita 6 kk seurantajaksolla verrattuna muilla lääkkeillä hoidettuihin IBD potilaisiin [25]. Haittavaikutuksista huolimatta osa tutkimuksista on havainnut kortikosteroidien käytön olevan vanhemmissa ikäryhmissä yhtäläistä [5] jopa nuorempia yleisempää [26]. Ruotsalaistutkimuksessa viiden vuoden kohdalla diagnoosista UC potilaista kortikosteroideja käytti 23 % kun immunomoduloivia lääkkeitä vain 9 %, CD potilaiden kohdalla luvut olivat 22 % kortikosteroideja ja 17 % immunomoduloivia.

Immunomoduloivat lääkkeet (tiopuriinit, eli atsatiopriini ja 6-merkaptopuriini sekä metotreksaatti) ovat immuunivastetta rauhoittavia lääkkeitä, joita käytetään aktiivisen IBD:n hoidossa sekä relapsin uusiutumisen estossa. Useat tutkimukset ovat osoittaneet käytön vanhuusiällä diagnosoiduissa sairauksissa olevan aikuisiällä diagnosoituja selvästi vähäisempää. Laajin meta-analyysi osoittaa, että Crohnin taudissa immunomoduloivia lääkkeitä käytti 31.5 %, (RR 0.62) ja haavaisessa koliitissa 16,1 % (RR 0.58). Kyseisen ryhmän lääkkeiden käyttöön on liitetty kasvanut ihosyövän (muut kuin melanooma), verisyöpien sekä virtsateiden syöpien riski [27, 28, 29]. Myös päinvastaisia tutkimustuloksia aiheesta on, sillä Cheddani et al. eivät havainneet kohonnutta syöpäriskiä käytettyään aikavakioitua Coxin mallia [30]. Mahdollisen lisääntyneen syöpäriskin lisäksi immunomoduloivat lääkkeet näyttäisivät altistavan niiden käyttäjiä myös vakaville infektioille sekä opportunistisille infektioille [31].

Viime vuosikymmeninä IBD:n lääkehoito on mullistunut, kun markkinoille on tullut biologisia lääkkeitä, josta voidaan saada hyvä vaste hankalimmissa tautimuodoissa silloinkin kun muiden lääkehoitojen vaste on jäänyt huonoksi. Lääkkeet vaikuttavat tulehduksen välittäjäaineisiin tai estävät tulehdusta aiheuttavien ja ylläpitävien valkosolujen toimintaa. IBD:n hoitoon käytössä on tällä hetkellä kolme TNF- $\alpha$  estäjää; adalimumabi, infliximabi ja golimumabi. Lisäksi käyttöön on tullut myös integriiniestäjä vedolizumabi sekä interleukiiniestäjä ustekinumabi. Retrospektiivisiin tutkimuksiin perustuen biologisia lääkkeitä käytettiin vanhusväestöllä huomattavasti nuorempia



ikäryhmiä vähemmän. 5 vuotta diagnoosin jälkeen lääke oli käytössä vanhemmissa ikäryhmissä UC:ssa vain 2 %:lla ja CD:ssa 6 %:lla, kun nuoremmista ikäryhmissä vastaavat luvut olivat 7 ja 20 %<sup>[16, 32]</sup>. Tutkimustulokset biologisten lääkkeiden tehosta vanhusväestöllä ovat vähäisiä ja osittain ristiriitaisia, sillä usein nämä ikäryhmät on suljettu pois kliinisistä lääketutkimuksista<sup>[19]</sup>. TNF- $\alpha$  estäjien suhteen muutamia tehdyt tutkimukset ovat hyvin pieniä ja arvioivat lääkevastetta pitkälti kliinisen oirekuvan perusteella. Ranskalaistutkimus, joka kattoi 66 vanhemmalla iällä sairastunutta TNF- $\alpha$  estäjällä hoidettua havaitsi 10 viikon kohdalla heikomman vasteen vanhemmilla (68 % vs 89 %), mutta 6 kuukauden kohdalla vaste oli yhtäläinen ikäryhmien välillä<sup>[7]</sup>. Desai et al.<sup>[18]</sup> havaitsivat tutkimuksessaan yhden vuoden kohdalla remission vanhemmissa ikäryhmissä 61 %:lla tutkituista verrattuna nuorempien ikäryhmien 83 %:n remissiovasteeseen. Lääke jouduttiin vanhemmissa ikäryhmissä selvästi useammin lopettamaan (25 % vs. 7 %). Vaikka teho ikäryhmissä ei merkittävästi eronnutkaan, riskit sen sijaan erosivat. Edellä mainitussa ranskalaistutkimuksessa yli 65-vuoden ikä lisäsi riskiä vakaville infektioille ja maligniteeteille (RR 4.7;  $p < 0.001$ )<sup>[7]</sup>. Suuressa seuranta-tutkimuksessa vanhemmat TNF- $\alpha$  estäjiä käyttävät IBD potilaat olivat selvästi suuremmissa riskissä infektioiden (13 % vs 2,6 %), maligniteettien 3 % vs 0 %) ja jopa kuoleman (10 % vs 1 %) suhteen. Tuore meta-analyysi biologisten lääkkeiden turvallisuusprofiileista vanhemmalla väestöllä havaitsi IBD:n osalta vanhuksilla kolminkertaisen riskin vakaviin infektioihin (OR 3.48, 95 % CI:1.98-6.14) ja maligniteetteihin (OR 3.47, 95 % CI: 1.71-7.03)<sup>[34]</sup>. Tuloksien arviointia vaikeuttaa se, että tutkimus ei ottanut huomioon komorbiditeettejä, infektioiden tai maligniteettien tarkempia luokitteluja tai muiden lääkkeiden kuten kortikosteroidien ja immunomoduloivien lääkkeiden samanaikaista käyttöä. Vedolizumabin suhteen Yajnik et al.<sup>[35]</sup> havaitsivat eri ikäryhmissä (<35, 35-55, >55) yhtäläiset kortikosteroidivapaat remissiot seurannassa viikolla 52 (32,6 % vs. 26,7 % vs 28,6 % CD:n osalta ja 33,3 % vs 42,3 % vs 38,1 % UC:n osalta). Mielenkiintoista tutkimuksessa oli myös, että maligniteettien sekä infektioiden suhde eri ikäryhmissä oli melko lailla yhtäläinen (0,4 % vs 0,5 % vs 0 % maligniteettien osalta, 87 % vs 84,7 % vs 77,4 % minkä tahansa infektioiden osalta ja 7,5 % vs 4,4 % vs 0,9 % vakavien infektioiden osalta). Ustekinumabista vanhempien ikäryhmien hoidossa ei laadukasta tutkimustietoa juurikaan ole saatavilla. Useat tutkijaryhmät ovat painottaneet lisätutkimuksen eri lääkitysten tehosta ja haittavaikutuksesta erityisesti vanhusväestössä olevan tarpeen.

## 2 Tutkimuksen tavoitteet

Tämän tutkimuksen tavoitteena on avata ovea suomalaisessa väestössä vanhuusiällä puhjenneiden tulehduksellisten suolistosairauksien taudinkulun ja käytettyjen hoitomuotojen eroihin ja yhtäläisyyksiin aikuisiällä diagnosoituun populaatioon verrattuna. Tutkimus keskittyy analysoimaan ensilinjan hoitoa, sekä vertailemaan taudinkulkua mm. sairaalahoitojaksojen määrän ja pituuden, leikkaushoidon tarpeen sekä käytettyjen lääkityksien avulla. Olemassa oleva tutkimus aihepiiristä on osittain hyvin ristiriitaista etenkin hoitokäytäntöjen taudinkulun suhteen, sillä eri maissa hoitokäytännöt voivat erota merkittävästikin. Tutkimuksen tavoitteena on tuottaa uutta nimenomaan suomalaiseen väestöön perustuvaa tietoa myös kliinisen työn tueksi ja herättää keskustelua ja mielenkiintoa lisätutkimukselle aiheen tiimoilta.

