



UNIVERSITY OF HELSINKI

<https://helda.helsinki.fi>

Kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien lääkehoito

Molander, Pauliina

2021

Suomen lääkäriliitto

<http://hdl.handle.net/10138/334097>

Molander, P 2021, 'Kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien lääkehoito', Suomen lääkärilehti, Vuosikerta. 76, Nro 34, Sivut 1721-1726. < <https://www.laakarilehti.fi/pdf/2021/SLL342021-1721.pdf> >

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository. <https://helda.helsinki.fi>
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.

PAULIINA MOLANDER
LKT, vs. osastonylilääkäri
Hus Vatsakeskus,
gastroenterologian klinikka
Helsingin yliopisto,
lääketieteellinen tiedekunta

KIRJALLISUUTTA

- 1 Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG ym. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1042–50.
- 2 Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, ym. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2014;8:927–35.
- 3 Sokol H, Seksik P, Cosnes J. Complications and surgery in the inflammatory bowel diseases biological era. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:378–84.
- 4 Lamb CA, Kennedy NA, Raine T ym. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(3):1–106.
- 5 Torres J, Bonovas S, Doherty G ym. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14:4–22.

Kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien lääkehoito

- Tulehduksellisten suolistosairauksien hoito on kehittynyt merkittävästi viime vuosikymmeninä, mutta silti sairauteen ei ole parantavaa hoitoa.
- Uudet lääkewaihtoehdot ovat muuttaneet hoidon aiempaa yksilöllisemmäksi.
- Sairaanhoidopiiriin laatimien hoitoketjujen mukaisesti rauhallisessa vaiheessa taudin seuranta voidaan toteuttaa perusterveydenhuollossa erikoissairanhoidosta saatujen ohjeiden mukaisesti.

Tulehduksellisten suolistosairauksien, Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen eli ulseratiivisen koliitin, hoito ja hoidon tavoitteet ovat muuttuneet kunnianhimoisemmiksi 2000-luvulla, ennen kaikkea biologisten lääkkeiden tultua markkinoille. Lääkehoidon tavoitteita ovat oireettomuus, suolen limakalvon parantuminen, sairauteen liittyvien komplikaatioiden esto ja elämänlaadun parantaminen (1,2). Huolimatta kehittyneestä lääkähoidosta jopa 30 % haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista ja merkittävä osa Crohnin tautia sairastavista joutuu leikkaushoitoon (3).

Glukokortikoidit remission induktiona

Kortikosteroideja käytetään remission käynnistämiseen sekä haavaisessa paksusuolitulehduksessa että Crohnin taudissa. Glukokortikoidihoito ei estä pahenemisvaiheita, eivätkä ne laajan haittavaikutusprofiilinsa vuoksi sovellu ylläpitohoitoon (Liitetaulukko 1). Tavoitteena onkin remissio ilman glukokortikoidilääkitystä (6).

Tavallisimmin remission käynnistämiseen käytetään suun kautta otettavaa prednisoni- tai prednisolonivalmisteita sekä paikallisesti annosteltavia hydrokortisoni- ja budesonidivalmisteita. Oraalinen hoito aloitetaan useimmiten prednisoloniannoksella 40 mg/vrk viikon ajan, ja sen jälkeen vuorokausiannosta pienennetään 5 mg viikon välein. Hoidon pituus on tavallisesti 8 viikkoa. Kortisoniannoksen suurentamisen yli 60 mg:aan/vrk ei ole todettu parantavan hoidon tehoa, mutta sen tiedetään lisäävän hoidon haittavaikutuksia merkittävästi (7).

Oraalisen prednisolonin vaihtoehdoksi on tarjolla budesonidivalmiste, jonka haittavaikutusprofiili on suotuisampi (8). Budesonidivalmisteista enterokapselit ja depottabletit vaikuttavat ohutsuolen loppuosassa ja paksusuolen alkuosassa ja multimatriksirakenteinen valmiste (MMX) vaikuttaa pääosin vasta paksusuolella.

Koska kortikosteroideja ei suositella pitkäaikaiseen käyttöön tai enemmän kuin kaksi kuukautta vuodessa, niiden rinnalle aloitetaan yleensä jo alkuvaiheessa muu pitkäaikainen lääkitys. Peräsuolitulehduksen hoidoksi valitaan ensisijaisesti rektaalisesti annettava valmiste.

5-ASA ensilinjan hoito haavaisessa paksusuolitulehduksessa

Vanhan lääkevalmisteen sulfasalatsiinin käyttöön liittyy noin viidennesellä potilaista haittavaikutuksia. Sen käyttö rajoittuu nykyisin lähin-

Hoidon tavoitteena on remissio ilman glukokortikoidilääkitystä.

Lääkehoidon valintaan vaikuttavat suolistosairauden laajuus ja sijainti sekä erityisesti Crohnin taudissa etenemisriskiä ennustavat tekijät, kuten tupakointi, sairauden puhkeaminen alle 18 vuoden iässä, taudin laaja-alaisuus, strikturoiva tai penetroiva tautityyppi, perianaalitauti, alkuvaiheen steroiditarve ja ekstraintestinaaliset oireet (4,5).

Lääkehoito jaotellaan remission (sairauden oireiden lieveneminen) induktioon ja ylläpitoon. Haavaisen paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin hoidon pääpiirteet on kuvattu taulukoissa (taulukko 1 ja 2).

