



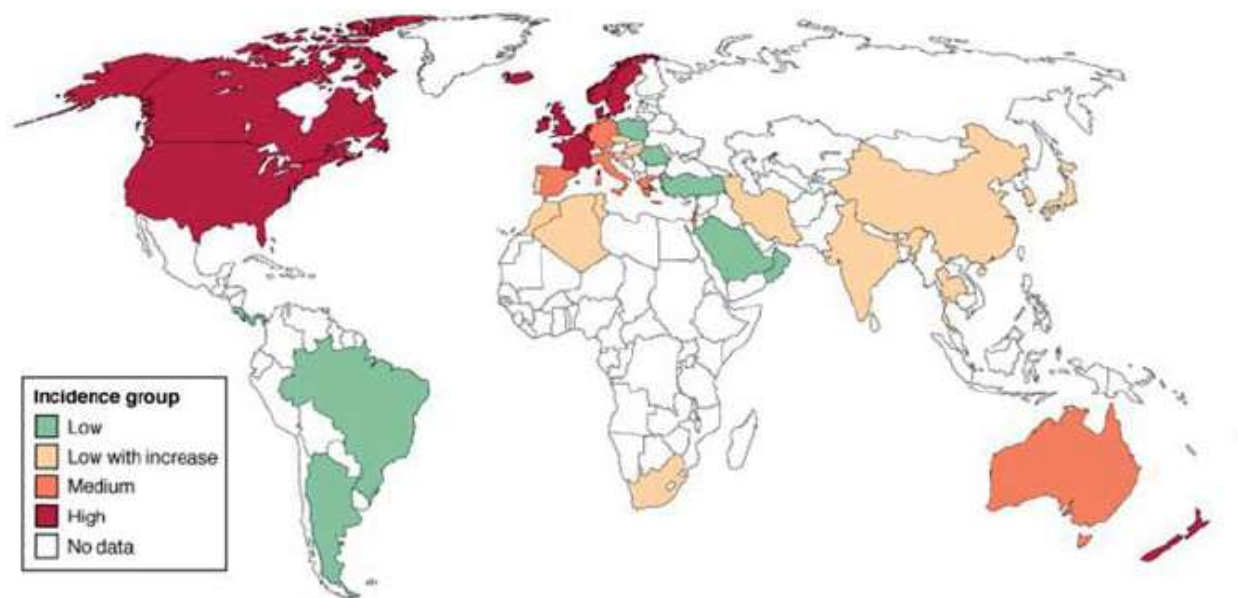
IBD

Gastroenterologian erikoislääkäri Mikko Mattila
30.03.23



Yleistä IBD:stä

- Arviolta 56000 suomalaista sairastaa IBD:tä. Englanninkielinen lyhenne sanoista inflammatory bowel disease on levinnyt laajaan käyttöön
- Haavainen paksusuolen tulehdus ja Chronin tauti ovat kroonisia tulehduksellisia suolistosairauksia
- Uusia lääkkeitä on tullut markkinoille lukuisia viimeisen 10 vuoden aikana ja lähivuosina useita uusia lääkkeitä saa myyntiluvan
- Paljon tutkitaan ravitsemuksen merkitystä hoidossa
- Suolistoflooran tasapainon häiriintyminen, aivo-suoliakselin toiminta ovat isoja tutkimuskohteita
- Diagnoosihuippu on nuorilla aikuisilla mutta uusia diagnooseja tehdään vielä yli 75-vuotiaillekin



Ilmaantuvuus alueittain



IBD:n etiologiasta

- Chronin tauti ja haavainen koliitti ovat syntymekanismiltaan erilaisia sairauksia
- Nykykäsityksen mukaan sairauksien puhkeaminen on geneettisten tekijöiden, ympäristötekijöiden kuten ravitsemuksen ja suolistoflooran häiriintymisen yhteisvaikutus
- 1. asteen sukulaisilla on merkittävästi kohonnut riski sairastua IBD:hen
- Tupakointi on altistanut Chronin taudin puhkeamiselle mutta suojannut haavaiselta koliitilta
- Antibioottien runsas käyttö on joissakin tutkimuksissa yhteydessä suurempaan sairastumisriskiin
- Ravitsemuksen merkityksestä sairastumisriskiin ei kovin selkeitä tuloksia toistaiseksi



Chronin tauti

- Tulehdus, joka voi ulottua syvälle limakalvon syviin osiin ja lihaskerrokseen
- Voi esiintyä koko ruuansulatuskanavan alueella suuontelosta peräaukkoon
- Yleisin sijainti on sekä ohutsuolen loppuosassa että paksusuolen alueella
- Noin 30% on vain ohutsuolessa ja 30% vain paksusuolessa
- Ruokatorven ja mahalaukun merkittävät muutokset harvinaisia
- Voidaan jakaa kolmeen tautityyppiin: luminaalinen, strikturoiva ja penetroiva
- Luminaalinen: tulehdusmuutokset eivät aiheuta fisteleitä tai ahtautumia
- Strikturoiva: kurova tulehdus ahtauttaa suolta ja aiheuttaa edetessään tukosoireita
- Penetroiva: Aiheuttaa käytäviä eli fisteleitä suolesta viereisiin elimiin tai peräaukon läheisyydessä peräsuolesta tai peräsuolen vieruskudoksesta peräaukon ulkopuolelle tai pakaran iholle
- Jopa 60-80% joutuu elinaikanaan leikkaukseen (aiemmin jopa 80%, leikkausriski on hieman laskenut viime vuosikymmeninä)

Chronin taudin diagnostiikkaa

- **Vatsakivut, laihtuminen, kuumeilu, veriripuli** (harvinaisempaa kuin haavaisessa koliitissa), **ripuli**
- Suolenulkoiset ilmentymät – värikalvon tulehdus, niveltulehdukset, hidradeniitti jne.
- Joskus suolitukostilanteessa tai "umpparileikkauksessa" ileokekaalikulman tuumoripaketti osoittautuukin Chronin taudiksi
- **Kolonoskopia** – syvät haavat, läiskittäinen tulehdus, ileumin löydökset
- Ohutsuolen MRI/CT-enterografia
- Kapseliendoskopia
- Joskus gastroskopia jos ylävatsaoireita
- **Ulosteen kalprotektiini**, verikokeista crp usein koholla, albumiini matala
- Koepaloissa **granuloomat** tyypillisiä Chronin taudille mutta niitä ei läheskään aina löydy