## 3 Aineisto ja menetelmät

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä rekisteritutkimuksena. HUS:in Uranus - potilastietojärjestelmästä tehtiin tautiluokitukseen perustuva tietokantahaku Cressida - ohjelmistolla, jossa vuoden 2016 kesällä haettiin järjestelmästä kaikki potilaat, joilla oli rekisteröity vuosina 2005-2016 sairauskertomusmerkintöjä tietyillä diagnoosikoodeilla Jorvin sairaalassa. Haut tehtiin seuraavilla ICD-10 luokituksen mukaisilla diagnoosikoodeilla:

K51 Haavainen koliitti

K51.0 [Pitkäaikainen] haavainen ohutsuolen ja koolonin tulehdus

K51.1 [Pitkäaikainen] haavainen ileumin ja koolonin tulehdus

K51.2 [Pitkäaikainen] haavainen peräsuolitulehdus

K51.3 [Pitkäaikainen] haavainen peräsuolen ja sigmasuolen tulehdus

K51.4 Koolonin pseudopolyposi

K51.5 Peräsuolen ja koolonin limakalvotulehdus

K51.8 Muu haavainen koliitti

K51.9 Määrittämätön haavainen koliitti

K50 Crohnin tauti [regionaalinen enteriitti]

K50.0 Ohutsuolen Crohnin tauti

K50.1 Crohnin taudin koliitti

K50.8 Muu Crohnin tauti

K50.9 Määrittämätön Crohnin tauti

K52.88 Colitis indeterminate

Haun tuottamat potilaat ryhmiteltiin manuaalisesti kolmeen ryhmään diagnosointihetken iän perusteella; Alle 18-vuotiaat, 18-59 -vuotiaat ja 60-vuotiaat ja tätä vanhemmat. Alle 18-vuotiaana diagnoosin saaneet jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Yli 60-vuotiaiden ryhmästä tutkimukseen valittiin mukaan kaikki, joilta diagnosihetken jälkeistä sairaushistoriaa oli nähtävissä potilastietojärjestelmästä vähintään vuoden verran ja joilla alkuperäinen IBD-diagnoosi ei ole muuttunut muuksi sairaudeksi (eli ns. virhediagnoosit). 18-59 -vuotiaiden ryhmään sovellettiin samoja kriteereitä ja tästä ryhmästä valittiin satunnaisotos verrokkiryhmäksi, jossa mukana oli samassa suhteessa Crohnin tautia ja Colitis Ulcerosaa kuin yli 60-vuotiaiden ryhmässä. Kyseinen haku tuotti yli 60-vuotiaiden ryhmästä 104 potilasta, jotka otettiin mukaan tutkimukseen. Näistä 43:lla (41 %) diagnoosi oli Crohnin tauti ja 61:llä (59 %) Colitis Ulcerosa. Vastaavat otokset valittiin sattumanvaraisesti 18-59 -vuotiaiden ryhmästä kontrolliryhmäksi.

Tutkimukseen valituilta henkilöiltä kerättiin potilastietojärjestelmästä mm. seuraavia tietoja:

- Ikä diagnosihetkellä
- Oireiden kesto ennen diagnoosia
- Diagnoosia edeltävät oireet
- Diagnoosivaiheen tutkimukset
- Crohnin taudin osalta SES-CD luokitus, (mikäli tämä tietojen perusteella oli laskettavissa), taudin tyyppi, sekä sijainti
- Colitis Ulcerosan osalta Mayo-Score, sijainti ja Montreal -luokituksen mukainen jaottelu

- Tiettyjä diagnoosihetken laboratorioarvoja (mm. ulosteen kalprotektiini, CRP, leukosyytit, hemoglobiini)
- Ensilinjan hoitoon aloitettu lääkitys ja/tai leikkaus
- IBD:stä johtuvien sairaalahoitajaksojen määrä sekä sairaalapäivät yhteensä
- Onko potilasta hoidettu leikkauksella ja jos, niin aika diagnoosista ensimmäiseen leikkaukseen
- Kortisonikuurien kokonaismäärä seurantajaksoilla
- Käytetyt IBD-spesifit lääkkeet
- Seurantajakson pituus

Potilaita seurattiin potilastietojärjestelmistä tiedonkeräyspisteeseen saakka (kesä 2016) tai seurannan loppumiseen joko toiselle paikkakunnalle muuton vuoksi tai hoitosuhteen siirtyessä perusterveydenhuollon vastuulle. Huomioitavaa on, että melko suuri osa (51 %) 60 + ikäryhmän hoidosta siirrettiin erikoissairaanhoidosta perusterveydenhuoltoon (terveyskeskukset tai työterveys) seurannan aikana, jolloin seurantaa tämän jälkeen ei enää pystytty tässä tutkimuksessa toteuttamaan. 18-59 -vuotiaiden ikäryhmästä hoitosuhde siirrettiin perusterveydenhuoltoon 30 %:lla potilaista. Tutkimus rajattiin siis kattamaan vain erikoissairaanhoidossa toteutettu hoito.

Kaikki kerätyt tiedot syötettiin tarkoitusta varten tehtyyn Excel-pohjaan. Kerätyt parametreja vertailtiin eri ikäryhmien kesken. Tilastollinen analyysi suoritettiin GraphPad Prism ohjelmistolla (versio 9.1.1). Jatkuville muuttujille käytettiin Mann-Whitney testiä ja kategorisille muuttujille Fisher's exact -testiä. Tilastollisen merkittävyyden rajaksi valittiin  $p < 0.05$ .

Tutkimuksella on HUS:n tutkimuslupa (tutkimusluvan numero HUS/214/2016). Tutkimukselle ei tarvittu eettisen lautakunnan lupaa. Tutkimusaineiston potilaisiin ei otettu yhteyttä.

## 4 Tulokset

Edellä mainitut tutkimuskriteerit täyttäviä potilaita löytyi 104 kappaletta, joista 43:lla diagnosoitiin Crohnin tauti ja 61:llä UC. Miehiä ja naisia tutkimuspopulaatiossa oli 52, eli 50 %. Kontrolliryhmään valittiin saman verran aikuisiällä diagnosoituja saaneita, myös tässä populaatiossa miehiä ja naisia oli 50 %. Keskiarvoikä diagnosoituhetkellä oli tutkimuspopulaatiossa 68 vuotta ja mediaani 67, kun taas kontrolliryhmässä keskiarvoikä oli 31 vuotta ja mediaani 30. Mediaani seuranta-aika yli 60-vuotiaiden ryhmässä oli 44 kuukautta ja 18-59 -vuotiaiden ryhmässä 67 kuukautta.

