

Taina Sipponen

Tulehduksellisten suolistosairauksien hoito – mitä uutta?

Tuumorinekroositekijä (TNF) alfan estäjät olivat parin vuosikymmenen ajan ainoa kroonisiin tulehduksellisiin suolistosairauksiin tehoava biologinen lääkeryhmä. Pitkän käyttökokemuksen, koetellun tehon ja biosimilaarivalmisteiden tuoman kustannusedun vuoksi TNF-alfan estäjät säilyttävät toistaiseksi ykkösasemansa. Kiivaan lääkekehityksen tuloksena tätä asemaa kuitenkin haastavat lähivuosina useat uudet, eri mekanismein vaikuttavat lääkkeet. Uusia biologisia valmisteita on jo saatu käyttöön tavanomaisiin hoitoihin ja TNF-alfan estäjiin puutteellisesti vastanneiden tai vasteen menettäneiden potilaiden hoitoon. Myös pienimolekyylisiä tablettimuotoisia lääkkeitä kuten januskinaasin estäjiä on tulossa. Uusien lääkehoitojen lisäksi erityisen kiinnostavaa on suoliston mikrobiomin muuntaminen ulosteensiirrolla, joskin tutkittavaa riittää vielä ennen sen kliinistä soveltamista.

Jo noin 50 000 suomalaista sairastaa kroonisia tulehduksellisia suolistosairauksia (1). Potilasmäärän lisääntyessä tarvitaan remission saavuttamiseksi yhä useammin TNF-alfan estäjiä, jotka vuosia olivatkin ainoa tulehduksellisten suolistosairauksien biologinen hoitovaihtoehto. Biosimilaarivalmisteiden myötä infliksimabihoidon kustannukset ovat merkittävästi pienentyneet, ja samansuuntaista kustannuskehitystä odotetaan myös lähiaikoina käyttöön tulevilta adalimumabin biosimilaareilta. TNF-alfan estäjien asema ensisijaisena biologisena valmisteena tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa säilyy toistaiseksi, mutta primaarinen TNF-alfan estäjän tehon puuttuminen ja hoidon aikainen, yleensä lääkevästävien muodostumisesta aiheutuva tehon menetys asettavat haasteita hoidolle.

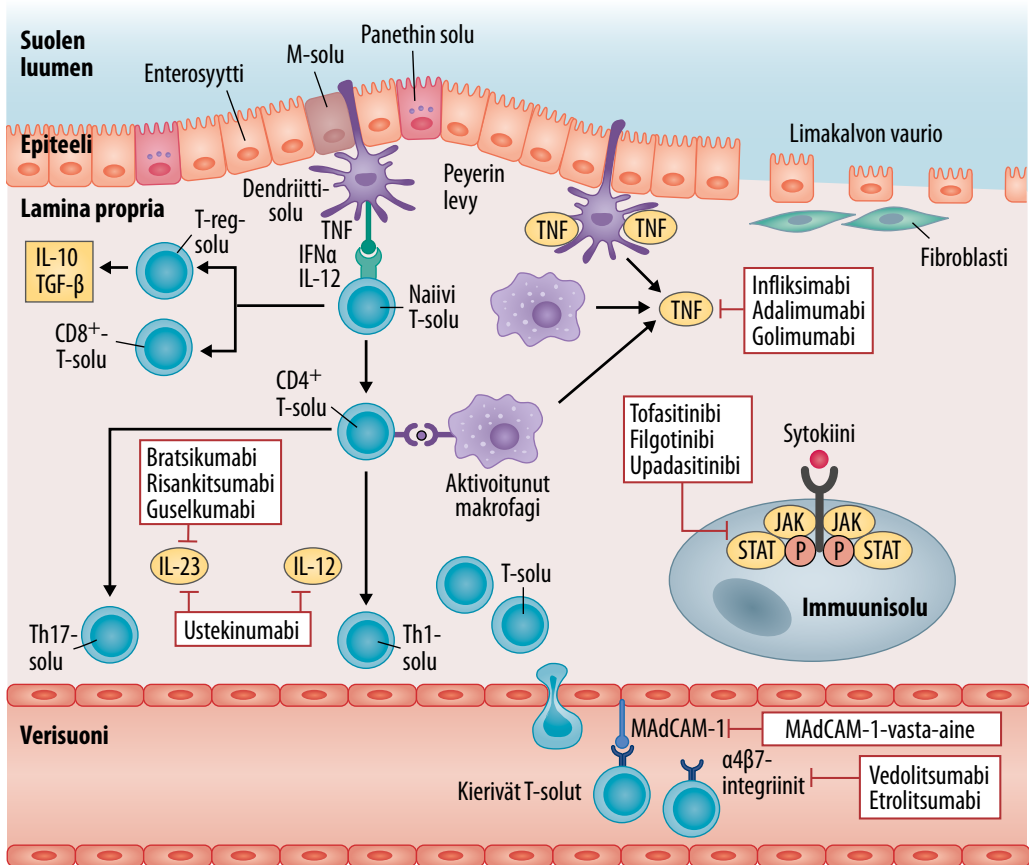
Integriinin estäjä vedolitsumabi ja interleukiinien (IL) 12 ja 23 salpaaja ustekinumabi ovat jo kliinisessä käytössä TNF-alfan estäjiin vastaamattoman taudin hoidossa. Vedolitsumabi ja ustekinumabi tarjoavat tulehduksellisten suolistosairauksien hoitoon uusia tulehdusreaktiota vaimentavia vaikutusmekanismeja, joskin kumpikin lääke tehoaa paremmin poti-