Haavainen koliitti – colitis ulcerosa

- Suomessa Chronin tautia yleisempi
- Tupakoinnin lopettaminen voi edeltää taudin puhkeamista
- Tulehdus on pinnallisempi limakalvolla eikä siihen liity fisteleitä "koskaan" ja ahtautumia hyvin harvoin
- Voidaan jakaa kolmeen tyyppiin: koko suolen koliitti, vasemman puolen koliitti (korkeintaan pernan kulmaan saakka) ja peräsuoleen rajoittuva proktiitti
- Peräsuoli on useimmiten myös tulehtunut
- Voi ilmaantua hyvin rajuna akuuttina koliittina joka voi johtaa leikkaushoitoon kahdessa viikossa
- Leikkausriski on vähentynyt vuosikymmenten aikana mutta arvioidaan että ainakin 20-25% lopulta ajautuu leikkaushoitoon

Haavaisen koliitin diagnostiikkaa

- Veriripuli on tyypillinen oire, myös ei-verinen ripuli yleistä. Vatsakivut usein Chronin tautia lievempiä. Yleisoireet harvinaisempia
- "Pukamavuoto" on joskus pitkään muhinut proktiitti
- Tupakoinnin lopettamisen jälkeen alkanut krooninen ripuli vahva viite haavaisesta koliitista
- Kolonoskopia – tasainen tulehdus, verestävä limakalvo, pienempiä fibriinipeitteisiä haavoja, joskus ileumissakin ns takaisinvirtaustulehdusta
- Koepaloissa tyypillisiä löydöksiä
- **Ulosteen kalprotektiini** ja harkinnan mukaan infektionäytteet jos lyhyt oirekuva
- Kuvantamiset eivät tuo lisäarvoa jos ei ole epäilyä Chronin taudista
- Anemiaa/raudanpuutetta usein, tulehdusarvoissa ei välttämättä vaikeassakaan taudissa nousua

Kalprotektiinista

- Kalprotektiini on neutrofiilien (aktiivisen tulehduksen merkki) erittämä proteiini, joka säilyy noin viikon suolessa erittymisensä jälkeen. Jonkin verran vaihtelua riippuen näytteenottoajasta. Aamulla optimaalisin aika näytteenottoon. Tulehduksen sijainti voi vaikuttaa.
- Mikä tahansa tulehdus voi nostaa kalprotektiinia. Esimerkiksi solitaari rektaali ulcus voi nostaa merkittävästikin, samoin paksusuolen syövässä, divertikuliitissa, gastroenteriitissa voi olla korkeitakin arvoja
- Joskus rauhallinen kliininen tilanne huomioiden yllättävän korkea calpro kannattaa kontrolloida nopeasti. On ollut viikon välein otetuissa calproissa tuhansien ero (esim 4000 – 120) joten calpro voi laskea ja nousta nopeastikin.
- On myös joukko potilaita joilla on "aina" calpro selvästi koholla ilman mitään merkkejä edes histologisesta tulehduksesta.
- Toisaalta on potilaita joilla on 300 calprolla vaikea koko suolen tauti tai vaikea ohutsuolen Chronin tauti.
- **Pääsääntöisesti kuitenkin yksilötasolla calpro toimii hyvin tulehduksen mittarina jos on tiedossa että tulehtuneella suolessa calpro on ollut selvästi koholla. Silloin alle 15 calprolla ei tarvita kolonoskopiaa tulehduksen rauhoittumisen todistamiseksi.**



IBD ja uupumus

- Uupumus ei ole spesifi oire jostakin sairaudesta
- "Jatkuva väsymyksen tunne, johon liittyy äkillisiä ja voimakkaita voipuneisuuden hetkiä ja energiatason laskuja, jotka eivät helpotu lepäämällä tai nukkumalla"
- Uupumusta liittyy moniin sairauksiin ja ihmiselämään muutenkin
- Määritelmiä ja kuvauksia on monia: jaksamattomuus, aivosumu, energianpuute, väsymys
- Kaikki IBD-potilaan uupumus ei ole IBD:stä johtuvaa
- Usein ei ole mitään selittävää syytä osoitettavissa
- **20-40% remissiossa olevista IBD-potilaista kokee uupumusta**
- **40-80% aktiivista IBD:tä sairastavista kokee uupumusta**



Hoidettavissa olevia syitä IBD-potilaan uupumukseen

- Diabetes – fp-gluk, HbA1C
- Hypotyreoosi – TSH, T4v
- Uniapnea – Unipatjatutkimukset
- Raudanpuute – Hb, Ferritiini, Transferriinisaturaatio
- Psykiatriset sairaudet kuten depressio, ahdistuneisuus

- **Useimmiten verikokeilla ei kuitenkaan remissiassa olevan IBD-potilaan uupumuksen syy selviä**
- Aktiivisen taudin hoidon tehostaminen on uupumuksen hoitoa
- Liikunnasta on näyttöä ja asian esille ottaminen ja läpi käyminen auttaa monia



Toiminnalliset oireet IBD-potilailla

- Ärtynyt suoli-oireyhtymää, toiminnallista ripulia ja toiminnallista dyspepsiaakin esiintyy enemmän IBD-potilalla kuin verrokkiväestössä
- Tuoreessa UEGW-kongressissa esitettiin tutkimus jossa skopialla varmistetussa remissiossa olevilla IBD-potilailla 23%:lla esiintyi toiminnallisia suolioireita
- Ohutsuolen Chronin tautia sairastavilla etenkin korostuvat toiminnalliset oireet
- **Kaikki ripulioireet, vatsakivut, ulostepakko IBD-potilaalla eivät ole IBD:n aktiivisuutta**
- Toiminnallisten oireiden runsaan esiintyvyyden syiksi on arveltu suoliston bakteeriflooran muutoksia, suolen seinämän tulehdushistorian aikaansaaman fibrotisoitumisen aiheuttamaa toiminnallista poikkeavuutta ja monia muita tekijöitä



Toiminnallisten oireiden diagnostiikka ja hoito

- Oleellisinta on arvioida huolellisesti onko IBD aktiivinen ja onko muita orgaanisia hoidettavia syitä ripuliin/vatsaoireisiin
- Ulosteen kalprotektiini, paksusuolen tähytys, verikokeet (kuten pvk, crp, alb) harkinnan mukaan
- Lisäksi esimerkiksi sappihappojen imeytymishäiriö on varsin yleinen ripulin aiheuttaja ohutsuolen loppuosan Chronin taudissa
- Hoitolinjat noudattavat samoja periaatteita kuin ilman IBD:tä samoista vaivoista kärsivien potilaiden
- Loperamidi, kuituvalmisteet, ksyloglukaanivalmisteet (kuten Gelsectan), kipuoireisilla trisykliset masennuslääkkeet kuten amitriptyliini ja nortriptyliini ym.
- **Oleellista on potilaiden informointi oireiden vaarattomuudesta, toiminnallisuudesta ja siitä että IBD on hyvässä hoitotasapainossa sekä tarjota hoitoa myös toiminnallisiin oireisiin. Muuten riskinä on potilaan tyytymättömyys siihen että lääkäri sanoo että kaikki on hyvin, vaikka ruokailun jälkeen on juostava vessaan ripuloimaan**