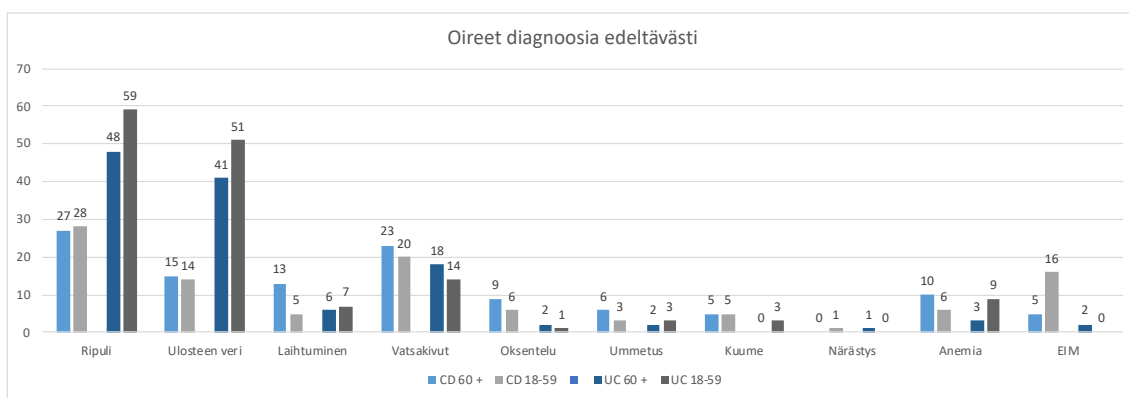
Oireiden kesto kuukausina ennen diagnoosia oli vanhusväestössä keskimäärin 11 kk, mediaani 4 kk ja nuoremmassa verrokkiryhmässä keskimäärin 9 kk, mediaani 4 kk. Tilastollisesti merkitsevää eroa ei diagnosoituvuuden suhteen eri ikäryhmissä siis ollut ( $p=0.600$ ) toisin kuin kansainvälisissä tutkimuksissa on havaittu <sup>[2]</sup>.

### 4.1 Kliininen taudinkuva diagnosoituhetkellä

Oirekirjo eri ikäryhmissä diagnoosia edeltävästi oli hyvin samankaltainen (kts. taulukko 1). Eroina oireissa haavaisessa koliitissa vanhusväestöllä oli nuoria vähemmän ripulia [OR 0.13, 95% CI 0.03 – 0.53] ja Crohnin taudissa suoliston ulkopuolisia oireita (niveltulehdukset, alaselän vaivat, kyhmyruusu, uveiitti ja iriitti) oli vanhemmassa väestössä myös vähemmän [OR 0.22, 95% CI 0.08-0.68]. Diagnosoituhetken laboratorioarvoissa eri ikäryhmien välillä ei todettu suuria eroavaisuuksia (kts. taulukko 2).

	<i>Crohnin tauti</i>		<i>Haavainen koliitti</i>	
	<i>OR (95 % CI)</i>	<i>p-arvo</i>	<i>OR (95 % CI)</i>	<i>p-arvo</i>
<i>Ripuli</i>	0.90 [0.38-2.26]	>0.999	<b>0.13 [0.03-0.53]</b>	<b>0.004</b>
<i>Ulosteen veri</i>	1.11 [0.47-2.59]	>0.999	0.40 [0.17-0.92]	0.057
<i>Laihtuminen</i>	3.29 [1.12-8.99]	0.062	0.84 [0.25-2.47]	>0.999
<i>Vatsakivut</i>	1.32 [0.57-3.12]	0.667	1.41 [0.64-3.16]	0.537
<i>Oksentelu</i>	1.63 [0.52-5.32]	0.571	2.03 [0.23-29.9]	>0.999
<i>Ummetus</i>	2.16 [0.57-8.27]	0.483	0.66 [0.11-3.32]	>0.999
<i>Kuume</i>	1.00 [0.29-3.44]	>0.999	0.00 [0.00-1.14]	0.244
<i>Närästys</i>	0.00 [0.00-9.00]	>0.999	inf [0.11-inf]	>0.999
<i>Anemia</i>	1.87 [0.63-5.94]	0.407	0.30 [0.08-1.07]	0.126
<i>EIM</i>	<b>0.22 [0.08-0.68]</b>	<b>0.011</b>	inf [0.46-inf]	0.496

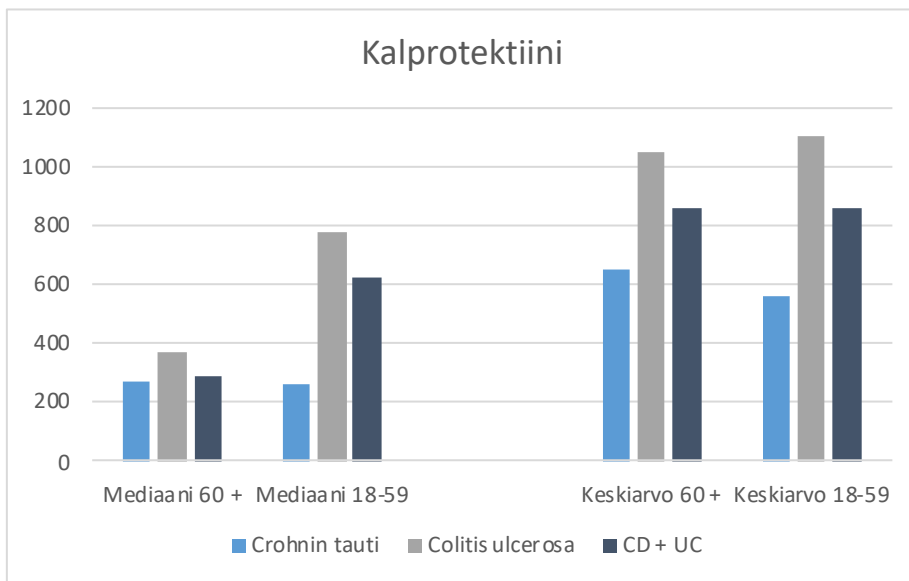
**Taulukko 1:** Oireet diagnoosia edeltävästi \*EIM = Extra intestinal manifestations



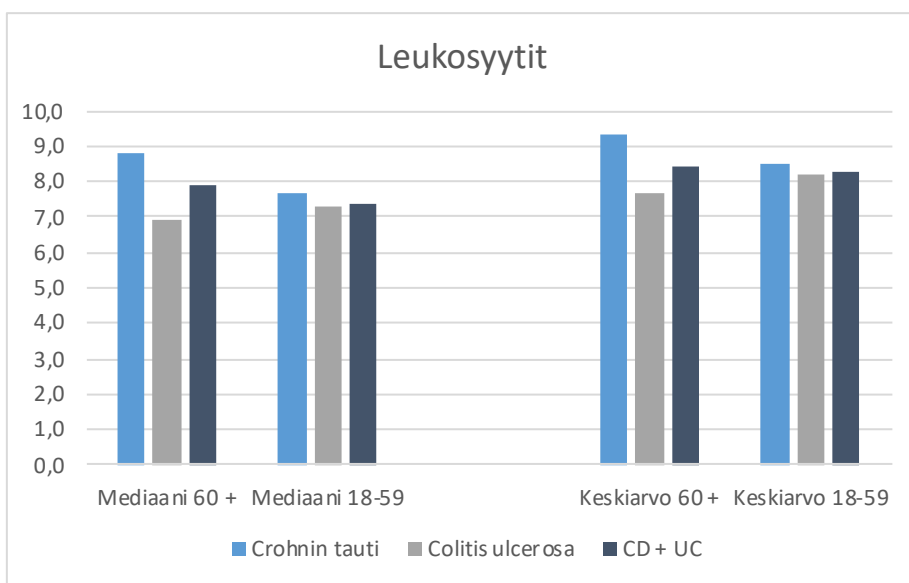
**Kuvaaja 1:** Diagnoosia edeltävät oireet

