



UNIVERSITY OF HELSINKI



<https://helda.helsinki.fi>

Helda

Biologisten lääkkeiden yhdistelmähoito tulehduksellisissa suolistosairauksissa

Eronen, Heli

Laaketieteellinen Aikakauskirja Duodecim
2023

Eronen, H & Molander, P 2023, 'Biologisten lääkkeiden yhdistelmähoito tulehduksellisissa suolistosairauksissa', Duodecim, Vuosikerta. 139, Nro 13-14, Sivut 1076-1084. <
<https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo17756.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/578983>

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.

Heli Eronen ja Pauliina Molander

Biologisten lääkkeiden yhdistelmähoito tulehduksellisissa suolistosairauksissa

Tulehduksellisten suolistosairauksien (inflammatory bowel diseases, IBD) hoidossa tutkijoita on viime vuosina yhä enemmän kiinnostanut hoidon tehostaminen yhdistämällä vähintään kaksi eri mekanismien vaikuttavaa tulehdusta estävää valmistetta. Kliinisessä työssä hoito biologisten lääkkeiden ja immuunivasteen muuntajien yhdistelmillä on jo vakiintunut. Viime vuosina IBD:n hoitoon kehitetyt uudet biologiset lääkkeet ovat kuitenkin mahdollistaneet myös biologisten lääkkeiden yhdistelmähoitoon. Hoitoa voidaan harkita tavanomaiseen lääkehoitoon huonosti reagoivaan suolitautiin tai mikäli suolenulkoinen ilmentymä edellyttää hoidon tehostamista. Julkaistua tietoa yhdistelmähoitosta on kuitenkin vähän, eikä virallisia hoitosuosituksia ole.

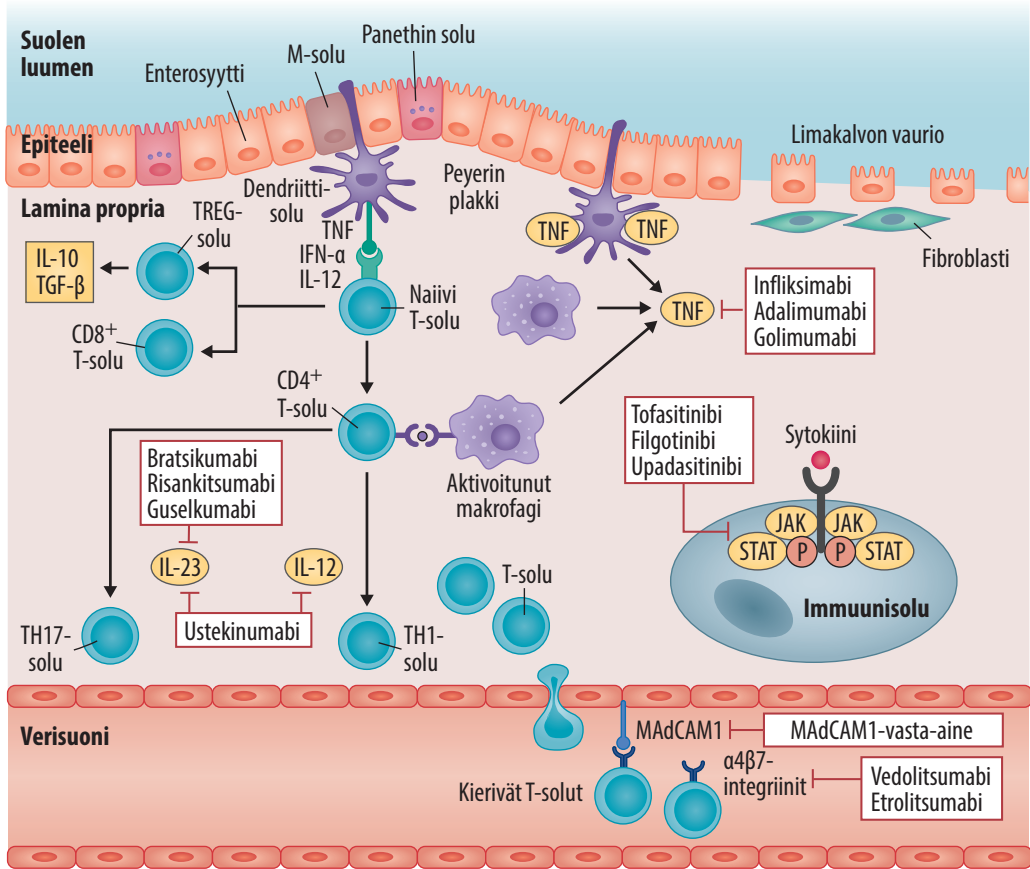
IBD:n hoidossa on tavattu käyttää glukokortikoideja, 5-aminosalisyylihappoa (5-ASA) sekä immuunivasteen muuntajia eli tiopuriineja (atsatiopriini ja merkaptopuriini) ja metotreksaattia. Sittemmin markkinoille tulleet biologiset lääkkeet ja januskinaasin (JAK) estäjät ovat osoittautuneet tehokkaiksi, ja niiden käyttö IBD:n hoidossa on jo vakiintunutta. Uudet hoidot mahdollistavat oireettomuuden lisäksi myös limakalvon täydellisen paranemisen.