Perusterveydenhuollossa ensisijaista on osata epäillä tulehduksellista suolistosairautta ja ohjata potilaat jatkotutkimuksiin ja hoitoon. Sairauden kroonisen luonteen ja uusiutumistaipumuksen vuoksi seuranta on tärkeää. Paikallisten hoitoketjujen mukaisesti sairauden rauhallisessa vaiheessa potilaiden seuranta voidaan toteuttaa merkittävältä osin perusterveydenhuollossa.

- 6 Targownik LE, Nugent Z, Singh H ym. Prevalence of and outcomes associated with corticosteroid prescription in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:622–30.
- 7 Egam LJ, Derijks LJ, Hommes DW. Pharmacogenomics in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:21–8.

LIITEAINESTO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 34/2021





TAULUKKO 1.

Crohnin taudin lääkehoito

Lievästi aktiivinen ohutsuolen Crohnin tauti

Remission induktio: Budesonidi 9 mg/vrk 8 viikkoa (tarvittaessa annosta voidaan pienentää asteittain seuraavien viikkojen aikana)

Remission induktio: Prednisoloni 40 mg/vrk, annosta pienennetään asteittain 6–8 viikon kuluessa

Kortikosteroideista riippuvaiset tai niille resistentit potilaat:

- 6-merkaptopuriini 1,0–1,5 mg/kg/vrk tai atsatiopriini 2–2,5 mg/kg/vrk
- Metotreksaatti 15–25 mg/viikko s.c. tai i.m

Keskivaikea tai vaikea ohutsuolen Crohnin tauti

Remission induktio: Budesonidi 9 mg/vrk 8 viikkoa (tarvittaessa annosta voidaan pienentää asteittain seuraavien viikkojen aikana)

Remission induktio: Prednisoloni 40 mg/vrk, annosta pienennetään asteittain 6–8 viikon kuluessa

Kortikosteroideista riippuvaiset tai niille resistentit potilaat:

- 6-merkaptopuriini 1,0–1,5 mg/kg/vrk tai atsatiopriini 2–2,5 mg/kg/vrk
- Metotreksaatti 15–25 mg/viikko s.c. tai i.m
- Infliksimabi 5(–10) mg/kg i.v. viikolla 0, 2, 6
- Adalimumabi 160 mg – 80 mg – 40 mg s.c. 2 viikon välein
- Vedolitsumabi 300 mg i.v. viikolla 0, 2, 6
- Ustekinumabi 6 mg/kg i.v. viikolla 0 ja 90 mg s.c. viikolla 8

Remission ylläpito:

- 6-merkaptopuriini 1,0–1,5 mg/kg/vrk tai atsatiopriini 2–2,5 mg/kg/vrk
- Metotreksaatti 15–25 mg/viikko s.c. tai i.m
- Infliksimabi 5(–10) mg/kg i.v. 8 viikon välein
- Adalimumabi 40 mg s.c. 2 viikon välein
- Vedolitsumabi 300 mg i.v. 8 viikon välein
- Ustekinumabi 90 mg s.c. 8–12 viikon välein

Lievästi aktiivinen ileosekaalialueen Crohnin tauti

Remission induktio: Budesonidi 9 mg/vrk 8 viikkoa (tarvittaessa annosta voidaan pienentää asteittain seuraavien viikkojen aikana)

Remission induktio: Prednisoloni 40 mg/vrk, annosta pienennetään asteittain 6–8 viikon kuluessa

Kortikosteroideista riippuvaiset tai niille resistentit potilaat:

- 6-merkaptopuriini 1,0–1,5 mg/kg/vrk tai atsatiopriini 2–2,5 mg/kg/vrk
- Metotreksaatti 15–25 mg/viikko s.c. tai i.m

Keskivaikea tai vaikea ileosekaalialueen Crohnin tauti

Remission induktio: Budesonidi 9 mg/vrk 8 viikkoa (tarvittaessa annosta voidaan pienentää asteittain seuraavien viikkojen aikana)

Remission induktio: Prednisoloni 40–80 mg/vrk, annosta pienennetään asteittain 6–12 viikon kuluessa

Kortikosteroideista riippuvaiset tai niille resistentit potilaat:

- 6-merkaptopuriini 1,0–1,5 mg/kg/vrk tai atsatiopriini 2–2,5 mg/kg/vrk
- Metotreksaatti 15–25 mg/viikko s.c. tai i.m
- Infliksimabi 5(–10) mg/kg i.v. viikolla 0, 2, 6
- Adalimumabi 160 mg – 80 mg – 40 mg s.c. 2 viikon välein
- Vedolitsumabi 300 mg i.v. viikolla 0, 2, 6
- Ustekinumabi 6 mg/kg i.v. viikolla 0 ja 90 mg s.c. viikolla 8

Remission ylläpito:

- 6-merkaptopuriini 1,0–1,5 mg/kg/vrk tai atsatiopriini 2–2,5 mg/kg/vrk
- Metotreksaatti 15–25 mg/viikko s.c. tai i.m
- Infliksimabi 5(–10) mg/kg i.v. 8 viikon välein
- Adalimumabi 40 mg s.c. 2 viikon välein
- Vedolitsumabi 300 mg i.v. 8 viikon välein tai vedolitsumabi 108 mg s.c. 2 viikon välein
- Ustekinumabi 90 mg s.c. 8–12 viikon välein

- Sandborn WJ, Travis S, Moro L ym. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012;143:1218–26.
- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA ym. ACG Clinical Guideline: Ulcerative colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384–413.
- Hardbord M, Eliakim R, Bettenworth D ym. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017;11:769–84.
- Ko CW, Singh S, Feuerstein JD ym. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2019;156:748–64.
- Lichenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL ym. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018;113:481–517.

nä niveloireisten potilaiden hoitoon, ja 5-aminosalisylaattivalmisteet (5-ASA) ovat syrjäyttäneet sen (9).