	<i>Mediaani</i> 60+	<i>Mediaani</i> 18-59	<i>Keskiarvo</i> 60+	<i>Keskiarvo</i> 18-59	<i>p-arvo</i>
<b><i>Crohnin tauti</i></b>					
<i>kalprotektiini</i>	270	265	648	562	0.810
<i>leukosyytit</i>	8.8	7.7	9,3	8.5	0.264
<i>CRP</i>	12	14	56	41	0.814
<b><i>Colitis ulcerosa</i></b>					
<i>kalprotektiini</i>	371	780	1049	1102	0.102
<i>leukosyytit</i>	6.9	7.3	7,7	8.2	0.218
<i>CRP</i>	4	5	22	23	0.863

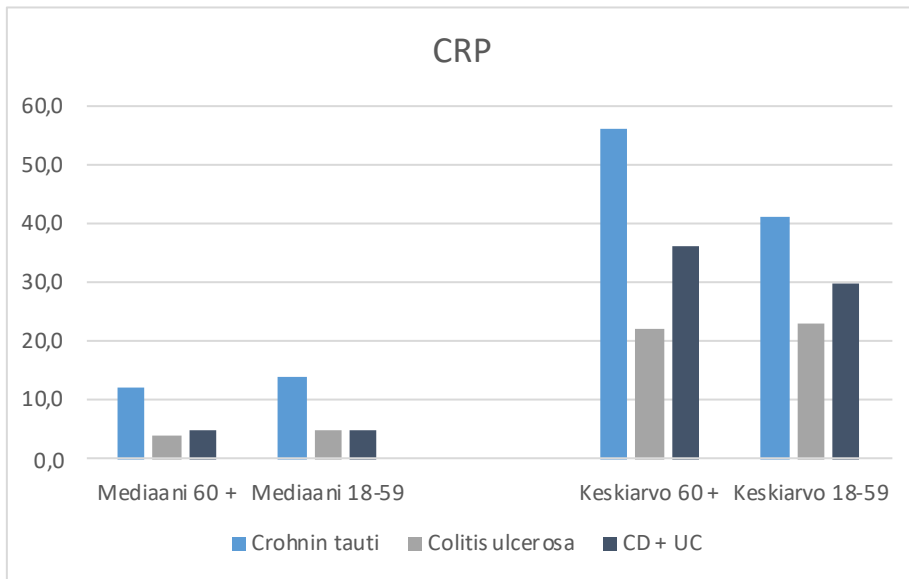
**Taulukko 2:** Diagnoosihetken laboratorioarvot



**Kuvaaja 2:** Kalprotektiini diagnosoisihetkellä



**Kuvaaja 3:** Leukosyytit diagnosoisihetkellä



Kuvaaja 4: CRP diagnoosihetkellä

Edeltävissä meta-analyyseissä Crohnin tauti vanhuksilla oli useimmiten inflammatorinen ja harvemmin nähtiin strikturoivaa tai penetroivaa taudinkuvaa. Lisäksi tauti useimmiten paikallistui kooloniin. [2] Tämän tutkimuksen aineistossa strikturoiva tautityyppi oli vanhemmassa väestössä yleisempi, tosin ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Sijainniltaan koolon oli yleisin, mutta tilastollista merkittävyyttä ei tässäkään todettu (taulukko 3). SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) on yleisesti käytetty luokitus kuvaamaan taudin vaikeusastetta. Luokitus olisi omiaan tarjoamaan vertailukelpoisen kvalitatiivisen määreen tutkimustarkoituksiin, mutta harmillisesti tätä ei ole kansainvälisissä tutkimuksissa juurikaan käytetty. Tässä tutkimuksessa SES-CD luokitus laskettiin jälkikäteen niissä tapauksissa, joissa se endoskopiakertomuksen perusteella oli mahdollista tehdä. Taulukko 4 kuvaa SES-CD vertailua; Vanhemmassa ikäryhmässä mediaani pistemäärä oli 6, kun nuoremmassa mediaani oli 4.



	<i>OR (95 % CI)</i>	<i>p-arvo</i>
<b><i>Tautityyppi</i></b>		
<i>intraluminaalinen</i>	<i>0.30 [0.06-1.32]</i>	<i>0.265</i>
<i>fistelöivä</i>	<i>0.46 [0.12-1.74]</i>	<i>0.483</i>
<i>strikturoiva</i>	<i>2.98 [1.00-8.90]</i>	<i>0.072</i>
<b><i>Taudin sijainti</i></b>		
<i>terminaalinen ileum</i>	<i>0.86 [0.28-2.49]</i>	<i>&gt;0.999</i>
<i>koolon</i>	<i>1.40 [0.57-3.70]</i>	<i>0.635</i>
<i>ileokoolon</i>	<i>0.70 [0.28-1.82]</i>	<i>0.627</i>
<i>ohutsuoli ja ylä-GI</i>	<i>1.13 [0.40-2.83]</i>	<i>&gt;0.999</i>

**Taulukko 3:** Crohnin tauti luokitus

	<i>Mediaani 60 +</i>	<i>Mediaani 18-59</i>	<i>p-arvo</i>
<b><i>SES-CD</i></b>	<i>6.0</i>	<i>4.0</i>	<i>0.296</i>

**Taulukko 4:** Crohnin taudin vakavuusaste

Voidaan siis todeta, että tämän tutkimuksen populaatiossa Crohnin tauti eri ikäryhmissä oli pitkälti samanlainen tautityypiltään sekä vakavuudeltaan diagnoosihetkellä.

Haavaista koliittia voidaan luokitella kahdella eri tavalla. Montrealin luokitus kertoo taudin sijainnin (E1=rektum, E2=laskeva koolon ja distaaliset osat, E3=laskevasta koolonista proksimaalisemmin) sekä vakavuusasteen (S1=lievä, S2=kohtalainen, S3=vakava). Mayo-Score luokittelee taudin vakavuuden perustuen mm. ulosteen laatuun, ulosteen vereen, endoskooppisiin löydöksiin sekä klinikon kokonaisarvioon. Pistemäärä vaihtelee välillä 0 ja 12. Tässä tutkimuksessa, kuten edeltävissä meta-analyyseissä, tauti oli vanhemmassa väestössä selvästi useammin vasemmanpuoleinen (kts. taulukko 5), mutta löydökset tässä populaatiossa eivät tue edeltäviä havaintoja haavaisen koliitin vakavammasta tautimuodosta vanhuksilla vaan tauti vaikutti olevan vanhemmilla jonkin verran lievempi (kts. taulukot 5 ja 6).