Useista hoitovaihtoehdoista huolimatta vain noin 40 % IBD-potilaista saavuttaa pitkäaikaisen hyödyn, ja jopa 30 % haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista sekä merkittävä osa Crohnin tautia sairastavista päätyy leikkaushoitoon (1,2). Vaikka proktokolektomia voidaan pitää haavaisen paksusuolitulehduksen parantavana hoitona, on leikkaukseen liittyvä sairastavuus merkittävää, eivätkä kaikki potilaat halua kirurgista hoitoa (3). Crohnin taudin leikkaushoito on harvoin parantavaa, ja monen potilaan tauti uusiutuu seurannassa. Erityisesti laaja-alaista lääkehoitoon reagoimatonta Crohnin tautia sairastaville kahden biologisen lääkkeen yhdistelmähoito tarjoutuu uutena hoitovaihtoehtona.

Biologinen lääke lisää muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden tehoa

Immunosuppressiivisten lääkkeiden yhdistelmistä IBD:n hoidossa on jo pitkä käyttökokemus. Tavanomaista on glukokortikoidi-induktion yhdistäminen hitaasti vaikuttavaan tiopuriiniin. Vasta SONIC-tutkimus Crohnin taudin ja UC-SUCCESS-tutkimus haavaisen paksusuolitulehduksen osalta osoittivat tiopuriinin ja infliksimabin yhdistelmähoitoon tehokkaammaksi pelkkään tiopuriinihoitoon nähden (4,5). Sittemmin yhdistelmää on tutkittu laajasti, ja yhdistelmän on todettu lisäävän hoidon tehoa sekä vähentävän merkittävästi vasta-ainemuodostusta (6). Jo vakiintunut käytäntö IBD:n hoidossa onkin infliksimabia aloittaessa jatkaa tiopuriinilääkitystä vähintään vuoden ajan (7).

Metotreksaattia voidaan käyttää Crohnin taudissa tiopuriinihoidon tapaan infliksimabin rinnalla estämään vasta-ainemuodostusta ja hidastamaan biologisen lääkkeen poistumista (8). Yhdistelmähoitoon tuumorinekroositekijä (TNF) -antagonisteilla liittyvä kuitenkin mer-



KUVA 1. Biologisten lääkkeiden ja januskinaasin (JAK) estäjien vaikutusmekanismit tulehduksellisissa suolistosairauksissa (33).

IFN- α = alfainterferoni; IL = interleukiini; MAdCAM = mucosal vascular addressin cell adhesion molecule; STAT = signal transducer and activator of transcription; TGF- β = transformoiva kasvutekijä beeta; T_H-solu = auttaja-T-solu; TNF = tuumorinekroositekijä; T_{REG}-solu = säätelijä-T-solu

kittävästi lisääntynyt infektioiden sekä pahanlaatuisten, esimerkiksi lymfoproliferatiivisten sairauksien riski (9). Näyttö immuunivasteen muuntajien yhdistämisestä muihin TNF- α :n salpaajiin, ustekinumabiin tai vedolitsumabiin on puutteellista (10).

IBD:n hoidossa käytetyt biologiset lääkkeet ja JAK:n estäjät

TNF-alfan salpaajat infliksimabi, adalimumabi, golimumabi ja sertolitsumabi olivat ensimmäisiä IBD:n hoidossa käytettyjä biologisia lääkkeitä. TNF- α on solujen erittämä tulehdusta edistävä sytokiini, jonka systeeminen ylituo-

tanto liitetään taudin aktiivisuuteen ja vaikeusasteeseen (11). TNF- α :n spesifinen salpaus johtaa monien tulehdusta estävien vaikutusten ohella tulehdussolujen apoptoosin induktioon ja tulehduksen vähenemiseen (**KUVA 1**). TNF- α :n salpaajat ovat yleisesti hyvin siedettyjä, mutta niihin liittyy suurentunut vaikeiden infektioiden ja opportunisti-infektioiden, kuten tuberkuloosin riski (12).

Tavanomaiseen hoitoon reagoimattoman keskivaikean ja vaikean IBD:n hoidossa käytetään infliksimabia ja adalimumabia (7,13). Golimumabi puolestaan on aiheellinen vain haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Sertolitsumabilla ei ole Suomessa käyttöaihetta

IBD:n hoitoon, joten sen kliininen käyttö on jäänyt vähäiseksi.