Mesalatsiinia käytetään ensi linjan hoitona lievän ja keskivaikean haavaisen paksusuolitulehduksen remission induktiossa ja ylläpitoohoidossa (5,10,11). Vasemmanpuolisessa ja laajalaisessa paksusuolitulehduksessa suositellaan oraalisen ja rektaalisen valmisteiden samanaikaista käyttöä. Peräsuoleen rajoittuvassa taudissa hoitovaihtoehtoina ovat peräpuikot ja peräruiskeet. Ohutsuolen taudissa mesalatsiinista ei ole hyötyä, eikä eurooppalainen konsensuslausuma suosittele sen käyttöä Crohnin taudin hoidossa (4,5).

Säännöllistä turvakoeseurainta suositellaan, erityisesti mesalatsiinihoitoon liittyvän munuaisten vajaatoiminnan riskin vuoksi. Hoidon vasta-aiheita ovat yliherkkyyks sulfonamideille ja salisylaateille.

Hoidon tehostaminen ensisijaisesti immunosuppressiivisella lääkkeellä

Tiopuriineilla, atsatiopriinilla ja 6-merkaptopuriinilla (6-MP) on keskeinen asema tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa, vaikka niiden vaikutusmekanismia ei täysin tunneta (4,5,9,10,12).

Tiopuriinia suositellaan, jos potilaan suolistosairaus on vaatinut vähintään kaksi kortikosteroidikuuria vuodessa tai tauti aktivoituu steroidiannosta pienennettäessä. Koska tiopuriinien lääkevaikutus saavutetaan hitaasti, tavallisesti vasta 3–6 kuukauden kuluessa, ne eivät sovellu remission käynnistämiseen vaan ainoastaan sen ylläpitoon. Haavaista paksusuolitulehduksista sairastavilla potilailla mesalatsiinihoitoa jatketaan yleensä tiopuriinihoidon rinnalla.

Tiopuriinin käyttöä rajoittavat hoidon riittämättömät teho (30–40 % potilaista) ja haittavaikutukset (Liitetäulukko 1), joita todetaan jopa

Lievästi aktiivinen Crohnin taudin koliitti

Remission induktio: Budesonidi 9 mg/vrk 8 viikkoa (tarvittaessa annosta voidaan pienentää asteittain seuraavien viikkojen aikana)

Remission induktio: Prednisoloni 40 mg/vrk, annosta pienennetään asteittain 6–12 viikon kuluessa

Sulfasalatsiini 2–6 g/vrk niveloireiset potilaat

Kortikosteroideista riippuvaiset tai niille resistentit potilaat:

- 6-merkaptopuriini 1,0–1,5 mg/kg/vrk tai atsatiopriini 2–2,5 mg/kg/vrk
- Metotreksaatti 15–25 mg/viikko s.c. tai i.m.

Keskivaikea tai vaikea Crohnin taudin koliitti

Remission induktio: Budesonidi 9 mg/vrk 8 viikkoa (tarvittaessa annosta voidaan pienentää asteittain seuraavien viikkojen aikana)

Remission induktio: Prednisoloni 40–80 mg/vrk, annosta pienennetään asteittain 6–12 viikon kuluessa

Kortikosteroideista riippuvaiset tai niille resistentit potilaat:

- 6-merkaptopuriini 1,0–1,5 mg/kg/vrk tai atsatiopriini 2–2,5 mg/kg/vrk
- Metotreksaatti 15–25 mg/viikko s.c. tai i.m.
- Infliksimabi 5(–10) mg/kg i.v. viikolla 0, 2, 6
- Adalimumabi 160 mg – 80 mg – 40 mg s.c. 2 viikon välein
- Vedolitsumabi 300 mg i.v. viikolla 0, 2, 6
- Ustekinumabi 6 mg/kg i.v. viikolla 0 ja 90 mg s.c. viikolla 8

Remission ylläpito:

- 6-merkaptopuriini 1,0–1,5 mg/kg/vrk tai atsatiopriini 2–2,5 mg/kg/vrk
- Metotreksaatti 15–25 mg/viikko s.c. tai i.m.
- Infliksimabi 5(–10) mg/kg i.v. 8 viikon välein
- Adalimumabi 40 mg s.c. 2 viikon välein
- Vedolitsumabi 300 mg i.v. 8 viikon välein tai vedolitsumabi 108 mg s.c. 2 viikon välein
- Ustekinumabi 90 mg s.c. 8–12 viikon välein

- 13 Moon W, Loftus EV Jr. Review article: recent advances in pharmacogenetics and pharmacokinetics for safe and effective thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:863–83.
- 14 Kennedy NA, Rhatigan E, Arnott DR ym. A trial of mercaptopurine is a safe strategy in patients with inflammatory bowel disease intolerant to azathioprine: an observational study, systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1255–66.
- 15 Sparrow MP, Hande SA, Friedman S ym. Effect of allopurinol on clinical outcomes in inflammatory bowel disease nonresponders to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:209–14.
- 16 Teml A, Schaeffeler E, Herrlinger KR ym. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: clinical pharmacology and implication of pharmacogenetically guided dosing. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:187–208.

30 %:lla potilaista. Hoidosta saatava hyöty on kuitenkin arvioitu haittoja suuremmaksi (13–15).