	<i>OR (95 % CI)</i>	<i>p-arvo</i>
<b><i>Sijainti</i></b>		
<i>E1</i>	<i>0.41 [0.13-1.42]</i>	<i>0.240</i>
<i>E2</i>	<b><i>2.85 [1.34-6.13]</i></b>	<b><i>0.013</i></b>
<i>E3</i>	<i>0.45 [0.22-0.94]</i>	<i>0.046</i>
<b><i>Taudin vakavuus</i></b>		
<i>S0</i>	<i>inf.</i>	<i>&gt;0.999</i>
<i>S1</i>	<i>2.35 [1.07-5.12]</i>	<i>0.039</i>
<i>S2</i>	<b><i>0.30 [0.14-0.63]</i></b>	<b><i>0.002</i></b>
<i>S3</i>	<i>1.22 [0.33-3.80]</i>	<i>&gt;0.999</i>

**Taulukko 5:** Haavaisen koliitin Montreal -luokitus

	<i>Mediaani 60 +</i>	<i>Mediaani 18-59</i>	<i>p-arvo</i>
<b><i>Mayo-Score</i></b>	<i>6</i>	<i>7</i>	<b><i>0.011</i></b>

**Taulukko 6:** Haavaisen koliitin Mayo-Score luokitus

#### 4.2 Ensilinjan hoito

Ensilinjan hoitoa arvioitaessa määriteltiin diagnoosin jälkeinen lääkehoito, mahdollinen sairaalahoitajakso ja tämän kesto sekä myös se, mikäli tauti vaati leikkausta heti diagnoosin asettamisen jälkeen. Joissakin tapauksissa diagnoosi saavutettiin vasta leikkauksessa. Tilastollisesti merkitsevää eroa ei ensilinjan hoidossa eri ikäryhmissä tässä tutkimuksissa todettu. Tämän tutkimuksen osalta Crohnin tauti johti diagnosihetkellä vanhemmalla väestöllä useammin leikkaukseen (OR 2.59, 95 % CI: 0.63-9.67) ja sairaalahoitajaksoon (OR 2.10, 95 % CI: 0.81-5.53), mutta tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Vanhusten haavaista koliittia sen sijaan tämän tutkimuksen otoksessa hoidettiin hiukan harvemmin sairaalassa ja lisäksi i.v. kortisonien, mikrobilääkkeiden sekä immunomoduloivien lääkkeiden käyttö ensilinjan hoidossa oli harvinaisempaa, mutta nämäkään erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Eri ikäryhmiä hoidettiin siis taudin diagnosoinnin jälkeen hyvin pitkälti samalla tavalla ja samoilla lääkityksillä (kts. taulukko 7). Myöskään sairaalahoidon kestossa ei ollut eroa (kts. taulukko 8).

	<i>Crohnin tauti</i>		<i>Haavainen koliitti</i>	
	<i>OR (95 % CI)</i>	<i>p-arvo</i>	<i>OR (95 % CI)</i>	<i>p-arvo</i>
<b><i>Hoito</i></b>				
<i>Hospitalisaatio</i>	2.10 [0.81-5.35]	0.171	0.56 [0.21-1.42]	0.338
<i>Leikkaus</i>	2.59 [0.63-9.67]	0.313		>0.999
<b><i>Lääkitys</i></b>				
<i>Kortisoni i.v.</i>	1.00 [0.15-6.62]	>0.999	0.59 [0.21-1.82]	0.559
<i>Kortisoni p.o.</i>	0.91 [0.39-2.13]	>0.999	0.55 [0.28-1.14]	0.146
<i>Paikallinen kortisoni</i>	1.00 [0.15-6.62]	>0.999	1.70 [0.59-4.38]	0.444
<i>Antibiootti</i>	0.74 [0.32-1.81]	0.658	0.40 [0.17-0.92]	0.057
<i>Mesalatsiini</i>	1.36 [0.45-3.75]	0.783	1.80 [0.65-5.40]	0.422
<i>Immunomoduloiva</i>	0.86 [0.28-2.49]	>0.999	0.24 [0.02-1.52]	0.365
<i>Biologinen</i>		>0.999		>0.999

Taulukko 7: Ensilinjan hoito

	<i>Mediaani 60+</i>	<i>Mediaani 18-59</i>	<i>p-arvo</i>
<i>Crohnin tauti</i>	8	7	0.434
<i>Colitis ulcerosa</i>	7.5	6	0.174

Taulukko 8: Sairaalahoidon kesto

### 4.3 Vastearvio

Vastearvio suoritetaan yleensä noin 6-12 kuukauden kuluttua diagnoosin saamisesta ja lääkityksen aloittamisesta. Vastearvion kohdalla arvioitiin oliko kalprotektiini korjaantunut (mikäli primääristi mitattu), sekä oliko primäärivaiheen oire väistynyt. Lisäksi usein vastearviossa tehdään myös gastro- tai kolonoskopia ja joissain tapauksissa otetaan myös histologiset näytteet skopian yhteydessä. Eroa kalprotektiinin korjaantumisessa tai primäärivaiheen oireiden väistymisessä ei eri ikäryhmissä löytynyt (taulukko 9), mutta vanhemmissa ikäryhmissä vastearvion tekotapa erosi nuoremmista. Crohnin taudin ollessa kyseessä skopia oli yleistä, mutta haavaisessa koliitissa vastearvio perustui selvästi useammin vanhusväestössä pelkkiin oireisiin [OR 5.78, 95% CI 1.21-27.1].

	<i>Crohnin tauti</i>		<i>Haavainen koliitti</i>		<i>Molemmat</i>	
	<i>OR (95 % CI)</i>	<i>p-arvo</i>	<i>OR (95 % CI)</i>	<i>p-arvo</i>	<i>OR (95 % CI)</i>	<i>p-arvo</i>
<b><i>Vastearvio</i></b>						
<i>Oireet</i>	0.00 [0.00-2.15]	0.494	<b>5.78 [1.21-27.1]</b>	<b>0.030</b>	2.66 [0.86-7.89]	0.165
<i>Skopia</i>	0.40 [0.16-1.13]	0.130	0.53 [0.26-1.15]	0.136	<b>0.49 [0.28-0.88]</b>	<b>0.026</b>
<i>Oireet ja skopia</i>	<b>4.07 [1.30-11.0]</b>	<b>0.020</b>	1.00 [0.47-2.15]	>0.999	1.66 [0.91-3.17]	0.154
<b><i>Kalprotektiini</i></b>						
<i>Ei korjaantunut</i>	1.57 [0.60-3.93]	0.463	0.54 [0.24-1.25]	0.197	0.84 [0.45-1.56]	0.634
<i>Korjaantunut</i>	0.64 [0.25-1.68]	0.463	1.86 [0.80-4.18]	0.197	1.19 [0.64-2.23]	0.634
<b><i>Primäärivaiheen oire</i></b>						
<i>Ei korjaantunut</i>	0.88 [0.33-2.34]	>0.999	0.86 [0.39-1.86]	0.837	0.87 [0.48-1.59]	0.753
<i>On korjaantunut</i>	1.13 [0.43-3.05]	>0.999	1.16 [0.54-2.56]	0.837	1.15 [0.63-2.10]	0.753
<b><i>Endoskooppisesti remissiossa</i></b>						
<i>Ei remissiossa</i>	0.51 [0.23-1.21]	0.191	0.61 [0.29-1.26]	0.260	0.57 [0.33-1.00]	0.065
<i>On remissiossa</i>	1.00 [0.42-2.40]	>0.999	0.84 [0.37-1.87]	0.834	0.91 [0.51-1.70]	0.877
<i>Ei tehty</i>	2.48 [0.88-6.36]	0.131	1.76 [0.81-3.68]	0.191	<b>1.95 [1.09-3.45]</b>	<b>0.037</b>
<b><i>Histologisesti remissiossa</i></b>						
<i>Ei remissiossa</i>	0.42 [0.18-1.00]	0.081	0.70 [0.34-1.43]	0.453	0.57 [0.33-1.00]	0.065
<i>On remissiossa</i>	1.24 [0.53-2.97]	0.818	0.70 [0.34-1.43]	0.529	0.91 [0.51-1.70]	0.877
<i>Ei tehty</i>	2.48 [0.88-6.36]	0.131	1.76 [0.81-3.68]	0.191	<b>1.95 [1.09-3.45]</b>	<b>0.037</b>

Taulukko 9: Vastearvio

#### 4.4. Taudinkulku

Taudinkulun seurantaan varten kerättiin tietoja sairaalahoitjaksojen määrästä sekä kestosta ja mahdollisista leikkauksista. Lisäksi kirjattiin kaikkien potilaiden kohdalla käytetyt lääkitykset eri lääkeryhmistä (mesalatsiini = Pentasa tai Asacol, immunosuppressiivinen = Atsatiopriini, Merkaptopuriini, Metotreksaatti, Sulfasalatsiini, biologinen = Infliximabi, Adalimumabi, Golimumabi, Vedolitsumabi).