Raudanpuute ja anemia - IBD

- Raudanpuute ja raudanpuuteanemia yleistä aktiivisessa IBD:ssä
 - ECCO-guideline: Ferritiini alle 30 viittaa raudanpuutteeseen remissiossa.
 - ECCO-guideline: Ferritiini <100 viitteellinen jos selvästi aktiivi tauti
 - Ferritiini on rauta-atomeista ja proteiinista muodostunut raudan varastomuoto. Sen pitoisuutta plasmassa käytetään elimistön rautavarastojen mittarina.
 - Ferritiini on akuutin faasin proteiini eli nousee tulehduksissa kuten aktiivisessa IBD:ssä
 - TFR ja transferriinisaturaatio käyttökelpoisia mittareita myös tulehdustiloissa
-
- Raudasta imeytyy joka tapauksessa vain pieni osa (100mgx2 ei juuri lisähyötyä)
 - **Aktiivisessa tulehduksessa raudan imeytyminen heikkenee (hepsidiini)**
 - "Mulla ei rauta imeydy"-kommentti voi olla siis osin tottakin (vrt "Kaikki tulee heti läpi kun syön jotain")

- 
- **Vakuuttava tutkimusnäyttö pelkän raudanpuutteen hoitamisesta ilman anemiaa puuttuu, mutta viitteitä suotuisasta vaikutuksesta mm väsymysoireeseen**
 - **Raudanpuutteeseen liitetyt oireet kuten väsymys, epäselvät puutumisoireet, keskittymishäiriöt, heikkous ja levottomat jalat ovat varsin yleisiä oireita muissakin tiloissa**
 - Rauta käytetään ensin hemoglobiinisynteesiin, sitten varastointiin ja eri entsyymeihin ja rakenteisiin. Spekuloitu, että osa oireista raudanpuutteessa ilman anemiaa tulee juuri vaikutuksesta entsyymeihin
 - Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials [BMJ Open](#). 2018; 8(4)
 - Ei eroa suorituskyvyssä mutta jonkin verran väsymykseen vaikutusta, etenkin jos ferritiini alle 15

- **Rautalisä suun kautta aiheuttaa usein haittavaikutuksia IBD-potilaalle**

- Näyttö taudin aktivoitumisriskistä rautalisän vuoksi epäselvä, rotilla lisännyt tulehdusta
- Pienempi annos ja/tai joka toinen päivä-annostelu voi toimia paremmin koska vähentää haittoja ja lisää raudan imeytymistä.
- Uudet rautavalmisteet paremmin siedettyjä tutkimuksissa

- **Rautainfuusio IBD-potilaalle**

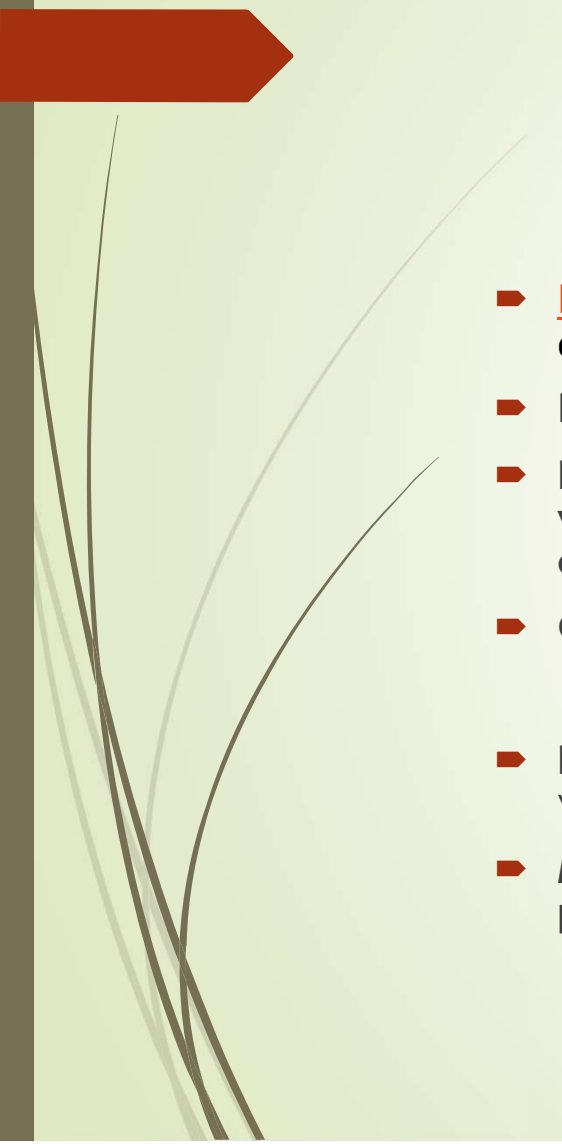
Aktiivinen tauti ja raudanpuuteanemia,

Huono raudan sieto suun kautta ja raudanpuuteanemia inaktiivisessa taudissa (huomioiden riittävät selvittelyt miksi on anemia kliinisessä remissiassa).

Jos huono raudan sieto suun kautta ilman anemiaa ferritiinin ollessa alle 15 (30) ja raudanpuutteeseen sopivia oireita selvästi eikä oireille muuta ilmeistä selitystä, voi asiaa ainakin harkita

IBD ja dieetit

- Moni dieetti kuten FODMAP, välimeren dieetti ja SCD vaikuttavat jonkin verran oireisiin. Mistään dieetistä ei ole vakuuttavasti todettu merkittävästi tulehdusta vähentävää vaikutusta
- **ORIGINAL RESEARCH FULL REPORT: CLINICAL—ALIMENTARY TRACT** | [VOLUME 161, ISSUE 3](#), P837-852.E9, SEPTEMBER 01, 2021A
Randomized Trial Comparing the Specific Carbohydrate Diet to a Mediterranean Diet in Adults With Crohn's Disease:
 - SCD ja välimeren dieetti molemmat saivat aikaan klinisen remission noin 45%:lla viikolla 6. Vaste kalprotektiinin perusteella oli noin 30%. Kaikki potilaat olivat lähtötilanteessa lievästi tai korkeintaan kohtalaisesti oireilevia.