laille, jotka eivät ole aiemmin saaneet biologista lääkettä. Suoria vertailututkimuksia TNF-alfan estäjistä ja näistä uusista biologisista valmisteista ei toistaiseksi ole. Seuraavaksi odotetaan kliiniseen käyttöön tablettimuotoista januskinaasin estäjää tofasitinibia. Laajoissa tutkimusohjelmissa on lisäksi useita muita kiinnostavia valmisteita.

Valkosolujen kulkeutumisen estäminen

Vedolitsumabi. Suolistoselektiivinen alfa-4-beeta-7-integriinin estäjä vedolitsumabi estää aktivoituneiden valkosolujen kotoutumista suolen limakalvolle (KUVA) (2). Valmiste on ollut nelisen vuotta kliinisessä käytössä etenkin TNF-alfan estäjähoitoon vastaamattoman haavaisen koliitin ja Crohnin taudin hoidossa (TAULUKKO 1) (3–10). Lääkkeen teho alkaa TNF-alfan estäjiä hitaammin, ja vaste kannattaa arvioida vasta 12–14 viikon kuluttua hoidon aloituksesta (11).

Vedolitsumabin pitoisuuden määrittämisestä saattaa olla hyötyä alkuannoksen riittävyden arvioinnissa. Takautuvassa tutkimuksessa po-



KUVA. Tulehdussellisten suolistosairauksien tulehdusreaktio (2). Käytössä ja tutkimusvaiheessa olevien lääkkeiden vaikutuskohteita.

JAK = januskinaasi; MAdCAM-1 = mucosal vascular addressin cell adhesion molecule; STAT = signal transducer and activator of transcription; TGF-β = transforming growth factor β; Th-solu = auttaja-T-solu; T-reg-solu = säätelijä-T-solu, CD8⁺-T-solu = tappaja-T-solu

tilaat, joiden vedolitsumabipitoisuus oli kuusi viikkoa hoidon aloituksesta alle 19 µg/ml, saavuttivat kliinisen remission ylimääräisen alkuanoksen ja annosvälin tihentämisen myötä (12). Vasta-ainemuodostus vedolitsumabia vastaan on vähäistä (13).

Induktiolla saavutettu hoitovaste näyttää säilyvän sekä haavaisen koliitin että Crohnin taudin hoidossa, eikä yllättäviä haittavaikutuksia ole ilmennyt (14,15). Crohnin taudissa huonoa vedolitsumabin hoitovastetta näyttävät ennustavan tupakointi, perianaalialueen tauti, vaikea tulehdus ja jo mainittu aiempi TNF-alfan estäjien käyttö (16). Vedolitsumabihoidon tuloksia on selvitetty myös suomalaisessa takautuvassa FINVEDO-tutkimuksessa. Siinä vedolitsumabia saaneista 247 potilaasta kol-

me neljästä Crohnin tautia ja kaksi kolmesta haavaista koliittia sairastavasta jatkoi edelleen vedolitsumabihoitoa puolen vuoden kuluttua aloituksesta (17).