Geneettisesti määräytyvä tiopuriinien inaktivoitumiseen osallistuvan entsyymin tiopuriinimetyyli transferaasin (TPMT) puutos altistaa tiopuriinien hematotoksisuudelle. Tavanomainen annos atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia johtaa entsyymipuutoksen yhteydessä suurella todennäköisyydellä vakavaan luuydinlamaan muutamassa viikossa (16,17). Suomessa tiopuriinin käyttö aloitetaan tavallisesti annosta vähitellen suurentaen, eikä aikuispotilaiden TPMT-puutosta määritetä rutiinimaisesti.

Allopurinolin ja tiopuriinin samanaikainen käyttö suurentaa 6-merkaptopuriinin pitoisuuden moninkertaiseksi, ja sen vuoksi allopurinolin ja tiopuriinin yhteiskäytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta. Tätä ominaisuutta hyödynnetään maksatoksisien haittavaikutus-

ten estossa, mutta silloin tiopuriiniannoksen tulee olla vain murto-osa tavanomaisesta ja seuranta toteutetaan erikoissairaanhoidossa.

Tiopuriinihoito on aloitettu perinteisesti atsatiopriinilla ja vasta mahdollisten haittavaikutusten ilmaantuessa siirrytty aiemmin erityisluvaliseen 6-merkaptopuriiniin. Erityislupamenetelystä luovuttiin vuonna 2019, ja uudet hoidot aloitetaan yleensä paremmin siedetyllä 6-MP:lla. Tiopuriinia suositellaan myös TNF-alfan salpaajahoidon rinnalle estämään vasta-ainemuodostusta ja hidastamaan biologisen lääkkeen poistumista, jolloin annos voi olla tavanomaista ylläpitohoitoa merkittävästi pienempi (18).

Tiopuriinilääkitys on usein pitkäaikaista ja päätös sen purkamisesta tehdään potilaskohtaisesti. Vahvaa näyttöä oikea-aikaisesta lopettamisesta ei ole. Eurooppalaiset konsensuslausumat eivät suosittele tiopuriinihoidon lopettamista Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa, koska uusiutumisen riski on merkittävä (5,10). Tuoreen englantilaisen hoitosuosituksen mukaan lopettamista voidaan harvinaisissa tapauksissa harkita potilaskohtaisesti pitkäaikaisen kliinisen, endoskooppisen ja histologisen remission jälkeen potilaan toiveet huomioiden (4).

Tiopuriinilääkitys edellyttää säännöllistä verikoeseurantaa (taulukko 3). Se voidaan toteuttaa pitkäaikaisessa remissiossa oleville potilaille myös perusterveydenhuollossa.

Crohnin taudin hoidossa tiopuriini voidaan korvata foolihappoantagonisti metotreksaatilla, jonka käyttöaiheet ovat samat kuin tiopuriinien (7,10,19). Metotreksaatilla on sekä anti-inflammatorisia että antimetaboliittisia ominaisuuksia. Haavaisessa paksusuolitulehduksessa sen teho on heikko, eikä sitä voida suositella hoitovaihtoehtoksi steroidiresistentissä taudissa. Metotreksaattia voidaan kuitenkin käyttää tiopuriinin sijaan TNF-alfan salpaajahoidon rinnalla estämään vasta-ainemuodostusta ja hidastamaan biologisen lääkkeen poistumista (18). Potilaista 10–18 % joutuu keskeyttämään lääkityksen haittavaikutusten takia (Liitetäulukko 1) (20). Metotreksaattihoitoon liittyvän pahoinvoinnin estämiseksi lääkitykseen liitetään suun kautta otettava foolihappo (tavallisesti 5 mg kerta-annoksena). Myös metotreksaattilääkitys edellyttää säännöllisiä turvakokeita.

Kalsineuriinin estäjästä siklosporiinia on käytetty steroidiin reagoimattoman vaikean haavai-



TAULUKKO 2.