- 
- Intest Res. 2021 Apr; 19(2): 171–185: Anti-inflammatory diet and inflammatory bowel disease: what clinicians and patients should know?
 - Katsausartikkeli anti-inflammatorisen dieetin tehosta
 - **Probiootit, tiettyjen hiilihydraattien (laktoosi ym) välttö, tyydyttyneiden rasvojen välttö ja omega3-rasvahappojen suosiminen, yksilöllisten ruokarajoitusten optimointi ja ruuan koostumuksen optimoinen**
 - Oirevastetta monissa saatu, vaikutus tulehdukseen ristiriitainen

 - IBD-potilas saa usein dieettimuutoksista kliinistä vastetta, nykytiedon mukaan vaste inflammaatioon on heikommin todistettu
 - **Monista ruokavaliomuutoksista on apua ärtyneen suolen oireyhtymässä ja IBD-potilailla on usein mukana oirekuvassa myös se.**



IBD:n psykososiaalinen hoito

- IBD – "Impossible Brain Disease"
- IBD-potilailla on enemmän psykiatrista oirehdintaa, katastrofiajattelua, ahdistusta ja elämänlaadun heikkoutta
- IBD-hoitajien kanssa potilaat keskustelevat selvästi enemmän tästä puolesta kuin lääkärien
- Monet potilaat nuoria ja sairastumiskriisi ja sopeutumisvaikeus krooniseen ulostamiseen liittyviä kiusallisiakin oireita aiheuttavaan sairauteen varsin yleistä
- Sopeutumisvalmennuskurssit hyödyllisiä
- Joissain suuremmissa eurooppalaisissa IBD-keskuksissa on oma psykiatrinen sairaanhoitaja joka on käytettävissä polikäynneillä tarpeen mukaan
- Esimerkiksi kognitiivisesta käyttäytymisterapiasta ja mindfulness-harjoituksista on ollut tutkimuksissa hyötyä
- Vaikeammin oireilevat ohjataan psykiatrian puolelle arvioon
- Avannekahu on varsin yleistä siinä vaiheessa kun leikkaukseen ajautumisen mahdollisuus alkaa kirkastua
- **Oleellinen tuki IBD-potilaalle on hyvä hoitoverkosto – lääkäri, ibd-hoitaja aina ja tarvittaessa avannehoitaja, ravitsemusterapeutti ja sosiaalityöntekijä**



IBD-potilaan kipu

- IBD-potilaan kipulääkkeeksi on suositeltu ensisijaisesti parasetamolia mutta meta-analyysi vuodelta 2018 kyseenalaistaa tämän:
- **Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation**
- Ainoastaan Chronin taudissa NSAID-käytöllä oli lisääntynyt riski pahenemisvaiheeseen eikä sekään ollut kovin merkittävä.
- Ainakin ei-säännöllinen tulehduskipulääkkeiden käyttö ei liene suuri riski IBD:n pahenemiselle
- Paikallisia tulehduskipulääkkeitä voi käyttää turvallisesti
- Heikot opiaatit kuten tramadoli ja kodeiini soveltuvat vain tilapäisen kivun hoitoon. Vahvat opiaatit lähinnä haitallisia vatsakivun hoidossa
- **Vatsakivun etiologia usein herkistyminen sentraalisesti kivulle ja tällöin ensisijaisesti näihin vaikuttavia lääkkeitä kuten amitriptyliiniä tai nortriptyliiniä käytetään**

IBD:n hoidon tavoitteita

- **Kliininen remissio** – potilaalle tärkein
- **Endoskooppinen remissio** – tähystyksessä ei merkittävää tulehdusta
- **Histologinen remissio** – patologi ei löydö koepaloista tulehdusta
- Nykyisin pyritään histologiseen remissioon josta paras pitkäaikaissennuste syöpäriskin ja myös taudin pahenemisvaiheiden osalta
- Elämänlaatu
- Syöpäriskin minimointi
- Komplikaatioiden esto – etenkin Chronin taudissa
- Lääkehoidon optimointi – ei liikaa eikä liian vähän
- **Moniammatillinen hoito – nykyajan toistuva mantra mutta IBD:ssäkin toimiva ja välttämätön konsepti**
- **Liitännäissairauksien tehokas hoito (pyoderma, hidradeniitti ym)**
- **Muiden oireiden hoito – uupumus, mieliala ym.**

IBD:n syöpäriski

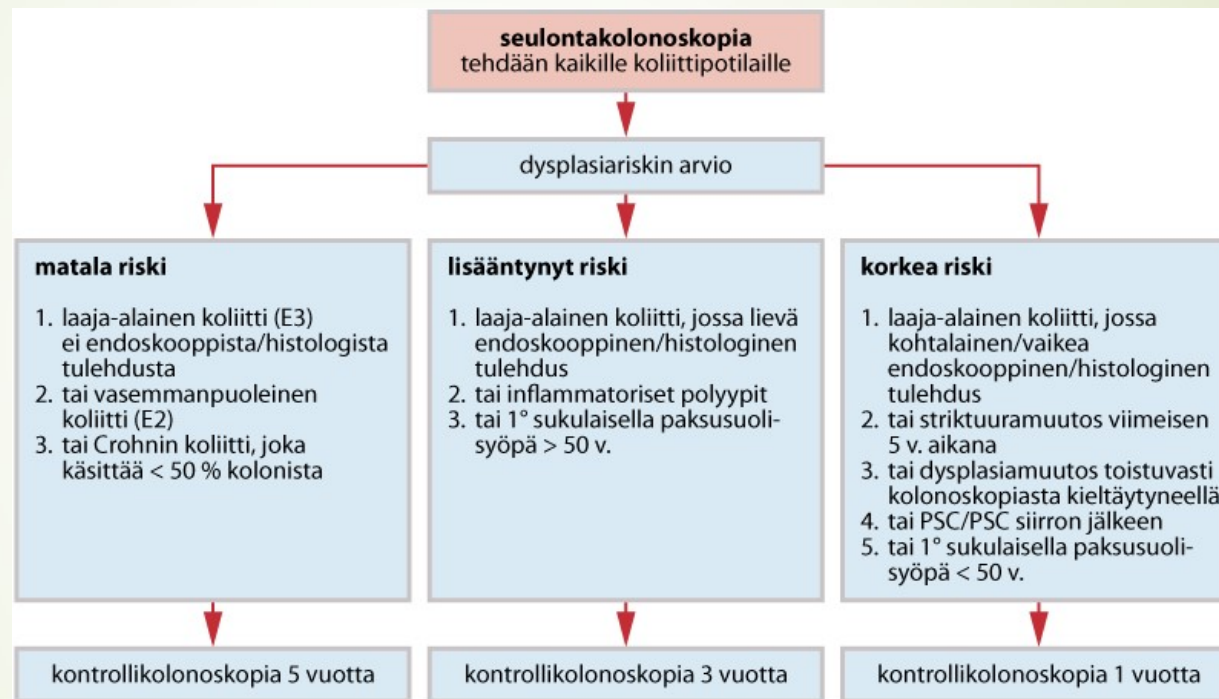
- Paksusuolen tautiin (koliitti tai Chron) liittyy syövän esiasteiden (dysplasia) ja syövän riski. Ohutsuoleen rajoittuvan Chronin taudin tai pelkkään perösuoleen rajoittuvaan proktiittiin liittyvä syöpäriski hyvin pieni
- **Paksusuolen striktuuroihin liittyy selvästi lisääntynyt syöpäriski**
- Vahvaa viitettä on siitä, että riskilisä IBD:ssä liittyy nimenomaan tulehdustaakkaan eikä sairauteen sinänsä => voi perustella potilaalle miksi oireetonta tulehdusta kannustetaan/(painostetaan) hoitamaan ja jopa tehostamaan hoitoa
- Sen vuoksi seurantatähystyksiä suositellaan riskiprofiilin mukaan 1-5 vuoden välein. Useat kansainväliset suositukset ovat sisällöltään varsin samankaltaisia
- Seurantatähystysten tarkoituksena on löytää dysplasiamuutokset ennen syövän ilmaantumista
- **Koliittiin liittyvä syöpä on huonoennusteisempi kuin "perinteinen" paksusuolen syöpä ja siihen sairastuneet ovat keskimäärin nuorempia**