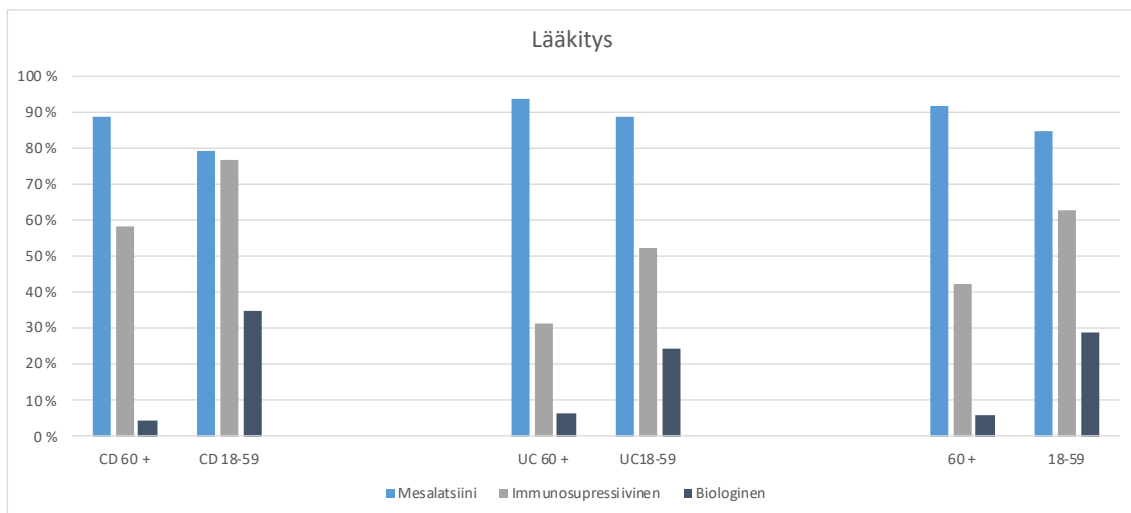
Riski joutua leikkaukseen oli Crohnin taudissa selvästi suurempi vanhemmissa ikäryhmissä nuorempiin verrattuna [OR 4.03, 95% CI 1.43-11.8] kun taas vastaavaa eroa ei ollut haavaisessa koliitissa nähtävissä. Sairaalahoitoon joutumisen riskissä ei eri ikäryhmissä tilastollisesti merkittävää eroa ollut havaittavissa. Eroa ei myöskään löytynyt sairaalahoitjaksojen määrässä tai sairaalahoidon pituudessa. Käytetyissä lääkkeissä sen sijaan oli selviä eroja. Koko tutkimuspopulaatiossa (CD + UC) käytettiin huomattavasti vähemmän immunosuppressiivisia lääkkeitä [OR 0.44, 95% CI 0.26-0.76] ja ero biologisten lääkkeiden kohdalla oli vielä suurempi [OR 0.15, 95% CI 0.06-0.37]. Kortisonikuurien kokonaismäärässä sen sijaan ei eroja ikäryhmien välillä ollut.

	Crohnin tauti			Colitis Ulcerosa			Molemmat		
	Mediaani	Mediaani	p-arvo	Mediaani	Mediaani	p-arvo	Mediaani	Mediaani	p-arvo
	60+	18-59		60+	18-59		60+	18-59	
<b>Sairaalahoitojaksot</b>									
Sairaalahoitojen määrä	1.0	0.0	0.089	0.0	0.0	0.208	0.0	0.0	0.085
Sairaalapäivien määrä	10.5	8.0	0.241	12.0	10.5	0.571	11.0	9.0	0.257
Kortisonikuurien määrä	1.0	1.0	0.840	1.0	1.0	0.151	1.0	1.0	0.322

Taulukko 10: Taudinkulku, jatkuvat muuttujat

	Crohnin tauti		Haavainen koliitti		Molemmat	
	OR (95 % CI)	p-arvo	OR (95 % CI)	p-arvo	OR (95 % CI)	p-arvo
<b>Hoidettu leikkauksella</b>	<b>4.03 [1.43-11.8]</b>	<b>0.014</b>	0.59 [0.21-1.82]	0.559	1.73 [0.82-3.62]	0.199
<b>Vaatinut sairaalahoitoa</b>	0.67 [0.29-1.65]	0.504	1.07 [0.51-2.24]	>0.999	0.89 [0.51-1.55]	0.778
<b>Seuranta siirretty PTH:oon</b>	2.39 [0.85-7.32]	0.184	1.49 [0.72-2.95]	0.364	1.66 [0.92-2.94]	0.111
<b>Käytetty lääkitys</b>						
Mesalatsiini	2.01 [0.59-5.86]	0.382	1.85 [0.54-5.87]	0.529	1.92 [0.83-4.65]	0.200
Immunosuppressiivinen	0.42 [0.17-1.11]	0.106	<b>0.41 [0.20-0.87]</b>	<b>0.027</b>	<b>0.44 [0.26-0.76]</b>	<b>0.005</b>
Biologinen	<b>0.09 [0.02-0.40]</b>	<b>0.001</b>	0.22 [0.07-0.68]	0.011	0.15 [0.06-0.37]	<0.0001

Taulukko 11: Taudinkulku, kategoriset muuttujat



Kuvaaja 5: Seurannan aikana käytössä olleet lääkeryhmät eri ikäryhmissä

## 5 Johtopäätökset ja pohdinta

Tämä tutkimus on saatavilla olevien tietojen perusteella ensimmäinen suomalaisessa väestössä toteutettu, vanhuksiin puhjennut tulehduksellisia suolistosairauksia käsittelevä tutkimus. Tulokset olivat osittain linjassa laajojen kansainvälisesti toteutettujen meta-analyyysien kanssa. Crohnin taudissa on todettu vanhuksilla olevan lievempää taudinkuvaa ja kliiniseen kuvaan on kuulunut vähemmän ripulia, alavatsakipuja, painonlaskua ja kuumetta [2, 3], mutta useammin verenvuotoa ja anaalifistuloita [3]. Tässä tutkimuksessa oireiden kirjo oli molemmissa ikäryhmissä olennaisesti samanlainen sillä erotuksella, että suoliston ulkopuolisia oireita oli vanhemmissa ikäryhmissä vähemmän. Edeltävissä tutkimuksissa tauti on useammin paikallistunut kooloniin, mutta tätä eroa ei tässä tutkimuksessa havaittu, vaan sijainti oli yhteneväinen eri ikäryhmissä. Myöskään SES-CD luokituksen samankaltaisuus ei tue hypoteesia lievemmästä taudinkuvasta vanhusväestössä. Haavaisessa koliitissa vanhuksilla oli nuoria vähemmän ripulia ja tauti paikallistui useammin vasemmanpuoleiseksi paksusuolentulehdukseksi. Taudin vakavuus sen sijaan oli Montrealin luokituksen perustuen aavistuksen lievempi vanhemmissa ikäryhmissä.