Haavaisen paksusuolitulehduksen lääkehoito

Lievä proktiitti	Remission induktio: 5-ASA paikallisesti (per rectum)
Keskivaikea proktiitti	Remission induktio: 5-ASA paikallisesti tai kortikosteroidit paikallisesti Remission ylläpito: 5-ASA paikallisesti
Lievä vasemmanpuoleinen koliitti	Remission induktio ja ylläpito: 5-ASA paikallisesti 1–2 g/vrk tai oraalisesti 1,6–4,8 g/vrk tai näiden yhdistelmä
Keskivaikea ja vaikea vasemmanpuoleinen koliitti	Remission induktio: 5-ASA paikallisesti ja oraalisesti 2,0–4,8 g/vrk ja/tai kortikosteroidit paikallisesti tai oraalisesti Kortikosteroideista riippuvaiset tai niille resistentit potilaat: <ul style="list-style-type: none"> • 6-merkaptopuriini 1,0–1,5 mg/kg/vrk tai atsatiopriini 2–2,5 mg/kg/vrk • Infliksimabi 5(–10) mg/kg i.v. viikolla 0, 2, 6 • Adalimumabi 160 mg – 80 mg – 40 mg s.c. 2 viikon välein • Golimumabi 160 mg – 80 mg s.c. 2 viikon välein • Vedolitsumabi 300 mg i.v. viikolla 0, 2, 6 • Ustekinumabi 6 mg/kg i.v. viikolla 0 ja 90 mg s.c. viikolla 8 • Tofasitinibi 10 mg x 2 p.o. 8 viikkoa Remission ylläpito: <ul style="list-style-type: none"> • 6-merkaptopuriini 1,0–1,5 mg/kg/vrk tai atsatiopriini 2–2,5 mg/kg/vrk • Infliksimabi 5(–10) mg/kg i.v. 8 viikon välein • Adalimumabi 40 mg s.c. 2 viikon välein • Golimumabi 40–80 mg s.c. 4 viikon välein • Vedolitsumabi 300 mg i.v. 8 viikon välein tai vedolitsumabi 108 mg s.c. 2 viikon välein • Ustekinumabi 90 mg s.c. 8–12 viikon välein • Tofasitinibi 5 mg x 2 p.o.
Lievä laaja-alainen koliitti	Remission induktio ja ylläpito: 5-ASA sekä paikallisesti että oraalisesti 1,6–4,8 g/vrk
Keskivaikea ja vaikea laaja-alainen koliitti	Remission induktio: 5-ASA paikallisesti ja oraalisesti 3,2–4,8 g/vrk ja/tai kortikosteroidit paikallisesti tai oraalisesti Kortikosteroidista riippuvaiset tai niille resistentit: <ul style="list-style-type: none"> • 6-merkaptopuriini 1,0–1,5 mg/kg/vrk tai atsatiopriini 2–2,5 mg/kg/vrk • Infliksimabi 5(–10) mg/kg i.v. viikolla 0, 2, 6 • Adalimumabi 160 mg – 80 mg – 40 mg s.c. 2 viikon välein • Golimumabi 160 mg – 80 mg s.c. 2 viikon välein • Vedolitsumabi 300mg i.v. viikolla 0, 2, 6 • Ustekinumabi 6 mg/kg i.v. viikolla 0 ja 90 mg s.c. viikolla 8 • Tofasitinibi 10 mg x 2 p.o. 8 viikkoa Remission ylläpito: <ul style="list-style-type: none"> • 6-merkaptopuriini 1,0–1,5 mg/kg/vrk tai atsatiopriini 2–2,5 mg/kg/vrk • Infliksimabi 5(–10) mg/kg i.v. 8 viikon välein • Adalimumabi 40 mg s.c. 2 viikon välein • Golimumabi 40–80 mg s.c. 4 viikon välein • Vedolitsumabi 300 mg i.v. 8 viikon välein tai vedolitsumabi 108 mg s.c. 2 viikon välein • Ustekinumabi 90 mg s.c. 8–12 viikon välein • Tofasitinibi 5 mg x 2 p.o.
Vaikea, sairaalahoitoa vaativa koliitti	Kortikosteroidit p.o. tai i.v. Siklosporiini 2 mg/kg/vrk i.v. tai 5 mg/kg/vrk p.o. 7 vrk, hoitoon vasteen saaneille oraalinen siklosporiini 3mg/kg/vrk p.o. 3–6 kk siltana immunomoduloivalle hoidolle Infliksimabi 5–10mg/kg i.v.

sen paksusuolitulehduksen remission käynnistämiseen. Lääkkeen pitkäaikaista käyttöä tulee välttää haittavaikutusten, kuten munuaisten toimintahäiriöiden, takia. Crohnin taudissa siklosporiinin teho on vähäinen eikä sen käyttöä suositella (5,12).

Biologiset lääkkeet muuttivat hoidon tavoitteet

Kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa ensisijainen biologinen lääke on tuumorenekkroositekijä alfan (TNF-alfa) salpaa- ja. Suomessa niitä on käytettävissä kolme: suoneen annettava infliksimabi sekä itse pistettävät adalimumabi ja golimumabi.

Infliksimabin ja adalimumabin käyttöaiheita ovat perinteiseen hoitoon reagoimaton keskivaikea tai vaikea Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus sekä fistuloiva Crohnin tauti (4,5,9–12). Infliksimabin etuna on sen muita biologisia lääkkeitä nopeampi teho, ja siksi sitä käytetään ensisijaisena lääkkeenä erityisesti vaikean, sairaalahoitoa vaativan haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon (21). Golimumabin käyttöaiheena on ainoastaan keskivaikeasti tai vaikeasti aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus.

TNF-alfan salpaaajahoidon liittyy merkittäviä vasta-aiheita ja haittavaikutuksia. Päätös biologisten lääkehoitojen aloittamisesta kuuluukin niihin perehtyneelle erikoislääkärille paikassa, jossa potilaan ohjaaminen ja tarkka seuranta on mahdollista. Lisäksi pitkäaikaisen hoidon varsin yleisenä ongelmana on lääkevasta-aineiden muodostuminen ja tehon menetys, jonka vuoksi jopa 40 % potilasta tarvitsee joko tiheämmän annosvälin tai suuremman annoksen. Lääkehoidon optimointi pitoisuus- ja lääkevasta-ainemääritysten perusteella on suositeltavaa.

Erityisesti nuorilla potilailla atsatiopriinin ja infliksimabin yhdistelmään on liittynyt riski sairastua hyvin harvinaiseen, mutta huonoennusteiseen hepatospleeniseen T-solulymfomaan (22). Tämä huomioon ottaen yhdistelmähoidon hyötyjä ja haittoja tulee arvioida potilas-kohtaisesti.

Infliksimabin ja adalimumabin biosimilareiden tultua markkinoille biologisen lääkehoidon kustannukset ovat laskeneet merkittävästi. Tällä on iso merkitys, koska tulehduksellisissa suolistosairauksissa lääkehoitoa joudutaan usein jatkamaan vuosia.



TAULUKKO 3.