Integriinin estäjät estävät tulehdussolujen kulkeutumisen suoliston endoteelisoluun sitoutumalla spesifisesti kotiutuviissa T-lymfosyyteissa ilmentyvään adheesiomolekyyli MAdCAM1:een (**KUVA 1**). Natalitsumabi oli ensimmäinen suolistoselektiivinen α_4 -integriinin estäjä, joka hyväksyttiin Crohnin taudin hoitoon. Lupaavasta tehokkuudesta huolimatta natalitsumabin kliininen käyttö jäi vähäiseksi siihen liitettyjen neurologisten haittavaikutusten vuoksi (14).

Sittemmin markkinoille tullut $\alpha_4\beta_7$ -integriinin estäjä vedolitsumabi on hyvin siedetty. Vedolitsumabia käytetään sekä keskivaikean että vaikean IBD:n hoitoon, jos vaste tavanomaiseen hoitoon tai TNF- α :n salpaajiin on riittämätön tai ne eivät sovellu potilaan hoitoon (7,13).

Selektiivinen IL-12/23-salpaus. Ustekinumabi estää Th1- ja Th17-lymfosyyttien lisääntymisessä ja erilaistumisessa tärkeitä interleukiineja (IL). IL-12:n ja IL-23:n yhteisen p40-alayksikön salpaaminen johtaa immuunivasteen vaimentumiseen. Ustekinumabia käytetään ensisijaisesti toisen linjan biologisena lääkevaihtoehtona keskivaikean ja vaikean IBD:n hoitoon (7,13). Se on lisäksi hyvä vaihtoehto TNF- α :n salpaajahoidoksi psoriaasin kaltaisen ihottuman saaneille potilaille. Samoin kuin vedolitsumabin, ustekinumabinkin siedettävyyden on hyvä.

Januskinaasin estäjät. Useat tulehdusreaktioita voimistavat sytokiinit vaikuttavat JAK-STAT-signaalireitin kautta (**KUVA 1**). Tablettimuotoiset JAK:n estäjät salpaavat samanaikaisesti yhtä tai useampaa sytokiinireittiä, mikä johtaa laajaan vaikutukseen tulehdusreaktiossa. JAK 1/3:n estäjä tofasitinibia on jo pidempään käytetty nivelreuman ja -psoriaasin hoidossa, ja se oli ensimmäinen JAK:n estäjä, joka hyväksyttiin paksusuolitulehduksen hoitoon (13). Kuluva vuoden aikana myös JAK 1:n estäjät upadasitinibi ja filgotinibi ovat saaneet käytöluvan haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon.

Biologisten lääkkeiden ja JAK:n estäjien yhdistelmähoidot

Eri mekanismeilla tulehdusreaktiota vaimentavien biologisten lääkkeiden yhdistelmähoido on viime vuosina herättänyt laajaa kiinnostusta eri aloilla. Julkaistua tietoa yhdistelmähoidosta on kuitenkin varsin vähän, ja se perustuu suurelta osin takautuviin tutkijalähtöisiin tutkimuksiin. IBD:n hoidossa biologisten lääkkeiden yhdistelmähoidoita pidetään aiheellisena lääkehoitoon huonosti reagoiville potilaille sekä niille, joiden suolenulkoiset ilmentymät edellyttävät lääkeshoidon tehostamista (7).

Toistaiseksi julkaistujen takautuvien tutkijalähtöisten tutkimusten tulokset on koottu **TAULUKKON 1**. Tutkimusaineistot ovat pieniä ja heterogeenisiä. PEDIATRISTEN potilaiden yhdistelmähoidosta biologisilla lääkkeillä on julkaistu kaksi tapausselostusta (15,16). Kolmeen takautuvaan tutkimukseen sisällytettiin myös biologisen ja JAK:n estäjän yhdistelmät (16–18). Yhdistelmähoido vaikuttaa lupaavalta hoitovaihtoehdolta, kun otetaan huomioon, että tutkimuksiin rekrytoitujen potilaita oli jo todettu erityisen vaikeahoitoisiksi.

Ensimmäisessä ja ainoassa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin infliksimabin ja natalitsumabin yhdistelmähoidon tehokkuutta ja siedettävyyttä (19). Yhteensä 52 Crohnin tautia sairastavaa sai yhdistelmähoidoita ja 27 hoidettiin lumeen ja infliksimabin yhdistelmällä. Puolet tutkimuspotilaista käytti yhdistelmähoidon rinnalla myös immuunivasteen muuntajaa. Infliksimabin ja natalitsumabin yhdistelmähoidoita saaneet vaikuttivat hyötyvän lääkehoidosta lumeryhmää enemmän, mutta tilastollisesti merkitseviä eroja kliinistä vastetta arvioitaessa ei saavutettu. Kuten edellä on todettu, on natalitsumabin käyttö IBD:n hoidossa jäänyt marginaaliseksi, joten tutkimuksen vaikutus kliiniseen käytäntöön on vähäinen.