Ensilinjan hoidossa ei eri ikäryhmissä ollut eroja sairaalahoidon tarpeen, pituuden tai valittujen lääkkeiden suhteen. Myöskään vastearviota tehdessä primäärivaiheen oireiden tai kalprotektiinin korjaantumisessa ei ollut eroja. Eroa nähtiin vastearvion tekotavassa, sillä vanhuksilla skopioita tehtiin nuoria ikäryhmiä harvemmin ja vastearvio perustui useammin pelkkiin oireisiin. Seurannassa riski sairaalahoidolle oli yhtäläinen, mutta leikkausriskissä oli selvä ero Crohnin taudissa, eli vanhuksilla tauti johti nuorta ikäryhmää useammin leikkaukseen. Lääkehoidossa immunosuppressiivisia lääkkeitä sekä biologisia lääkkeitä käytettiin vanhemmissa ikäryhmissä selvästi nuorempia vähemmän.

Erot käytetyissä lääkkeissä ovat osittain loogisia, sillä vanhusväestössä biologisten lääkkeiden käyttäjillä on joissakin tutkimuksissa havaittu kohonnut syöpä-, sekä infektoriski. Kortisonin käyttöön liittyy myös merkittäviä riskejä, mutta kyseisen lääkeryhmän käyttö ei tässä tutkimuksessa eri ikäryhmissä eroa. Immunomoduloivien sekä biologisten lääkkeiden suhteen käyttö oli vanhemmissa ikäryhmissä selvästi nuorempia vähäisempää ja tämä on linjassa edeltävien aihepiiristä tehtyjen tutkimusten

kanssa. Lääkehoito vanhuksilla on siis selvästi edelleen hyvin varovaista, mutta etenkin Crohnin taudissa tämä vaikuttaisi johtavan merkittävästi lisääntyneeseen leikkausriskiin.

Tämän tutkimuksen etuna oli suomalaiseseen väestöön perustuva katsaus, joka aiemmasta tutkimuksesta puuttui. Dataa myös kerättiin tutkittavista potilaista hyvin runsaasti. Tutkimuksen selvä puute oli kontrolliryhmän koko, sillä optimaalinen verrokkiryhmä olisi ollut nelinkertainen tutkittavien määrään verrattuna. Potilasdatan määrän vuoksi tämä ei valitettavasti tämän tutkimuksen puitteissa ollut mahdollista. Lisäksi analyysiä haittaa se, että tiedot kerättiin ainoastaan erikoissairaanhoidon rekistereistä, kun huomattavan suuren osan hoitosuhde siirrettiin perusterveydenhuoltoon. Tämä väistämättä tarkoittaa, että pidempään seurattu potilasmateriaali on niitä, joilla taudinkulku on luonteeltaan hankalampi. Vanhemmassa väestössä oli hiukan enemmän perusterveydenhuollon seurantaan siirrettyjä, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä [OR 1.66, 95% CI 0.92-2.94].

Vanhemmalla iällä puhjenneet tulehdukselliset suolistosairaudet ovat Suomessa ja muissa länsimaissa lisääntyneet ja sairastuneista noin 10-15 % on yli 60-vuotiaita. Tämä aiheuttaa klinikoille haasteita hoidossa, sillä nuoremmilla usein tuloksetta käytetyt biologiset lääkkeet ovat vanhemmissa ikäryhmissä riskialttiimpia. Immunomoduloivien ja biologisten lääkkeiden suhteen suurentuneesta riskistä sen sijaan ei ole vielä vahvaa näyttöä, mutta käyttö tämän tutkimuksen perusteella on silti vanhuksilla merkittävästi vähäisempää. Koska ikääntyneiden IBD-potilaiden joukko tulee väijäämättä kasvamaan, olisi tulevaisuudessa tärkeä keskittyä tutkimuksessa etenkin ns. toisen ja kolmannen linjan lääkkeiden (immunomoduloivat ja biologiset) tehokkuuden ja turvallisuuden tutkimiseen vanhemmissa väestöluokissa. Vanhempien ikäryhmien hoito onkin selvästi haasteellisempaa, sillä kokonaishoidossa tulee aina punnita tehokkaampien lääkkeiden mahdollisesti korostuneemmat haitat, mutta toisaalta myös vanhusten selvästi lisääntyneet potentiaaliseen leikkaushoitoon liittyvät riskit.

## Lähdeluettelo

1. Singh, S, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence of older-onset inflammatory bowel diseases in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Gastroenterology* 2019;156:1345-53.e4.
2. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: Inflammatory bowel disease in the elderly. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(5):459-477. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.12616>. doi: 10.1111/apt.12616.
3. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Gut*. 2013;63(3):423. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303864.
4. Ananthakrishnan AN, Shi HY, Tang W, et al. Systematic review and meta-analysis: Phenotype and clinical outcomes of older-onset inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and colitis*. 2016;10(10):1224-1236. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928965>. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw054.
5. Rozich, J.J., Dulai, P.S., Fumery, M., Sandborn, W.J. & Singh, S. 2020, Progression of Elderly Onset Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies, *Clinical gastroenterology and hepatology*, **18**(11), s. 2437-2447.e6. DOI 10.1016/j.cgh.2020.02.048.
6. Mak JWY, Lok Tung Ho C, Wong K, et al. Epidemiology and natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: Results from a territory-wide hong kong IBD registry. *Journal of Crohn's and colitis*. 2021;15(3):401-408. <https://search.proquest.com/docview/2441614594>. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa181.



7. Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(4):441-451. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.13294>. doi: 10.1111/apt.13294.
8. Brassard P, Bitton A, Suissa A, Sinyavskaya L, Patenaude V, Suissa S. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(11):1795-1802. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267328>. doi: 10.1038/ajg.2014.313.
9. Stepaniuk P, Bernstein CN, Targownik LE, Singh H. Characterization of inflammatory bowel disease in elderly patients: A review of epidemiology, current practices and outcomes of current management strategies. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;29(6):327-333. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26069892>. doi: 10.1155/2015/136960.
10. Joaquin Hinojosa del Val. Old-age inflammatory bowel disease onset : A different problem. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(22):2734-2739. <http://lib.cqvip.com/qk/84123X/201122/40118605.html>. doi: 10.3748/wjg.v17.i22.2734.
11. Jeurig SFG, van den Heuvel, Tim R. A, Zeegers MP, et al. Epidemiology and long-term outcome of inflammatory bowel disease diagnosed at elderly age: An increasing distinct entity? *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(6):1425-
12. Mañosa M, Calafat M, Francisco R, et al. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: A multicentre, case-control study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;47(5):605-614. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.14494>. doi: 10.1111/apt.14494.