Lääkehoidon seurantakokeet

Lääkeaine	Ajoitus ja seurantakoe
Mesalatsiini	1 kk hoidon aloituksesta, jatkossa 12 kk välein PVK+T, Krea, Alat
Sulfasalatsiini	1 kk hoidon aloituksesta, jatkossa 3–4 kk välein TVK, Krea, Alat
Metotreksaatti	2 vk, 4 vk, 6 vk, 8 vk, jatkossa 3–4 kk välein TVK, Krea, Alat
Tiopuriinit (atsatiopriini, 6-merkaptopuriini)	2 vk, 4 vk, 6 vk, 8 vk, jatkossa 4–6 kk välein TVK, Krea, Alat
Adalimumabi, golimumabi	1 kk hoidon aloituksesta, jatkossa 3–6 kk välein TVK, CRP, Krea, Alat
Infliximabi Vedolitsumabi	Hoidon alussa ennen jokaista infuusiota, jatkossa ennen joka toista infuusiota TVK, CRP, Krea, Alat
Ustekinumabi	7 vk hoidon aloituksesta, jatkossa 2–4 kk välein TVK, CRP, Krea, Alat
Tofasitinibi	4 vk ja 8* vk hoidon aloituksesta, jatkossa 3 kk välein TVK, Krea, Alat, Afos *+ lipidit 8 vk

- 17 Gisbert JP, Niño P, Rodrigo L ym. Thiopurine methyltransferase (TPMT) activity and adverse effects of azathioprine in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 394 patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2769–76.
- 18 Vermeire S, Gils A, Accossato P ym. New biologics and small molecules in inflammatory bowel disease: an update. *Therap Adv Gastroenterol* 2018 Jan 21;11:1756283X17750355. eCollection 2018.
- 19 Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B ym. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1680–713.
- 20 Loftus EV, Davis KL, Wang C-C ym. Treatment patterns, complications, and disease relapse in a real-world population of patients with moderate-to-severe ulcerative colitis initiating immunomodulator therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1361–7.
- 21 Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I ym. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805–11.
- 22 Thai A, Prindiville T. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:511–22.

Biologisen lääkehoidon lopettamista voidaan harkita silloin, kun sillä on saavutettu pitkäaikainen kliininen ja endoskooppisesti todettava remissio ja potilaalle on käytössä muu tehokas lääkehoito. Lopettamisen jälkeen tauti näyttää kuitenkin suurimmalla osalla potilaista lopulta taas aktivoituvan ja lääkehoito on aloitettava uudelleen (23).

TNF-alfan salpaajat eivät tehoa kaikilla potilailla, joten muilla mekanismeilla vaikuttaville biologisille lääkkeille on tarvetta. Vuonna 2014 kliiniseen käyttöön tullut suolistoselektiivinen alfa-4-beeta-7-integriinin estäjä vedolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka estää aktivoituneiden valkosolujen kiinnittymisen suolen verisuonten endoteelin adheesiomolekyyliin (MAdCAM-1). Sen käyttöaiheita ovat sekä keskivaikea ja vaikea haavainen paksusuolitulehdus että Crohnin tauti silloin, kun vaste tavanomaiseen hoitoon tai TNF-alfan salpaajiin on ollut riittämätön tai se on hävinnyt tai kun potilas ei ole sietänyt näitä hoitoja (24,25).

Vedolitsumabi on aiemmin annettu suoneen, mutta itse pistettävä valmiste on saanut myyntiluvan ja lähitulevaisuudessa osa hoidoista voidaan toteuttaa sillä. Lääke on hyvin siedetty. Suotuisan haittavaikutusprofiilin vuoksi sitä voidaan harkita ensilinjan biologiseksi lääkehoidoksi erityisesti iäkkäille potilaille. Myös vedolitsumabihoitoa voidaan optimoida pitoisuus- ja lääkevasta-ainemäärityksin.

Interleukiini 12:n ja interleukiini 23:n yhteisen alayksikön p40:n salpaaja ustekinumabi on ollut muutaman vuoden ajan käytössä keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoidossa, ja se on saanut myyntiluvan haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon viime vuonna (26,27). Sitä käytetään nykyisin ensisijaisesti toisen linjan biologisena lääkehoitovaihtoehtona TNF-alfan salpaajiin reagoimattomien, niihin vasteen menettäneiden tai niillä toteutettavaan hoitoon soveltumattomien keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden hoitoon. Sitä voidaan pitää hyvänä hoitovaihtoehtona TNF-alfan salpaajahoidon liittyvän psoriaasin kaltaisen ihottuman saaneille potilaille. Ustekinumabin etuina ovat haittavaikutusten vähäisyys (Liite-taulukko 1) ja vähäinen lääkevasta-aineiden muodostumistaipumus.

Uusista pienimolekyylisistä lääkkeistä toistaiseksi vain tablettimuotoiselle januskinaasin (JAK) estäjällä tofasitinibille on hyväksytty käyttöaiheeksi haavaisen paksusuolitulehduksen hoito (28). Lääkevalmiste on todettu tutkimusten perusteella nopeaksi (29). Induktioidon lääkeannokseen (10 mg x 2) on liittynyt lisääntynyt veritulpan riski, ja tämä tulee huomioida potilasvalinnassa ja hoidon seurannassa (30). Riskiä lisäävät erityisesti perinnöllinen veren hyytymishäiriö, aiemmin sairastettu veritulppa, yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ja hormonikorvaushoidon käyttö sekä syöpäsairaudet. Lisääntyneen infektorisikin vuoksi yli 65-vuotiaille tofasitinibia tulee harkita vain, jos muita sopivia vaihtoehtoja ei ole. Hoidon seuranta kuuluu erikoissairaanhoidon.

Useita lupaavia biologisia ja immunomoduloivia lääkehoitoja on odotettavissa markkinoille lähivuosina. Vaihtoehtojen lisääntyessä lääkehoidojen yksilöllisellä valinnalla on entistä suurempi merkitys. Sen vuoksi kliiniseen käyttöön kaivataan luotettavia merkkiaineita, joiden avulla jokaiselle potilaalle voitaisiin löytää paras mahdollinen lääkehoitovaihtoehto.