IBD-potilaiden yhdistelmähoidosta on julkaistu vain muutama systemoitu katsaus. Varhaisimmassa näistä verrattiin seitsemää tapausselostusta (18 potilasta), joissa käytettiin joko TNF- α :n salpaajan ja vedolitsumabin tai vedolitsumabin ja ustekinumabin yhdistelmähoidoita (20). Tässä katsauksessa kliininen vaste saavu-

TAULUKKO 1. Biologisten lääkkeiden sekä niiden ja januskinaasin estäjien yhdistelmähoidon tehokkuus (15,16,18,22,25–31).

Vii- te	Tutkimus	CD/UC ¹	Käyttöaihe ¹	Käytetyt yhdistel- mät ¹	Kliininen vaste	Endoskooppi- nen vaste
(25)	Tapaussarja	4 CD	IBD; 3 EIM; 1	VEDO + TNF- α ; 3 VEDO + USTE; 1 USTE + TNF- α ; 1	IBD: 75 % EIM: 100 %	–
(26)	Tapaussarja	4 CD 6 UC	IBD; 10	VEDO + TNF- α ; 10	Remissio 100 %	vaste 90 %
(15)	Tapaussarja, pediatrinen	9 CD 4 UC	IBD; 8 IBD + psoriaasi; 5	VEDO + TNF- α ; 8 USTE + TNF- α ; 5	IBD: remissio 46 % Psoriaasi: remissio 100 %	–
(18)	Tapaussarja	31 CD 18 UC 1 IBDU	IBD; 47 IBD + reuma; 3	VEDO + USTE; 25 VEDO + TOFA; 8 VEDO + TNF- α ; 5 TOFA + TNF- α ; 8 USTE + TOFA; 3 Muut yhdistelmät; 4	Remissio 50 %	Remissio 34 %
(27)	Tapaussarja, monikeskus	11 CD 5 UC	IBD; 7 EIM; 9	VEDO + USTE; 3 USTE + TNF- α ; 3 VEDO + TNF- α ; 3 Muut yhdistelmät; 7	Vaste 100 % EIM: vaste 100 %	Remissio 43 % EIM: remissio 63 %
(28)	Tapaussarja	22 CD	IBD; 22	VEDO + USTE; 8 VEDO + TNF- α ; 13 USTE + TNF- α ; 3	Vaste 50 % Remissio 41 %	Vaste 43 % Remissio 26 %
(29)	Tapaussarja, monikeskus	58 CD 40 UC	IBD; 57 EIM; 41	VEDO + TNF- α ; 36 VEDO + USTE; 16 VEDO + TOFA; 12 USTE + TNF- α ; 8 TNF- α + TOFA; 1 Muut yhdistelmät; 8	IBD: remissio 26 % EIM: remissio 36 %	Vaste 53 %
(30)	Tapaussarja	14 CD 1 UC	IBD	VEDO + TNF- α ; 8 VEDO + USTE; 5 USTE + TNF- α ; 2	Vaste 73 %	Vaste 44 %
(16)	Tapaussarja, pediatrinen	7 CD 8 UC 1 IBDU	IBD	VEDO + TOFA; 9 VEDO + USTE; 4 USTE + TOFA; 3	Remissio 75 %	–
(31)	Tapaussarja, monikeskus	15 CD 1 UC	IBD	VEDO + USTE; 5 VEDO + TNF- α ; 7 USTE + TNF- α ; 10	Remissio 32 % Vaste 56 %	Vaste 22 %
(22)	Meta-analyysi	188 CD 75 UC	IBD	VEDO + TNF- α ; 56 VEDO + USTE; 49 VEDO + TOFA; 57 USTE + TNF- α ; 19 USTE + TOFA; 22 TNF- α + TOFA; 16 Muut yhdistelmät; 52	Remissio 40–80 %	Remissio 18– 37 %

CD = Crohnin tauti, EIM = suolenulkoinen ilmentymä, IBDU = välimuotoinen paksusuolitulehdus, TNF- α = TNF-alfan salpaa-
ja, TOFA = tofasitinibi, UC = haavainen paksusuolitulehdus, USTE = ustekinumabi, VEDO = vedolitsumabi

¹Potilasmäärä

tettiin kaikkien potilaiden hoidossa, ja endoskooppinen paraneminen raportoitiin 93 %:lla potilaista.

Toinen meta-analyysi sisälsi 30 tutkimusta (288 potilasta), joissa biologisten lääkkeiden yhdistelmähoidon lisäksi verrattiin biologisten lääkkeiden ja JAK:n estäjien yhdistelmiä (21). Näistä potilaista 59 % saavutti kliinisen ja 34 % endoskooppisen remission kahdeksan kuukauden (mediaani) seurantajaksolla.

Vuonna 2022 julkaistu yhdistelmähoitoja arvioineeseen meta-analyysiin koottiin aineisto 13 tutkimuksesta (266 potilasta), ja yhdistelmähoidon tehokkuutta ja turvallisuutta arvioitiin (22). Tutkimus arvioi yhdistelmähoidon kohtalaisen turvalliseksi ja tehokkaaksi hoitomuodoksi tavanomaiseen hoitoon reagoimattoman IBD:n yhteydessä mutta korosti näytön riittämättömyyttä.