Pitkäaikaisseurantatuloksia alkaa olla käytettävissä limakalvoparanemisestakin, ja limakalvo näyttää paranevan muutaman vuoden seurannan perusteella noin puolella haavaista koliittia ja kolmasosalla Crohnin tautia sairastavista (18). Käynnissä olevan vertailevan tutkimuksen tuloksia haavaisen koliitin adalimumabi- ja vedolitsumabilääkityksistä sekä ihon alle annettavan vedolitsumabin tehosta odotetaan.

Etrolitsumabi. Beeta-7-integriinin salpaaja etrolitsumabi estää alfa-4-beeta-7-integriinin lisäksi T-solujen retentiota sitoutumalla suolen epiteelisolujen E-kadheriiniin (**KUVA**) (2). Laa-

TAULUKKO 1. Keskeisiä tutkimustuloksia valkosolujen kulkeutumisen estoon vaikuttavista lääkkeistä tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa (3–10).

Lääke (viite)	Sairaus	Tutkimus, vaihe, potilasmäärä	Annos	TNF-alfan estäjää aiemmin saaneita (%)	Ensisijainen päätemuuttuja	Ensisijaisen päätemuuttujan erotus aktiivisen ja lumelääkkeen välillä (%)
Vedolitsumabi (3–5)	Haavainen koliitti	GEMINI I, vaihe III, 895	Alkuannos: 300 mg suoneen viikoilla 0 ja 2 tai lume	41	Kliininen vaste viikolla 6	21,7 ¹
	Crohnin tauti	GEMINI II, vaihe III, 1 115	Vasteen saaneille ylläpitohoito: 300 mg suoneen 4 tai 8 viikon välein tai lume	61,8	Kliininen remissio ja kliininen vaste viikolla 6	7,7 ¹ ja 5,7
	Crohnin tauti	GEMINI III, vaihe III, 416	300 mg suoneen viikoilla 0, 2 ja 6 tai lume	76	Kliininen remissio viikolla 6 Kliininen remissio viikolla 10 ²	6,9 ¹ 15,7 ¹
Etolitsumabi (6)	Haavainen koliitti	EUCALYPTUS, vaihe II, 124	100 mg viikoilla 0, 4 ja 8 ihon alle (lume viikolla 2) tai 420 mg viikolla 0 + 300 mg viikoilla 2, 4 ja 8 ihon alle tai lume	64	Kliininen remissio viikolla 10	21 ¹ ja 10 ¹
AJM 300 (7)	Haavainen koliitti	vaihe IIa, 102	Tabletti, 960 mg x 3/vrk tai lume	Ei tietoa	Kliininen vaste viikolla 8	37,2 ¹
PF-00547659 (8,9)	Haavainen koliitti	TURANDOT, vaihe II, 357	7,5 mg/22,5 mg/75 mg/225 mg ihon alle tai lume viikoilla 0, 4 ja 8	57,4	Kliininen remissio viikolla 12	8,6 ¹ /14 ¹ /12,8 ¹ /3
	Crohnin tauti	OPERA, vaihe II, 265	22,5 mg/75 mg/225 mg tai lume ihon alle viikoilla 0, 4 ja 8	95	Kliininen vaste viikolla 12	3,4/6,1/-1
Otsanimodi (10)	Haavainen koliitti	TOUCHSTONE, vaihe III, 197	0,5 mg/vrk, 1 mg/vrk tai lume	18,2	Kliininen remissio viikolla 8	8 ¹ ja 10 ¹

¹Luvut tilastollisesti merkitseviä (p < 0,05) lumelääkeryhmään verrattuna

²Keskeinen toissijainen päätemuuttuja

jan, käynnissä olevan kolmannen vaiheen tutkimusohjelman tulokset kiinnostavat erityisesti, koska ohjelma sisältää suorat etrolitsumabia infliksimabiin ja adalimumabiin vertailevat tutkimukset. Toisen vaiheen tutkimuksissa etrolitsumabikin tehosi paremmin niiden potilaiden haavaiseen koliittiin, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF-alfan estäjiä (6).