Mikrobilääkkeet osana ylläpitohoitoa ja septisten komplikaatioiden hoidossa

Metronidatsolia ja siprofloksasiinia käytetään oireisen fistuloivan perianaalisen Crohnin taudin hoidossa, kuten myös aktiivisen J-pussitulehduksen hoidossa (4,5). Lisäksi metronidatsolista näyttää olevan hyötyä postoperatiivisen

- 23 Doherty G, Katsanos KH, Burisch J ym. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on treatment withdrawal [‘exit strategies’] in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2018;12:17–31.
- 24 Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG ym. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:400–11.
- 25 Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF ym. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017;11:412–24.
- 26 Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink D ym. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946–60.
- 27 Sands B, Sandborn WJ, Panaccione R ym. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1201–14.
- 28 Sandborn WJ, Su C, Sands BE ym. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723–36.
- 29 Honap S, Chee D, Chapman TP ym. Real-world effectiveness of tofacitinib for moderate to severe ulcerative colitis: A multicentre UK experience. *J Crohn Colitis* 2020;14:1385–93.
- 30 European Medicines Agency. Xeljanz (siteerattu 7.4.2021). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz>
- 31 Di Sario A, Sassaroli P, Daretti L ym. Postoperative recurrence of Crohn's disease: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Curr Pharm Biotechnol* 2017;18:979–88.
- 32 Battat R, Kopylov U, Szilagyi A ym. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis* 2014;4:1120–8.
- 33 Shah SB, Hanauer SB. Treatment of diarrhea in patients with inflammatory bowel disease, concepts and cautions. *Rev Gastroenterol Disord* 2007;7:3–10.
- 34 Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D ym. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohn's Colitis* 2015;9:211–22.
- 35 Bager P, Befrits R, Wikman O ym. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:304–9.
- 36 Gomollón F, Gisbert JP. Current management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: a practical guide. *Drugs* 2013;73:1761–70.

Crohnin taudin uusiutumisen estossa (31). Kuuriluonteinen mikrobilääkehoito on aiheellinen septisten komplikaatioiden hoidossa (4,5,12).

Kummankin lääkkeen pitkäaikaiskäyttöä rajoittavat niiden haittavaikutukset. Erityisesti perifeerisen neuropatian riski suurina metronidatsoliannoksia (yli 10 mg/kg/vrk) käytettäessä on huomioitava. Siprofloksasiinille tyypillisiä ovat maha-suolikanavan haitat, kuten ripuli, pahoinvointi ja ruokahaluttomuus, mutta lisäksi siihen on liittynyt sidekudostoksisuutta, joka ilmenee tavanomaisimmin jänneaurioina. Useimmiten haitta kohdistuu akillesjänteeseen.

Onko probiooteista hyötyä?

Probiooteista on odotettu apua sekä haavaisen paksusuolitulehduksen että Crohnin taudin hoitoon. Tutkimusnäyttö on vakuuttavinta lähinnä J-pussitulehduksen hoidosta.

Probiootista *Escherichia coli* (E. coli) Nissle 1917 -valmistetta voidaan käyttää aikuisten haavaisen paksusuolitulehduksen pahenemisvaiheiden estohoitoon (9,10). Sen käyttö Suomessa on kuitenkin jäänyt verraten vähäiseksi. Crohnin taudissa probiootteja ei suositella.

Tukihoidosta tulee huolehtia

Tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla todetaan usein kalsiumin ja D-vitamiinin puutetta, joten niiden riittävästä saannista tulee huolehtia. B₁₂-vitamiinin puutteen ei ole todettu olevan tavallisempaa kuin muussa väestössä, mutta ohutsuolen loppuosan poistoleikkaus altistaa sille (32).

Toiminnalliset suolioireet ovat yleisiä tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla. Remissiovaiheessa ripulioireita tulisi pyrkiä vähentämään lääkkeillä, kuten antikolinergeilla, lääkekuidulla tai kolestyramiinilla (33).

Myös anemia on tavanomaista. Yleisimmin se on raudanpuuteanemiaa, mutta myös kroonisen taudin anemiaa esiintyy, samoin kuin näiden kahden yhdistelmää (34). Aktiivinen suolitulehdus on tärkein raudanpuuteanemian syy, mutta raudanpuuteanemiaa esiintyy myös inaktiivisen taudin yhteydessä (35).

Raudanpuute tulee korjata ensisijaisesti suun kautta otettavalla rautavalmisteella, mutta parenteraalista rautahoitoa tulee harkita, jos potilas ei siedä peroraalista rautaa tai ei saa vastetta siihen. Parenteraalista rautavalmistetta suositetaan myös silloin, kun potilaan kokonaistilanne edellyttää pikaista raudanpuutteen korjaamista erityisesti suolitulehduksen ollessa vaikeasti aktiivinen. Liian suuria rauta-annoksia tulee välttää; yleensä riittävä annos on 100 mg/vrk (36).

Tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla anemia uusii herkästi asianmukaisen hoidon ja rautavarastojen täydennyksen jälkeen, joten seuranta suositellaan myös anemian korjauksen jälkeen.

Lopuksi

Kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien hoito on pitkäaikaista, ja se on muuttunut viime vuosina aiempaa yksilöllisemmäksi uusien lääkevaihtoehtojen ansiosta. Valtaosa potilaista voidaan edelleen hoitaa tavanomaisella lääkityksellä ja seuranta toteuttaa osin perusterveydenhuollossa paikallisten hoitopolkujen mukaisesti. ●

SIDONNAISUDET

Pauliina Molander: Konsultointipalkkiot (AbbVie, Celltrion, Pfizer, Roche), asiantuntijalausunto (Janssen-Cilag, Takeda), luontopalkkiot (AbbVie, MSD, Mylan, Orion, Tillots Pharma), matka- ja majoitus- ja kokouskulut (Ferring, Pfizer, Tillots Pharma).