IBD-lääkkeiden syöpäriskeistä kertominen

- Kokonaisriski on pieni
- Esim. tiopuriineilla on todettu aineistosta riippuen 3-6 kertainen imusolmukesyöpäriski, mutta absoluuttinen riski silti pieni.
- "10 000 käyttäjän joukossa voi ilmaantua 1 ylimääräinen imusolmukesyöpätapaus pitkäaikaiskäytössä" voi suhteuttaa riskiä paremmin
- Lisääntynyt riski vähenee/poistuu useimmissa tapauksissa kun lääkitys lopetetaan
- Muut syövän riskitekijöt monissa syövissä oleellisempia
- Tupakoimattomuus, ihon suojaaminen palamiselta ym tärkeitä keinoja riskin minimoimiseen esim keuhkosyövän ja ihosyöpien osalta
- Uudempien lääkkeiden pitkäaikaishaittojen ilmaantumisesta seurataan ja niihin reagoidaan

IBD:n seurantaskopiat

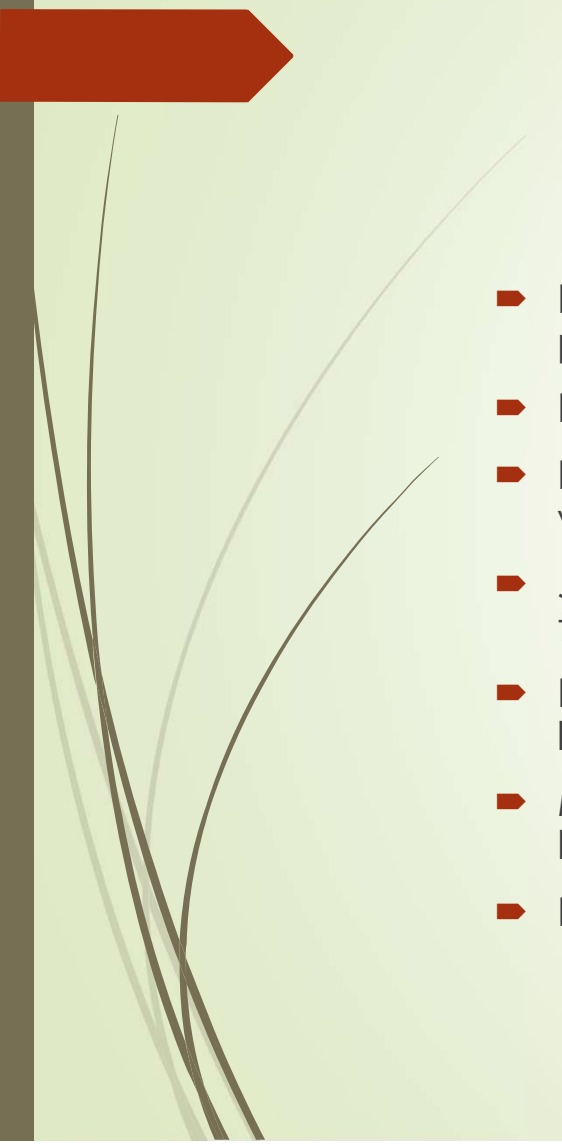


Britannian gastroenterologijärjestön vuoden 2017
tähystysseurantasuosituks

Lääkeryhmä	Lääkkeet	Käyttö
5-ASA	Mesalatsiini (Pentasa, Asacol, Salofalk ym.)	Haavainen koliitti – lievän ja keskivaikean peruslääke
Tiopuriinit	Atsatiopriini (Imurel) Merkaptopuriini (Mercaptopurin)	Toisen linjan lääke UC:ssa Chron taudin ensilinjan lääke
Metotreksaatti	Metoject, Trexan ym	Chronin taudissa. Ei UC:ssa
TNF-alfasalpaajat	Infliksimabi s.c tai i.v Adalimumabi s.c Golimumabi s.c (Vain UC)	Injisoitavia biologisia lääkkeitä. Keskivaikea/vaikea Chron ja UC
Integriiniestäjät	Vedolitsumabi (Entyvio)	Chron ja UC
IL12/IL23-salpaajat	Ustekinumabi (Stelara)	Chron ja UC
JAK-estäjät	Tofasitinibi (Xeljanz) Upadasitinibi (Rinvoq) Filgotinibi (Jyseleca)	Tofasitinibii, filgotinibi ja upadasitinibi. UC ja upadasitinibi tulevaisuudessa myös Chron
Kortikosteroidit	Prednisolon, Medrol (prednisoloni ja metyyliiprednisoloni) Budesonidi (Cortiment, Entocort)	Rooli aktiivisen tulehduksen rauhoittamisessa. Budesonidilla vain vähän systeemivaikutusta

Mesalatsiini

- 5-ASA eli 5-aminosalisyylihappo. Kauppanimet Suomessa Pentasa, Asacol, Salofalk, Mesalazin)
- Vaikutusmekanismi osin tuntematon, tulehdusta vaimentavan vaikutuksen katsotaan liittyvän mm. tulehdusvälittäjäaineiden estoon ja prostaglandiinien ja leukotrieenin estoon
- Turvallinen – merkittävät haittavaikutukset harvinaisia
- **Yleensä (lähes aina) lievän ja keskivaikean haavaisen koliitin aloituslääke**
- Tehokas lievässä koliitissa etenkin, tehoa karkeasti 2/3:lla potilaista. Myös keskivaikeassa käyttökelpoinen.
- Maksimiannos 4,8g/vrk. Tyypillinen ylläpitoannos 2-3,2g/vrk
- Haittavaikutukset eivät yleensä annosriippuvaisia
- Lääkkeen lopetukseen on syynä lähes aina riittämätön teho
- Harvinaisia merkittävämpiä haittoja ovat mm. munuaisten interstitielli nefriitti ja haimatulehdus