Crohnin taudin osalta on hiljattain julkaistu alustavia tuloksia limakalvoparanemisesta. Valtaosa (73 %) Crohnin tautia sairastavista 300 potilaasta oli aiemmin saanut TNF-alfan estäjähoitoa. Etrolitsumabi-induktioidon myötä limakalvo oli 14 viikon kuluttua hoidon aloituksesta parantunut merkitsevästi (yli 50 % lähtötasosta) 21 %:lla pienempää (105 mg ihon alle 4 viikon välein) ja 17,4 %:lla suurempaa (210 mg ihon alle viikoilla 0, 2, 4, 8 ja 12) annosta saaneista sekä 3,4 %:lla lumelääkettä saaneista. Ylähengitystieinfektioita oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän etrolitsumabia

saaneilla, muutoin haittavaikutuksissa ei ollut eroa ryhmien välillä (19).

Addressiinin esto. Aktivoituneiden valkosolujen pääsyä limakalvolle voidaan estää myös salpaamalla alfa-4-beeta-7-integriinin ligandi, endoteelin adheesiomolekyyli 1 (mucosal vascular addressin cell adhesion molecule, MAdCAM-1) (**KUVA**) (2). Toisen vaiheen lyhyessä 12 viikon induktiotutkimuksessa ihmisen monoklonaalinen MAdCAM-1:n estäjä PF-00547659 tehosi keskivaikeaan tai vaikeaan haavaiseen koliittiin, mutta Crohnin tautia koskevassa tutkimuksessa tehoa ei havaittu (**TAULUKKO 1**) (8,9). Tehon puute selittyy osin tutkimuksen huomattavan suurella lumelääkevasteella (58,6 %). Haavaisen koliitin ylläpito-ohjotutkimustuloksia ei ole vielä julkaistu.

Otsanimodi on uusi, vielä tutkimusvaiheessa oleva oraalinen, selektiivinen sfingosini-1-fosfaattireseptorien 1 (S1P1) ja 5 (S1P5) muuntaja. S1P-reseptorien muuntamisen

myötä autoreaktiivisten T- ja B-lymfosyyttien poistuminen imusolmukkeista ja siten pääsy kohdekudokseen estyy. Veren lymfositosyyttimäärä pienenee hoidon aikana mutta palautuu lääkehoidon päättymisen jälkeen. Lääkkeen tehoa MS-tautiin ja tulehduksellisiin suolistosairauksiin tutkitaan.

Otsanimodi on selektiivisempi S1P-reseptorimodulaattori kuin MS-taudin hoidossa jo käytössä oleva fingolimodi, joka vaikuttaa S1P1:n ja S1P5:n lisäksi myös S1P3- ja S1P4-reseptoreihin ja saattaa aiheuttaa muun muassa bradykardiaa tai maksa-arvojen suurentumista. Toisen vaiheen otsanimoditutkimuksessa haavaista koliittia sairastavien kahdeksan viikon induktiovaste oli 10 % parempi kuin lumelääkettä saaneiden (10).

Induktiohoidon aikana veren lymfositosyyttimäärä pieneni noin puoleen lähtötilanteesta. Tutkimus jatkui 32 viikkoa, ja sen päättyessä kliinisessä remissiossa oli 21 % 1 mg:n ja 26 % 0,5 mg:n annosta saaneista sekä 6 % lumelääkettä saaneista. Tavallisimmat haittavaikutukset olivat anemia ja päänsärky. Otsanimodia saaneista neljän potilaan (3 %) maksa-arvojen havaittiin suurentuneen ja yhdelle kehittyi ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos.

Tutkimuksen 92 viikon avoimen vaiheen alustavien tulosten mukaan teho näyttää vasteen saaneilla säilyvän eikä uusia haittavaikutuksia ole havaittu (20). Haavaista koliittia koskeva kolmannen vaiheen tutkimus valmistunee noin vuoden kuluttua. Keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin osalta raportoitiin hiljattain alustavat avoimen 12 viikon tutkimuksen tulokset. Kliinisen remission saavutti 1 mg:n vuorokausiannoksella noin puolet potilaista, ja noin kolmasosan limakalvo parani merkitsevästi (21).