PAULIINA MOLANDER
M.D., Ph.D., Head of Department
Clinic of Gastroenterology, HUS
Abdominal Center and University
of Helsinki

Medical therapy of chronic inflammatory bowel diseases

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract which includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Medical therapy for IBD has advanced dramatically in the last decade with the introduction of targeted biologic therapies and the optimization of older therapies, such as immunomodulators.

The first line drugs for treatment of IBD are corticosteroids and aminosalicylates, such as mesalamine. Steroids are the treatment of choice for moderate to severe flare-ups, but are inappropriate for long-term use because of their side effects and inability to maintain remission. Immunosuppressants, such as azathioprine, that require several weeks to achieve their therapeutic effect have a limited role in the acute setting, but are preferred for long-term management. Antibiotics may be used in addition to other medications, most often in cases of perianal Crohn's disease, or when infection is a concern. Biologics are a newer category of therapy in which therapy is directed toward neutralizing proteins in the body that are causing inflammation. These drugs include infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab and ustekinumab. In the last decade, oral agents inhibiting cell signalling have been explored successfully in IBD. Tofacitinib, a non-selective oral Janus kinase (JAK) inhibitor, is effective in patients with UC. Moreover, new treatment options have been actively explored in clinical trials.

Antidiarrhoeal agents, vitamin supplements and treatment of anaemia play supportive roles in reducing symptoms and improving quality of life. These drugs should be individualized based on a patient's symptoms and given in addition to anti-inflammatory medications.

This review focuses on the current treatments for inflammatory bowel disease.

LIITETAULUKKO 1.

Haittavaikutukset

Glukokortikoidit

Metaboliset ja endokriiniset: hypokalemia, nesteretentio, hypertensio, hyperglykemia, hyperlipidemia, lisämunaisten vajaatoiminta, kasvojen pyöristyminen, kasvun hidastuminen (lapset)

Neuropsykiatriset: depressio, unettomuus, mielialan vaihtelu, psykoottisuus (harvoin)

Tuki- ja liikuntaelineräiset: ostopenia tai osteoporoosi, osteonekroosi, myopatia

Gastrointestinaaliset: dyspepsia

Silmät: kaihi

Iho: akne, striat

Lisääntynyt infektioalttius

Mesalatsiini

Vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, dyspepsia

Päänsärky, huimaus

Ihottuma

Nivelkivut

Lääkekuume

Anemia

Interstitiaalinen nefriitti ja munuaisten vajaatoiminta (harvinainen)

Sulfasalatsiini

Päänsärky, vatsakipu, pahoinvointi, mahavaivat, ripuli, oksentelu, ihottuma, lääkekuume

Maksa-arvojen suureneminen, hepatiitti

Leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia, makrosytoosi, trombosytopenia, pansytopenia.

Korjautuva oligospermia

Atsatiopriini ja 6-merkaptopuriini

Leukopenia, trombosytopenia, anemia, neutropenia, lymfopenia

Pahoinvointi, oksentelu, lääkekuume

Maksa-arvojen suureneminen

Haimatulehdus

Nivelkivut

Lisääntynyt infektioalttius

Agranulosytoosi (harvinainen)

Toksinen maksatulehdus (harvinainen)

Lymfooma (harvinainen)

Ei-melanoottinen ihosyöpä (harvinainen)

Metotreksaatti

Stomatiitti, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Anemia, leukopenia, trombosytopenia

Maksa-arvojen suureneminen, ihottuma, kutina, munuaisten vajaatoiminta

Lisääntynyt infektioalttius

Pneumoniitti (harvinainen)

Siklosporiini

Vapina, päänsärky

Verenpaineen nousu

Parestesiat

Hyperlipidemia

Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli

lenten liikakasvu

Munuaisten toimintahäiriö

Liikakarvoitus

Lihaskouristukset

Lisääntynyt opportunisti-infektioiden riski

TNF-alfan salpaajat

Infuusioreaktiot (infliksiimabi),

Pistokohdan reaktiot (adalimumabi, golimumabi)

Viivästyneet yliherkkyysoireet, ihottumat

Päänsärky, huimaus

Maksa-arvojen suureneminen, hepatiitti

Pahoinvointi, vatsakivut

Ihottumat (erit. nokkosihottuma ja psoriforminen ihottuma)

Lisääntynyt opportunisti-infektioiden riski

Keskushermoston demyelinoiva sairaus

Vedolitsumabi

Nasofaryngiitti, ylähengitystieinfektio

Päänsärky, väsymys

Nivel- ja lihaskivut

Vatsavaivat

Kutina, ihottuma

Infuusioreaktiot (harvoin)

Opportunisti-infektioiden riski (harvoin)

Ustekinumabi

Ylähengitystieinfektio, nasofaryngiitti

Pahoinvointi, ripuli, oksentelu

Päänsärky, huimaus, väsymys

Pistokohdan reaktiot

Kutina

Nivel- ja lihaskivut

Lisääntynyt opportunisti-infektioiden riski

Tofasitinibi

Ylähengitystieinfektio, nasofaryngiitti

Leukopenia, anemia

Maksa-arvojen nousu

Nivelsäryt

Päänsärky

Lipidiarvojen nousu

Lisääntynyt vyöruusun riski