- 
- Peräsuoleen rajoittuvassa haavaisessa koliitissa mesalatsiinin paikallishoitovalmisteet ovat ensisijainen hoito
 - Peräpuikolla on parempi hoitokomplianssi kuin peräruiskeella
 - Peräpuikkoa käytetään maksimissaan 2 kertaa vuorokaudessa ja harvimmillaan ylläpitoehdossa 2 kertaa viikossa
 - Jos tauti ulottuu sigmasuoleen 30cm saakka, peräruiske yltää paremmin tautialueelle
 - Paikallishoitojen teho tulee suuresta lääkekonsentraatiosta tulehtuneella limakalvolla
 - Mesalatsiini on tutkimuksissa osoittautunut tehokkaammaksi paikallishoidoksi haavaisessa koliitissa kuin paikalliset kortisonivalmisteet
 - Käytetään myös J-pussi-potilailla kufiitin hoitoon

Tiopuriinit

- Immunomoduloivia lääkkeitä
- Atsatiopriini ja merkaptopuriini. Kauppanimet Imurel ja Mercaptopurin
- Vaikuttavat immuunivasteeseen osallistuvien solujen jakautumiseen ja immunosuppressioon. Vaikuttavat etenkin T-lymfosyytteihin
- Useita potentiaalisia haittavaikutuksia
- Syöpäriski hieman lisääntynyt. Lymfoomariski tunnetuin vaarallinen pitkäaikaishaitta. 3-7-kertainen riski eri tutkimusten perusteella verrokkeihin nähden
- Myös melanoomaa vaarattomampien ihosyöpien (basaliooma etenkin) riski lisääntynyt
- Maksa-arvojen nousu ja liiallinen lymfopenia yleisiä syitä lääkkeestä luopumiseen

Tiopuriinien käyttö

- **Chronin taudissa ensisijainen lääke, haavaisessa koliitissa yleensä jos mesalatsiini ei riitä**
- Annos lasketaan painon mukaan. Atsatiopriini 2-2,5mg/painokilo ja merkaptopuriini 1-1,5mg/painokilo
- **Teho tulee hitaasti, 2-3kk päästä aloituksesta lääkkeen vastetta voidaan vasta kunnolla arvioida. Tiopuriinien teho tulehduksen rauhoittamiseen vaatimaton, teho on parempi ylläpito- hoidossa.**
- Verikokeiden seuranta tarvitaan etenkin luuydinvaikutusten (yleisin lymfopenia) ja maksatoksisuuden varalta säännöllisesti.
- Yleisin haittavaikutus on pahoinvointi/kuvotus joka on usein ohimenevää, mutta merkittäväällä osalla ei ohitu ja lääkkeestä pitää luopua
- Haimatulehdusriski on noin 1%, nivelkipuja ja monen solulinjan luuydinlammaa ilmenee myös
- Haavaisessa koliitissa usein mesalatsiinia jatketaan rinnalla jos atsatiopriini tai merkaptopuriini aloitetaan
- **lääkkäillä haittavaikutusriski korostuu ja lääkkeen aloittamiseen on suurempi kynnys yli 65-vuotialla**



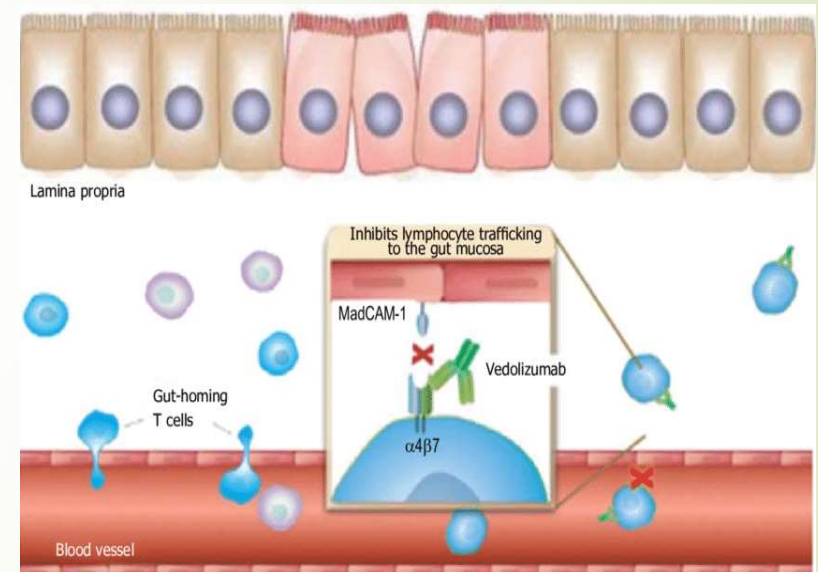
TNF-alfasalpaajat

- Vanhin ja käytetyin biologisten lääkkeiden ryhmä
- Estää usein IBD:ssä merkittävässä roolissa olevaa tulehdusvälittäjäainetta tuumorinekroosifaktoria
- Chronin tautiin on markkinoilla infliksimabi ja adalimumabi
- Haavaiseen koliittiin lisäksi golimumabi
- Ensisijainen biologinen lääke fistelöivässä Chronin taudissa, vaikeassa haavaisessa koliitissa leikkaushoidon uhatessa ja yleensäkin ensilinjan lääke kun hoitoa pitää tehostaa mesalatsiinin ja/tai tiopuriinien ollessa riittämättömiä tai haittavaikutukset estävät käytön (lähinnä tiopuriinit)
- **Haittana immunisoitumisriski eli elimistö voi kehittää vasta-aineita kaikkia tnf-alfasalpaajia kohtaan jolloin pitoisuus laskee ja teho menetetään**
- **Tiopuriinin tai metotreksaatin** käyttö rinnalla vähentää vasta-ainemuodostusriskiä

- 
- Etenkin infliksimabi nopeavaikutteinen
 - Infliksimabi on ainoa infuusiona annettava, nyttemmin tullut myös ensimmäinen ihonalaispistoksena annosteltava infliksimabi johon pyritään siirtymään ns induktiohoidon jälkeen
 - Adalimumabi ja golimumabi pistetään ihonalaiskudokseen
 - Infektioriski kasvaa etenkin yhteiskäytössä tiopuriinien kanssa
 - Latentti tuberkuloosi poissuljettava ennen aloitusta
 - Maksa-arvojen nousu, sytopeniat myös mahdollisia haittavaikutuksia