Interleukiini 23:n ja Th17-solujen välittämän tulehdusreitin salpaus

Ustekinumabi. IL-23- ja Th17-lymfositosyyttivälitteistä tulehdusreittiä tutkitaan laajasti, ja tutkimus on jo tuottanut lääkkeitä kliiniseen käyttöön (KUVA). Aiemmin jo psoriaasin ja psoriaasiartriitin hoitoon käytetty IL-12:n ja IL-23:n yhteisen alayksikön p40:n salpaaja

ustekinumabi saatiin Crohnin taudin hoitoon alkuvuodesta 2017. Käyttöönotto perustui laajoihin satunnaistettuihin, lumekontrolloituihin induktio- ja ylläpitotutkimuksiin (TAULUKKO 2) (22–24).

Ylläpitotutkimukseen satunnaistettiin induktiohoitoon vastanneet potilaat saamaan 90 mg ustekinumabia ihon alle joko kahdeksan tai 12 viikon välein, ja 44 viikon kuluttua hoidon aloituksesta ustekinumabia saaneet olivat kliinisessä remissiossa merkitsevästi useammin kuin lumelääkettä saaneet (TAULUKKO 2) (22–24). Ryhmien haittavaikutukset eivät eronneet merkitsevästi.

Ustekinumabia käytetään nykyisin TNF-alfan estäjiin reagoimattomien, niihin vasteen menettäneiden tai TNF-alfan estäjähoitoon soveltumattomien keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia sairastavien potilaiden hoitoon. Ustekinumabi voi olla hyvä hoitovaihtoehto myös TNF-alfan estäjistä psoriaasin kaltaisen ihotuman saaneille Crohnin tautia sairastaville. Hoito aloitetaan yhdellä suoneen annettavalla potilaan painon mukaisella alkuannoksella. Ihonalainen 90 mg:n annos annetaan kahdeksan viikon ja vaste arvioidaan yleensä noin 16 viikon kuluttua hoidon aloituksesta. Vasteen saaneiden hoitoa jatketaan ihon alle annettavin ruiskein 8–12 viikon välein. Kela on myöntänyt lääkkeelle rajoitetun peruskorvattavuuden Crohnin taudin hoitoon. Sen tehoa haavaiseen koliittiin tutkitaan myös.

Selektiivisellä IL-23:n salpauksella pyritään kohdentamaan lääkevaikutus tarkemmin Th17-välitteiseen tulehdukseen (KUVA). IL-23:n alayksikön p19:n estäjät guselkumabi ja tildrakitsumabi lähestyvät jo kliinistä käyttöä psoriaasin hoidossa. Risankitsumabin ja bratsikumabin osalta toisen vaiheen tutkimukset keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoidosta osoittivat kliinistä tehoa, ja kolmannen vaiheen tutkimuksetkin ovat käynnissä (TAULUKKO 2) (23,24).

On mielenkiintoista, että läiskäpsoriaasin hoidossa tehokkaat IL-17A:n estäjä sekukinumabi ja IL-17-reseptorin estäjä brodalumabi osoittautuivat Crohnin taudin hoitoa koskeissa tutkimuksissa joko tehottomiksi tai oireita pahentaviksi, ja toisen vaiheen tutkimukset keskeytettiin (25). Onkin havaittu, että

TAULUKKO 2. Keskeisiä tutkimustuloksia IL-23:n estäjistä Crohnin taudin hoidossa (22–24).