13. Nguyen GC, Sheng L, Benchimol EI. Health care utilization in elderly onset inflammatory bowel disease: A population-based study. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(4):777-782. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25738376>. doi: 10.1097/MIB.0000000000000306.
14. Segal JP, Htet HMT, Limdi J, Hayee B. How to manage IBD in the 'elderly'. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11(6):468. doi: 10.1136/flgastro-2019-101218.
15. Keyashian K, Dehghan M, Sceats L, Kin C, Limketkai BN, Park KT. Comparative incidence of inflammatory bowel disease in different age groups in the united states. *Inflammatory bowel diseases*. 2019;25(12):1983-1989. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31095681>. doi: 10.1093/ibd/izz092.
16. Everhov ÅH, Halfvarson J, Myrelid P, et al. Incidence and treatment of patients diagnosed With Inflammatory bowel diseases at 60 years or Older in Sweden. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943)*. 2018;154(3):518-528.e15. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.034>. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.034.
17. Ariyaratnam, J., & Subramanian, V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2014;109(2), 163-169. doi:10.1038/ajg.2013.451 [doi]
18. Desai, A., Zator, Z. A., de Silva, P., Nguyen, D. D., Korzenik, J., Yajnik, V., et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2013;19(2), 309-315. doi:10.1002/ibd.23026 [doi]
19. LeBlanc, J., Wiseman, D., Lakatos, P.L. & Bessissow, T. 2019, Elderly patients with inflammatory bowel disease: Updated review of the therapeutic landscape, *World journal of gastroenterology : WJG*, **25**(30), s. 4158-4171. DOI 10.3748/wjg.v25.i30.4158.

20. Katz, S., & Pardi, D. S. Inflammatory bowel disease of the elderly: Frequently asked questions (FAQs). *The American Journal of Gastroenterology*, 2011;106(11), 1889-1897. doi:10.1038/ajg.2011.271 [doi]
21. Gordon, M. 2017, 5-Aminosalicylates to maintain remission in Crohn's disease: Interpreting conflicting systematic review evidence, *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 8(2), s. 99-102. DOI 10.4292/wjgpt.v8.i2.99.
22. Kurti, Z., Vegh, Z., Golovics, P.A., Fadgyas-Freyler, P., Gecse, K.B., Gonczi, L., Gimesi-Orszagh, J., Lovasz, B.D. & Lakatos, P.L. 2016, Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: A population-based study based on the National Health Insurance Fund database, *Digestive and liver disease*, 48(11), s. 1302-1307. DOI 10.1016/j.dld.2016.07.012.
23. Holko, P., Kawalec, P. & Stawowczyk, E. 2018, Prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Poland in the years 2012–2014: an analysis of nationwide databases, *European journal of gastroenterology & hepatology*, 30(4), s. 456-464. DOI 10.1097/MEG.0000000000001047.
24. Lichtenstein, G.R., Feagan, B.G., Cohen, R.D., Salzberg, B.A., Diamond, R.H., Chen, D.M., Pritchard, M.L. & Sandborn, W.J. 2006, Serious Infections and Mortality in Association With Therapies for Crohn's Disease: TREAT Registry, *Clinical gastroenterology and hepatology*, 4(5), s. 621-630. DOI 10.1016/j.cgh.2006.03.002.
25. Cohen, E.R. & Melmed, G.Y. 2018, Making a Case for Patient-Reported Outcomes in Clinical Inflammatory Bowel Disease Practice, *Clinical gastroenterology and hepatology*, 16(5), s. 603-607. DOI 10.1016/j.cgh.2017.12.027.
26. Juneja M, Baidoo L, Schwartz M, et al. Geriatric inflammatory bowel disease: Phenotypic presentation, treatment patterns, nutritional status, outcomes, and comorbidity. *Dig Dis Sci*.

2012;57(9):2408-2415. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22359191>. doi: 10.1007/s10620-012-2083-x.

27. Lopez, A., Mounier, M., Bouvier, A., Carrat, F., Maynadié, M., Beaugerie, L. & Peyrin-Biroulet, L. 2014, Increased Risk of Acute Myeloid Leukemias and Myelodysplastic Syndromes in Patients Who Received Thiopurine Treatment for Inflammatory Bowel Disease, *Clinical gastroenterology and hepatology*, 12(8), s. 1324-1329. DOI 10.1016/j.cgh.2014.02.026.

28. Peyrin-Biroulet, L., Khosrotehrani, K., Carrat, F., Bouvier, A., Chevaux, J., Simon, T., Carbonnel, F., Colombel, J., Dupas, J., Godeberge, P., Hugot, J., Lémann, M., Nahon, S., Sabaté, J., Tucat, G. & Beaugerie, L. 2011, Increased Risk for Nonmelanoma Skin Cancers in Patients Who Receive Thiopurines for Inflammatory Bowel Disease, *Gastroenterology* (New York, N.Y. 1943), 141(5), s. 1621-1628.e5. DOI 10.1053/j.gastro.2011.06.050.

29. Pouche, M., Ruidavets, J., Ferrières, J., Iliou, M., Douard, H., Lorgis, L., Carrié, D., Brunel, P., Simon, T., Bataille, V. & Danchin, N. 2016, CESAME study group.: Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease : a prospective observational cohort study, *Archives of cardiovascular diseases*.

30. Cheddani, H., Dauchet, L., Fumery, M., Charpentier, C., Marie Bouvier, A., Dupas, J., Pariente, B., Peyrin-Biroulet, L., Savoye, G. & Gower-Rousseau, C. 2016, Cancer in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study, *The American journal of gastroenterology*, 111(10), s. 1428-1436. DOI 10.1038/ajg.2016.304.

31. Kirchgesner, J., Lemaitre, M., Carrat, F., Zureik, M., Carbonnel, F. & Dray-Spira, R. 2018, Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, *Gastroenterology* (New York, N.Y. 1943), 155(2), s. 337-346.e10. DOI 10.1053/j.gastro.2018.04.012.

32. Kim, M., Katz, S. & Green, J. 2015, Drug Management in the Elderly IBD Patient, *Current treatment options in gastroenterology*, 13(1), s. 90-104. DOI 10.1007/s11938-014-0039-2.
33. Cottone, M., Kohn, A., Daperno, M., Armuzzi, A., Guidi, L., D'Inca, R., Bossa, F., Angelucci, E., Biancone, L., Gionchetti, P., Ardizzone, S., Papi, C., Fries, W., Danese, S., Riegler, G., Cappello, M., Castiglione, F., Annese, V. & Orlando, A. 2011, Advanced Age Is an Independent Risk Factor for Severe Infections and Mortality in Patients Given Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease, *Clinical gastroenterology and hepatology*, 9(1), s. 30-35. DOI 10.1016/j.cgh.2010.09.026.
34. Borren, N.Z. & Ananthakrishnan, A.N. 2019, Safety of Biologic Therapy in Older Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis, *Clinical gastroenterology and hepatology*, 17(9), s. 1736-1743.e4. DOI 10.1016/j.cgh.2018.12.032.
35. Yajnik, V., Khan, N., Dubinsky, M., Axler, J., James, A., Abhyankar, B. & Lasch, K. 2017, Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age, *Advances in therapy*, 34(2), s. 542-559. DOI 10.1007/s12325-016-0467-6.
36. Komoto, S., Higashiyama, M., Watanabe, C., Suzuki, Y., Watanabe, M., Hibi, T., Takebayashi, T., Asakura, K., Nishiwaki, Y., Miura, S. & Hokari, R. 2018, Clinical differences between elderly-onset ulcerative colitis and non-elderly-onset ulcerative colitis: A nationwide survey data in Japan, *Journal of gastroenterology and hepatology*, 33(11), s. 1839-1843. DOI 10.1111/jgh.14263.
37. Hou, J.K., Feagins, L.A. & Waljee, A.K. 2016, Characteristics and Behavior of Elderly-onset Inflammatory Bowel Disease: A Multi-center US Study, *Inflammatory bowel diseases*, 22(9), s. 2200-2205. DOI 10.1097/MIB.0000000000000849.