Vedolitsumabi

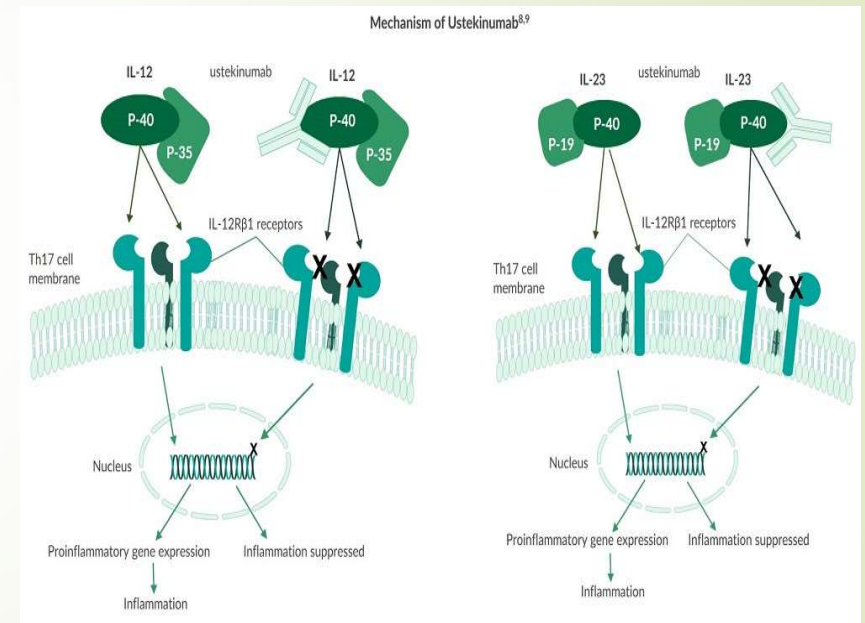
- Vedolitsumabi (Entyvio) estää lymfosyyttien pääsyä suolen limakalvolle verenkierrosta
- Suolispesifinen, vaikutuskohdereseptoreja enimmäkseen suolen seinämässä
- Haittavaikutukset varsin harvinaisia
- Käytetään sekä haavaisessa koliitissa että Chronin taudissa
- Aloitetaan suonensisäisillä infuusiolla ja jatketaan sitten pääsääntöisesti 2vk välein ihonalaiskudokseen pistettävällä valmisteella
- Useimmiten 2. tai 3. linjan biologinen lääke
- **lääkkäille tai hiljattain syövän sairastaneille herkemmin aloitetaan kuin tnf-alfasalpaajia**



Vedolitsumabin
vaikutusmekanismi

Ustekinumabi

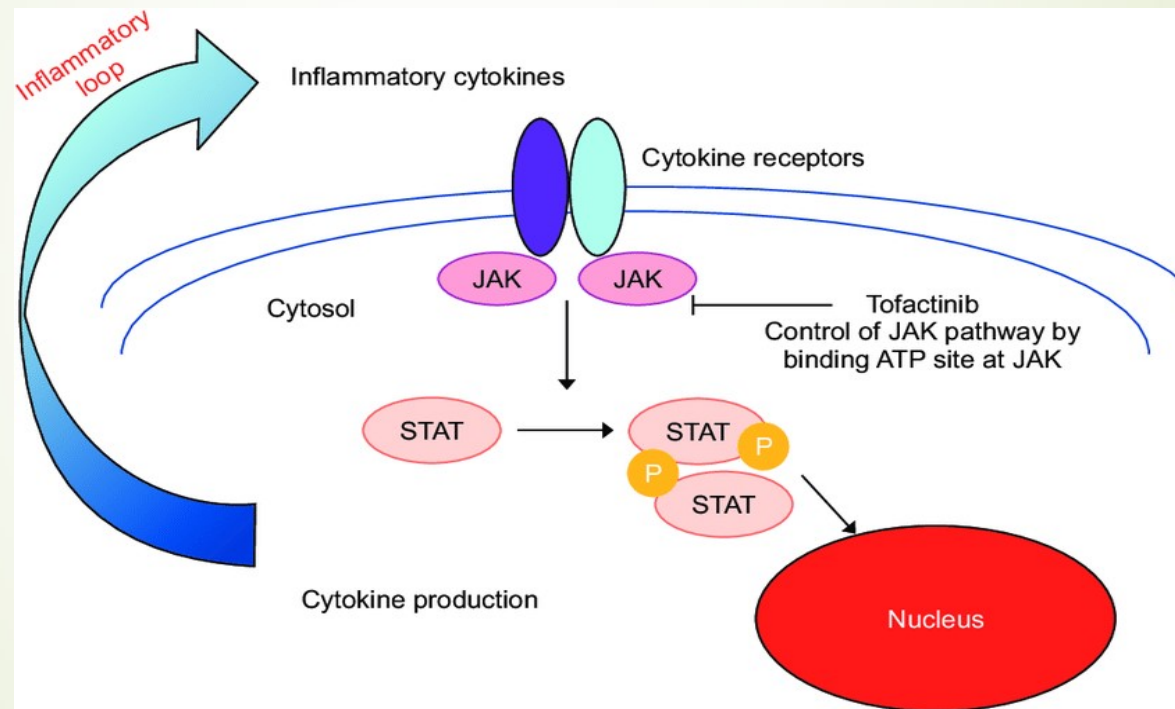
- Ustekinumabi (Stelara) on monoklonaalinen vasta-aine
- Estää tulehdusvälittäjäaine IL12/IL23:ta, joka usein merkittävässä roolissa IBD:n tulehduskaskadissa
- Chronin taudissa 2. linjan biologinen lääke. Käyttökelpoinen myös haavaisessa koliitissa
- Tehokas myös psoriaasissa ja osassa reumasairauksia
- Hyvin siedetty, haittavaikutukset harvoin johtavat lopetukseen