Lääke (viite)	Vaikutusmekanismi	Satunnaistettu tutkimus, vaihe, potilasmäärä	Annos	TNF-alfan estäjää aiemmin saaneita (%)	Induktio: ensisijainen päätemuuttuja	Ensisijaisen päätemuuttujan erotus aktiivisen ja lumelääkkeen välillä (%)
Ustekinumabi (22)	IL-23:n ja IL-12:n alayksikön p40:n esto	UNITI 1, vaihe III, 741	130 mg tai noin 6 mg/kg suoneen tai lume	100	Kliininen vaste viikolla 6	12,8 ¹ ja 12,2 ¹
		UNITI 2, vaihe III, 628		32,1	Kliininen vaste viikolla 6	23 ¹ ja 26,8 ¹
		UNITI-IM, vaihe III, 397	90 mg ihon alle 8 tai 12 viikon välein tai lume	61	Kliininen remissio viikolla 44	17,2 ¹ ja 12,3 ¹
Risankitsumabi (23)	IL-23:n alayksikön p19:n esto	vaihe II, 121	200 mg tai 600 mg suoneen viikoilla 0, 4 ja 8 tai lume	93	Kliininen remissio viikolla 12	9 ja 20,9 ¹
Bratsikumabi (24)	IL-23:n alayksikön p19:n esto	vaihe IIa, 119	700 mg suoneen viikolla 0 ja 4 tai lume Ylläpitohoito (avoin haara): 210 mg ihon alle 4 viikon välein, viikot 12–112	100	Kliininen vaste viikolla 8	22,5 ¹

¹Luvut tilastollisesti merkitseviä (p < 0,05) lumelääkeryhmään verrattuna

IL-17A:lla on suolen epiteelisoluja suojaavaa vaikutusta.

Januskinaasin estäjät

Usean eri tulehduksellisen suolistosairauden tulehdusreaktiota voimistavan sytokiinin vaikutus soluihin välittyy JAK-STAT-signaalintireitin kautta (**KUVA**) (2). Tablettimuotoiset pienimolekyyliset januskinaasin (JAK) estäjät salpaavat useita sytokiiniireittejä samanaikaisesti ja saavat aikaan laaja-alaisen vaikutuksen tulehdusreaktioon. JAK:n estäjä tofasitinibia ja barisitinibia käytetään jo kliinisesti nivelreuman hoidossa. Tulehduksellisten suolistosairauksien osalta tofasitinibi on useasta tutkimuksissa olevasta JAK:n estäjästä pisimmälle ennättänyt. JAK:n estäjän tofasitinibin vaikutus kohdistuu etenkin JAK1:een ja JAK3:een.

Kolmannen vaiheen tutkimukset tofasitinibista haavaisen koliitin hoidossa julkaistiin vuonna 2017 (26). Osallistuneista potilaista noin puolet oli saanut aiemmin TNF-alfan estäjää. Kahdessa eri kahdeksan viikon kestoisessa induktiotutkimuksessa kliininen vaste saavutettiin merkitsevästi useammin tofasitinibilla kuin lumelääkkeellä (**TAULUKKO 3**) (26–29). Myös limakalvoparanemisessa ero lumelääkeryhmään oli merkitsevä.

Ylläpito tutkimuksessa vuoden kuluttua hoidon aloituksesta sekä 10 mg että 20 mg tofasitinibia vuorokaudessa saaneet olivat useammin kliinisessä remissiossa kuin lumelääkettä saaneet (34,3 % ja 40,6 %, lume 11,1 %, p < 0,001). Tofasitinibivaste ilmeni nopeasti, ja limakalvo parani yhtä hyvin riippumatta siitä, oliko potilas saanut aiemmin TNF-alfan estäjää vai ei. Tavallisimmat raportoidut haittavaikutukset haavaisen koliitin pahenemisen lisäksi olivat nasofaryngiitti sekä nivel- ja päänsärky.

Tofasitinibihoidon aikana etenkin vyöruusua aiheuttavan vesirokkoviruksen aktivoitumisriski on suurentunut. Hoidon aikana saatetaan myös havaita veren lymfosyytti- ja neutrofilimäärien pienenemistä ja annosriippuvaista, hoidon päätyttyä palautuvaa veren lipidipitoisuuksien tai seerumin kreatiniinikinaasipitoisuuksien suurentumista. Reumatutkimuksissa on raportoitu maha-suolikanavan puhkeamisia. Kahdesta haavaisen koliitin induktiotutkimuksesta toisessa todettiin yksi puhkeama tofasitinibia saaneella ja toisessa yksi lumelääkettä saaneella.