Yhdistelmähoidon turvallisuus

Toistaiseksi yhdistelmähoidon raportoidut haittavaikutukset ovat olleet lieviä ja rinnastettavissa yksilääkehoitoon. Takautuvissa tutkimuksissa raportoidut haittatapahtumat esitetään **TAULUKOSSA 2**. Tyypillisinä komplikaatioina on raportoitu hengitystie-, iho- ja uusiutuvia *Clostridioidea difficile* -infektioita. Tutkimusten seurantajaksot ovat kuitenkin lyhyitä, kun arvioidaan riskejä vaikeiden infektioiden ja mahdollisten syöpien osalta.

Edellä mainitussa, ainoassa satunnaistetussa tutkimuksessa haittavaikutuksia raportoitiin 92 %:lla yhdistelmähoidoryhmän ja 100 %:lla lumeryhmän potilaista (19). Päänsärky ja Crohnin taudin paheneminen olivat yleisimmät haittavaikutukset. Infektiokomplikaatioissa ei todettu merkittävää eroa ryhmien välillä (27 % vs 30 %). Laajimmassa meta-analyysissä raportoitiin yhteensä 115 haittatapahtumaa 97 (35 %) potilaalla (21). Infektiokomplikaatioita ilmeni 20 %:lla ja vakavia haittoja 7 %:lla.

Reumapotilaiden yhdistelmähoitoa on tutkittu jo pidempään, ja julkaistua tutkimustietoa aiheesta on enemmän (1). Kuusi tutkimusta ja 410 potilasta sisältäneen laajan meta-analyysin perusteella yhdistelmähoito lisäsi merkittävästi reumapotilaiden vaikeiden infektioiden riskiä

(seuranta-ajan mediaani yhdeksän kuukautta) (14). Myös ihotautipotilaiden yhdistelmähoidoon on liitetty suurentunut infektioriski (1). Erityisesti reumapotilaiden hoidossa käytettyjä biologisia lääkkeitä (etanersepti, rituksimabi, abatasepti, anakinra) ei ole hyväksytty IBD:n hoitoon. Tutkimusten reumapotilaat olivat lisäksi huomattavasti iäkkäämpiä ja monisairaita, eikä potilasryhmiä voida suoranaisesti vertailla keskenään.

Olemassa oleva kirjallisuus ei tarjoa ratkaisevaa näyttöä hoidon turvallisuuden arvioimiseksi. Yhdistelmähoitoa saaneiden IBD-potilaiden haittatapahtumariskin ei ole osoitettu merkittävästi suurentuneen, mutta potilasta tulee informoida asianmukaisesti hoitoon liittyvistä riskeistä ennen yhdistelmähoidon aloitusta (23).

Yhdistelmähoidon valinta

Viralliset kansainväliset hoitosuosituksen biologisten lääkkeiden yhdistelmähoidosta puuttuvat. Kahden biologisen lääkkeen yhdistelmähoidoa on käytetty harkitusti tarkkaan valikoiduille ja hoitoresistenteille potilaille ilman selvää signaalia merkittävistä haitoista. Hoitomuoto on käytössä kaikissa Suomen IBD-keskuksissa. Koska kliinistä kokemusta biologisten lääkkeiden yhdistelmähoidosta on vähän, tulisi hoito kuitenkin keskittää asiantunteviin yksiköihin.

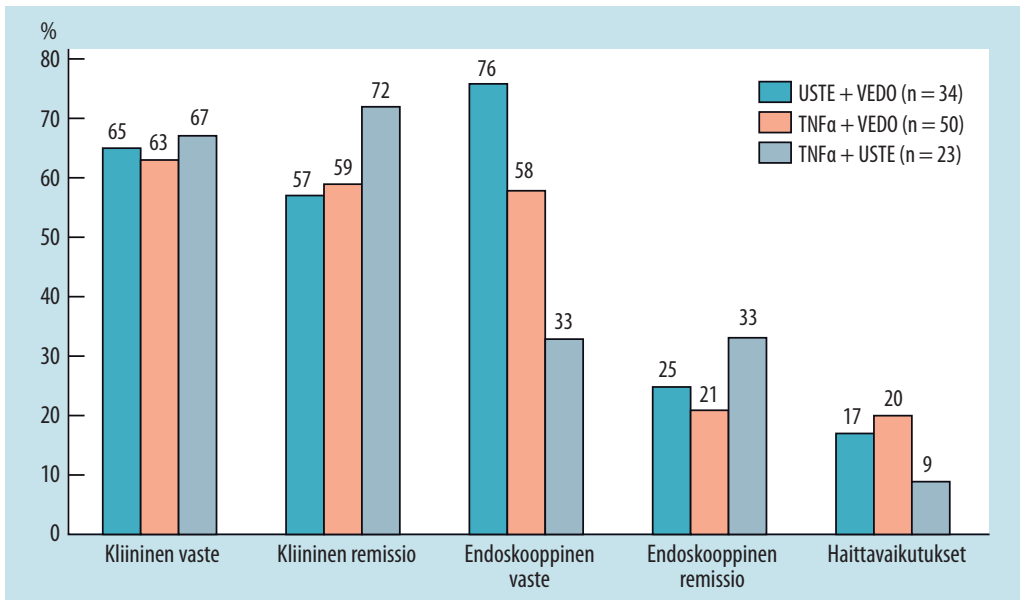
Yhdistelmän valinta perustuu yksilön aiempaan hoitovasteeseen ja eri vaihtoehtojen kokeiluun. Jos potilas ei hyödy ensimmäisestä yhdistelmähoidosta, voidaan vaste saavuttaa kokeilemalla toista yhdistelmää. Yhdistelmähoidon kustannustehokkuus tulee kuitenkin huomioida yhdistelmähoitoa harkittaessa. Vaikka biosimilaarit ovat merkittävästi vähentäneet lääkehoitoon liittyviä kustannuksia infliksimabin ja adalimumabin osalta, yhdistelmähoidon vuosittaiset kustannukset ovat edelleen huomattavat.