Ustekinumabin
vaikutusmekanismi

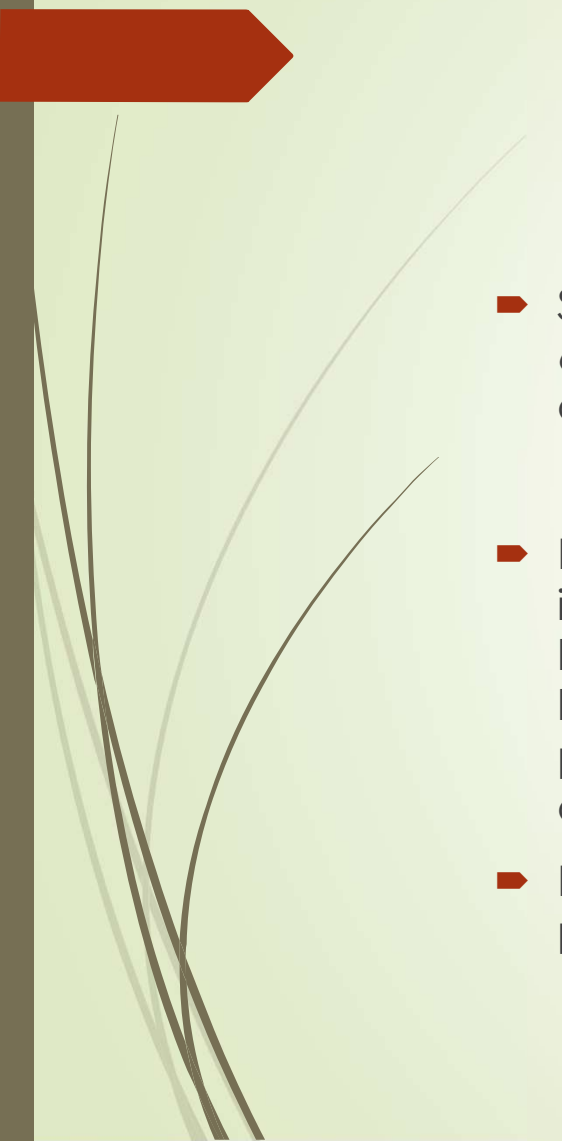
Januskinaasin estäjät – JAK-estäjät

- Uusin kliiniseen käyttöön tullut lääkeryhmä
- Perustuu moneen solunsisäiseen tulehduskaskadia edistävän sytokiinin vaikutuksen estoon estämällä lymfosyyttien pinnalla olevia JAK-reseptoreita
- Tofasitinibi (Xeljanz) oli ensimmäinen haavaisen koliitin hoitoon tullut JAK-estäjä
- Vuoden sisällä korvattavaksi tullut 2 muuta ryhmän lääkettä upadasitinibi (Rinvoq) ja filgotinibi (Jyseleca)
- Käytetään myös reumataudeilla
- Nopeavaikutteinen
- Lisääntynyt riski sydäntapahtumiin ja joihinkin syöpiin riskipotilailla (ikä, tupakointi, verisuonisairaudet) todettiin tofasitinibilla.
- **Käytetty haavaisessa koliitissa biologisten lääkkeiden vaihtoehtona tai niiden jälkeen. Myös ennen biologisia lääkkeitä voidaan käyttää**
- Chronin tautiin tulossa todennäköisesti upadasitinibi
- Vyöruusun riski lisääntynyt JAK-estäjillä



Kortikosteroidit

- **Kortikosteroidien käyttö pitäisi rajoittaa pahenemisvaiheiden hoitoon eikä jatkuva kortikosteroidin käyttö ole asianmukaista hoitoa**
- 8 viikon kortisonikuuri prednisolonilla alenevin annoksin alkaen 40mg vuorokausiannoksesta on tyypillinen aktiivisen IBD:n ensihoito
- Jos potilas ei saa nukkua isommilla annoksilla tai saa muita elämää huomattavasti häiritseviä haittoja niin voidaan aloittaa esim 30mg vuorokausiannoksella ja käyttää 6 viikon kuuria
- Prednisolonia (Prednisolon) käytetään selvästi yleisemmin kuin metyyliprednisolonia (Medrol)
- Molemmilla on potentiaalisesti merkittäviä haittavaikutuksia, koska ne vaikuttavat systeemisesti koko elimistöön
- Yleisiä kuurin aikaisia haittoja ovat mm. unettomuus, turvotus, ylivilkkäus, närästys, tykyttely, verenpaineen nousu. Käytännön työssä yleisimmät kuurin keskeyttävät haitat ovat psyykkisiä (vaikea unettomuus, mielialamuutokset, ylivilkkäus)
- Pitkäaikaishaitoista (tiheästi toistuvat kortisonikuurit, jatkuva käyttö) merkittäviä haittoja ovat mm. osteoporoosi, kaihi, lisämunuaisen kuorikerroksen lama, diabetes

- 
- Suonensisäinen kortikosteroidihoito metyyliprednisolonilla (Solu-Medrol) 60mg/vrk on vaikean pahenemisvaiheen ensisijainen aloitushoito tyypillisesti osastohoidossa
 - Budesonidi (Entocort, Cortiment, Budenofalk) on kortikosteroidi jonka maksa inaktivoi 90%:sti johtaen vähäiseen systeemivaikutukseen ja siksi on huomattavan vähän sivuvaikutuksia aiheuttava. On teholtaan huonompi kuin prednisoloni ja voidaan käyttää lähinnä lievämpään koliitin pahenemisvaiheeseen 2kk kuurina 9mg vuorokausiannoksella tai ohutsuolen lievään Chronin tautiin 2-3kk kuurina alenevin annoksin
 - Budesonidia on myös peräruiskeena ja vaahtomaisena valmisteena peräsuoleen ja sigmasuoleen rajoittuvan koliitin hoitoon

Lääkkeiden tehon menetyksestä

- Xeljanz on pienimolekyylinen lääkeaine jota vastaan ei kehity vasta-aineita.
- Vaikutusmekanismina on JAK-entsyymin esto, mikä vaikuttaa lukuisten tulehdusvälittäjäaineiden toimintaan.
- Tulehdusprosessiin vaikuttavat hyvin monet eri tulehdusvälittäjäaineet ja JAK-entsyymin eston vaikuttamattomissa olevat reitit voivat aktivoitua ja teho menetetään.
- TNF-alfasalpaajat ovat biologisia lääkkeitä. Ne voivat laukaista vasta-aineiden tuotannon molekyyliä vastaan. Elimistö "rokottautuu" ja lääke tuhoutuu nopeammin ja teho vähenee/katoaa.
- Ei tiedetä mitkä tekijät vaikuttavat siihen kenelle kehittyy vasta-aineita ja kenelle ei.
- Immunomodulaattorit (tiopuriinit, metotreksaatti) vähentävät riskiä vasta-ainemuodostukselle
- Suurin riski tnf-alfasalpaajien vasta-ainemuodostukselle on 1. vuoden aikana lääkkeen aloituksesta.
- TNF-alfasalpaajan teho menetys voi liittyä vasta-aineisiin tai siihen että **tulehdusvälittäjäainepolku muuttuu niin ettei tnf-alfasalpaus ole enää merkittävässä roolissa**. Vaikeassa taudissa myös menetys suoleen voi laskea pitoisuuden



➡ Kysymyksiä?