Takautuvissa potilasasiakirjoihin perustuvis- sa tutkimuksissa vedolitsumabin ja ustekinumabin sekä TNF- α :n salpaajan ja vedolitsumabin yhdistelmät olivat yleisimmät yhdistelmät (**KUVA 2**). Merkittävää eroa eri yhdistelmien tehokkuudessa ei ole. Haittavaikutusprofiililtaan

TAULUKKO 2. Biologisten lääkkeiden sekä niiden ja januskinaasin estäjien yhdistelmähoidon turvallisuus (15–18,22,25–28,30,31).

Viite	Seurantajakson mediaani, kk (vaihteluväli)	Potilaiden lukumäärä	Haittatapahtuman saaneet potilaat, n (%)	Raportoidut haittatapahtumat; potilasmäärä	Vaikeat haitat, potilasmäärä
(25)	8 (2–37)	4	2 (50)	Toistuva CDI; 1 Enterorokko; 1 Influenssa; 1	–
(26)	17 (12–20)	10	2 (20)	Ylähengitystieinfektio; 3	–
(15)	7 (4–10)	13	3 (23)	Maksa-arvojen suureneminen; 1 Ihottuma; 1 Ihoinfektio; 1 Ulkokorvatulehdus; 1	–
(18)	8 (6–12)	50	13 (26)	Gastroenteriitti; 4 CDI; 3 Ylähengitystieinfektio; 7 Leikkauksenjälkeinen komplikaatio; 3 Muut; 6	Infektio; 4 Märkäpesäke; 4
(27)	7 (3–28)	16	3 (19)	Peräaukon paise; 1 Maksa-arvojen suureneminen; 1 Ihoreaktio; 1	–
(28)	9 (6–12)	22	3 (14)	Lääkeainelupus; 1 Pneumonia; 1 Sepsis; 1 Basiliooma; 1 Toistuva CDI; 1	–
(17)	8 (5–16)	98	41 (42)	–	Ylähengitystieinfektio; 3 Pneumonia; 1 Osteomyeliitti; 1 Herpesenkefaliitti; 1 Peräaukon paise; 1 Kampylobakteeri; 1 Ruokatorven kandida; 1 Fisteli-infektio; 1 Anafylaksia; 1
(30)	24 (2–48)	15	5 (33)	Infektio; 1 Artralgia; 1	Salmonella; 1 CDI; 1 Aliravitsemus; 1
(16)	6	16	1 (6)	Laskimotukos; 1	Septinen artriitti; 1
(31)	9 (2–31)	16	3 (19)	Ruusu; 1 Toistuva CDI; 1 Peräaukon paise; 1 Konjunktiviitti; 1	–
(22)	4–17	266	7–92 %	–	0–12 %

CDI = *Clostridioides difficile* -infektio



KUVA 2. Biologisten lääkkeiden yhdistelmähoidon raportoitu tehokkuus ja turvallisuus IBD-potilaiden hoidossa (15,18,26–28,30,31).

USTE = ustekinumabi, VEDO = vedolitsumabi, TNF-α = tuumorinekroositekijä alfa:n salpaaja (infliximabi n = 32, adalimumabi n = 30, golimumabi n = 11)

ustekinumabin ja vedolitsumabin yhdistelmä lienee houkuttelevin vaihtoehto. Tutkimuksissa haavaista paksusuolitulehdusta sairastavat hyötyivät myös vedolitsumabin ja JAK:n estäjän (tofasitinibi) yhdistelmästä.

Tavanomaisesti yhdistelmähoidossa toinen biologinen lääke liitetään potilaalla jo entuudestaan käytössä olevaan biologiseen lääkkeeseen. Lääkehoidon jatkaminen edellyttää vähintään osittaista vastetta kyseiseen yhdistelmään. Induktiohoitoa sekä turvakokeita ja lääkepitoisuuksia seurataan yksilälääkehoidon tapaan, ja lääkkeet voidaan antaa yhtäaikaan. Hoitovaste tulee arvioida vähintään kolme kuukautta yhdistelmähoidon aloituksesta, ja potilaita tulee seurata tehostetusti, vähintään kolmen kuukauden välein. Jos yhdistelmähoidossa käytetään lisäksi immuunivasteen muuntajaa tai glukokortikoidia, tulee *Pneumocystis jirovecii*-profylaksin tarve huomioida.

Jos toivottu hoitovaste saavutetaan, ei tutkimusnäytön puuttuessa ole tarkkaa tietoa siitä, kuinka kauan yhdistelmähoidoa tulisi jatkaa. Selvää konsensusta ei ole siitäkään, kummalla yhdistelmähoidossa käytetyistä biologisista lääkkeistä hoitoa jatketaan.

Yhdistelmähoidojen mahdollisuudet lisääntyvät

On varsin todennäköistä, että kahden biologisen lääkkeen yhdistelmähoido yleistyy jatkossa samaan tapaan kuin biologisten lääkkeiden ja immuunivasteen muuntajan yhdistelmät. Kliinisiä tutkimuksia erityisesti hoidon turvallisuudesta kuitenkin tarvitaan. Käynnissä oleva neljännen vaiheen tutkimus (clinicaltrials.gov-tunniste NCT02764762) arvioi vedolitsumabin, adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmähoidon tehokkuutta ja turvallisuutta Crohnin tautia sairastavien hoidossa.

IBD:n hoidosta on lisäksi käynnissä IL-23:n salpaajiin (mirikitsumabi, risankitsumabi, bratsikumabi ja guselkumabi) sekä integriinien estäjiin (etrolitsumabi, ontamalimabi) liittyviä tutkimuksia. Vuonna 2023 julkaistun VEGA-tutkimuksen tulosten perusteella golimumabin ja guselkumabin yhdistelmähoido vaikuttaa yksilälääkehoidoa tehokkaammalta haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien hoidossa ainakin 12 ensimmäisen viikon seurantajaksolla (24). Lisäksi aivan uudenlaisia terapeuttisia molekyylejä, kuten fosfodiesteräasi 4:n salpaa-

jat ja sfingosini-1-fosfataasireseptoriagonisteja tutkitaan parhaillaan. Kyseisiä valmisteita tutkitaan ensisijaisesti yksilääkehoitona, mutta aika näyttää, saadaanko niistä kenties paras teho yhdistelmähoidossa.

Lopuksi

Kahden biologisen lääkkeen yhdistelmähoito vaikuttaa lupaavalta hoitovaihtoehdolta tavanomaisiin hoitoihin reagoimattomille IBD-potilaille. Hoitoon liittyy kuitenkin mahdollisesti suurentunut opportunisti- ja vaikeiden infektioiden riski. Kun tämä huomioidaan, biologisten lääkkeiden yhdistelmähoito tai biologisen lääkkeen ja JAK:n estäjän yhdistelmä voi olla vaihtoehto valituille, tavanomaiseen hoitoon reagoimattomille IBD-potilaille hoitoon erikoistuneissa keskuksissa. Yhdistelmähoidon kustannustehokkuus ja merkittävät vuosikustannukset on syytä huomioida hoitoa

HELI ERONEN, gastroenterologian ja sisätautien erikoislääkäri
Kanta-Hämeen keskussairaala

PAULIINA MOLANDER, LT, gastroenterologian ja sisätautien erikoislääkäri
HYKS, Vatsakeskus

VASTUUTOIMITTAJA
Tuomas Mirtti

Ydinasiat

- ▶ Biologisten lääkkeiden yhdistelmähoitoa voidaan harkita, kun suolistosairaus ei reagoi tavanomaiseen hoitoon tai suoliston ulkopuoliset oireet edellyttävät hoidon tehostusta.
- ▶ Yhdistelmän valinta perustuu yksilön aiempaan hoitovasteeseen ja kokeiluun.
- ▶ Yhdistelmähoito tulisi keskittää asiantuntiviin yksiköihin, ja potilaita tulisi seurata tehostetusti.
- ▶ Olemassa oleva tutkimustieto ei riitä yhdistelmähoidon turvallisuuden arvioimiseen.

aloitettaessa. Lisää tutkimustietoa hoidon tehokkuudesta ja turvallisuudesta erityisesti pitkäaikaisessa seurannassa kaivataan. ■

SIDONNAISUUDET

Heli Eronen: Apuraha (Emil Aaltosen Säätiö), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Tillotts Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Janssen-Cilag, Pfizer, Takeda, MSD), luottamustoimet (Suomen Gastroenterologiyhdistys), muut sidonnaisuudet (Pihlajalinna)

Pauliina Molander: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, BMS, Celltrion, Ferring, Gilead, Janssen-Cilag, Orion, Pfizer, Roche, Takeda, Tillotts Pharma, Viatrix), luottamustoimet (Suomen Gastroenterologiyhdistys, European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), IBD Nordic Scientific committee), muut sidonnaisuudet (Lääkärikeskus Aava)

KIRJALLISUUTTA

1. Sokol H, Seksik P, Cosnes J. Complications and surgery in the inflammatory bowel diseases biological era. *Current Opinon Gastroenterol* 2014;30:378–84.
2. Hirten RP, Iacucci M, Shah S, ym. Combining biologics in inflammatory bowel disease and other immune mediated inflammatory disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1374–84.
3. Helavirta I, Hyöty M, Oksanen P, ym. Health-related quality of life after restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Scand J Surg* 2018;107:315–21.
4. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, ym. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2014;146:392–400.e3.
5. Frédéric Colombel J, Sandborn WJ, Reinisch W, ym. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95.
6. Sultan KS, Berkowitz JC, Khan S. Combination therapy for inflammatory bowel disease. *W J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017;8:103.
7. Torres J, Bonovas S, Doherty G, ym. ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2019;2020:4–22.
8. Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R, ym. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol* 2014;146:681–8.e1.
9. Lemaitre M, Kirchgerner J, Rudnichi A, ym. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2017;318:1679.
10. Bots S, Gecke K, Barclay M, ym. Combination immunosuppression in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:539–45.
11. Gareb B, Otten AT, Frijlink HW, ym. Review: local tumor necrosis factor- α inhibition in inflammatory bowel disease. *Pharmaceutics* 2020;12:539.
12. Kirchgerner J, Lemaitre M, Carrat F, ym. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol* 2018;155:337–46.e10.
13. Raine T, Bonovas S, Burisch J, ym. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2021;2022:2–17.
14. Scott FI, Osterman MT. Natalizumab for Crohn's disease: down but not out. *Clinic Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1926–8.
15. Olbjørn C, Rove JB, Jahnsen J. Combination of biological agents in moderate to severe pediatric inflammatory bowel disease: a case series and review of the literature. *Paediatr Drugs* 2020;22:409–16.
16. Dolinger MT, Spencer EA, Lai J, ym. Dual biologic and small molecule therapy for the treatment of refractory pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021;27:1210–4.
17. Goessens L, Colombel JF, Outtier A, ym. Safety and efficacy of combining biological therapies together or with small molecules in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicentre national observational case series study. *ECCO Abstract* 2020;14:S440–2.
18. Glassner K, Oglat A, Duran A, ym. The use of combination biological or small molecule therapy in inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *J Dig Dis* 2020;21:264–71.
19. Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, ym. Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:2–11.
20. Ribaldone DG, Pellicano R, Vernero M, ym. Dual biological therapy with anti-TNF, vedolizumab or ustekinumab in inflammatory bowel disease: a systematic review with pool analysis. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:407–13.
21. Ahmed W, Galati J, Kumar A, ym. Dual biologic or small molecule therapy for treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e361–79.
22. Alayo Q, Fenster M, Altayar O, ym. Systematic review with meta-analysis: safety and effectiveness of combining biologics and small molecules in inflammatory bowel disease. *Crohn's Colitis* 2022;4:1–13.
23. Haider M, Lashner B. Dual targeted therapy for the management of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2021;55:661–6.
24. Feagan B, Sands B, Sandborn W, ym. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:307–20.
25. Mao EJ, Lewin S, Terdiman JP, ym. Safety of dual biological therapy in Crohn's disease: a case series of vedolizumab in combination with other biologics. *BMJ Open Gastroenterol* 2018;5:e000243.
26. Buer LCT, Hoivik ML, Warren DJ, ym. Combining anti-TNF- α and vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: a case series. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:997–1004.
27. Privitera G, Onali S, Pugliese D, ym. Dual targeted therapy: a possible option for the management of refractory inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis, julkaistu verkossa* 17.11.2020. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa149.
28. Yang E, Panaccione N, Whitmire N, ym. Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:1031–8.
29. Goessens L, Colombel JF, Outtier A, ym. Safety and efficacy of combining biologics or small molecules for inflammatory bowel disease or immune-mediated inflammatory diseases: a European retrospective observational study. *United European Gastroenterol J* 2021;9:1136–47.
30. Kwapisz L, Raffals LE, Bruining DH, ym. Combination biologic therapy in inflammatory bowel disease: experience from a tertiary care center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:616–7.
31. Eronen H, Kolehmainen S, Koffert J, ym. Combining biological therapies in patients with inflammatory bowel disease: a Finnish multi-centre study. *Scand J Gastroenterol* 2022;57:936–41.
32. Gold S, Steinlauf A. Efficacy and safety of dual biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Gastroenterol Hepatol* 2021;17:406–14.
33. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:537–45.