Ylläpitohoitotutkimuksen aikana puhkeamia ei esiintynyt (26). Haavaisen koliitin hoitotuloksista poiketen tofasitinibi ei jostain syystä tehonnut Crohnin tautiin toisen vaiheen tutkimuksessa (27). Sen sijaan JAK1:n estäjä filgotinibi näyttää tehoavan myös Crohnin tautiin,

TAULUKKO 3. Keskeisiä hoitotuloksia januskinaasin estäjistä tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa (26–29).

Lääke (viite)	Sairaus	Tutkimus, vaihe, potilasmäärä	Annos	TNF-alfan estäjää aiemmin saaneita (%)	Induktio: ensisijainen pääte-muuttuja	Ensisijaisen pääte-muuttujan erotus aktiivisen ja lumenlääkkeen välillä (%)
Tofasitinibi (26,27)	Haavainen koliitti	OCTAVE 1, vaihe III, 598	Tabletti 10 mg x 2/vrk tai lume	46,7	Kliininen remisio viikolla 8	10,3 ¹
		OCTAVE 2, vaihe III, 541		44,8	Kliininen remisio viikolla 8	13 ¹
		OCTAVE SUSTAIN, vaihe III, 593	Induktiovasteen saaneiden ylläpitohoito: 5 mg x 2/vrk, 10 mg x 2/vrk tai lume	52,3	Kliininen remisio viikolla 52	23,2 ¹ ja 29,5 ¹
	Crohnin tauti	Vaihe IIb, 280 Vaihe IIb, 180	Induktiohoito: Tabletti 5 mg x 2/vrk, 10 mg x 2/vrk tai lume	77	Kliininen remisio viikolla 8	6,8 ja 6,3
75				Kliininen vaste tai remissio viikolla 26	1,4 ja 17,7	
Filgotinibi (28)	Crohnin tauti	FITZROY, vaihe II, 174	Tabletti, 200 mg/vrk tai lume Induktiovasteen saaneiden ylläpitohoito: 100 mg/vrk tai 200 mg/vrk tai lume viikoilla 10–20	19,5	Kliininen remisio viikolla 10	24 ¹
Upadasitinibi (29)	Crohnin tauti	CELEST, vaihe II, 220	3 mg x 2, 6 mg x 2, 12 mg x 2, 24 mg x 2 tai 24 mg x 1 12 viikon ajan		Kliininen remisio viikolla 16 ja endoskooppinen remissio viikolla 12 tai 16	2, 16 ¹ , 0, 11 ja 13

¹Luvut tilastollisesti merkitseviä (p < 0,05) lumelääkeryhmään verrattuna

mutta sekin tehosi paremmin niihin, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF-alfan estäjiä (**TAULUKKO 3**) (28). Filgotinibin lisäksi JAK1:n estäjän upadasitinibin on alustavien tulosten perusteella havaittu tehoavan sekä kliinisesti että limakalvoja parantavasti Crohnin tautiin (29). Tutkimukset ovat käynnissä haavaisen koliitin osalta. Edellä mainittujen lääkkeiden lisäksi muitakin JAK:n estäjiä tutkitaan tulehduksellisten suolistosairauksien hoidoksi.

Mongerseeni ja MMP-9:n esto petymyksiä

Oraalisen, solunsisäiseen SMAD7-signaalointiin vaikuttavan antisense-oligonukleotidi mongerseenin lupaavat tulokset Crohnin taudin hoidossa hämmästyttivät gastroenterologiyhteisöä muutama vuosi sitten (30). Mongerseenin jatkotutkimukset Crohnin taudin hoidossa kariutuivat kuitenkin tehon puuttumiseen, ja tutkimusohjelma on keskeytetty. Myös matriksin metalloproteiinaasi 9 (MMP-9) -vasta-aine

andekalixsimabi osoittautui tehottomaksi sekä haavaisen koliitin että Crohnin taudin hoidossa (31).

Kantasoluhoitoa fisteleihin

Yli kolmasosalla Crohnin tautia sairastavista esiintyy perianaalifisteleitä, joiden hoito on usein vaativaa. Rasvakudoksesta saadut allogeeniset mesenkymaaliset kantasolut (Cx601, darvadstroseli) ovat uusi innovaatio perianaalifisteleiden paikallishoitoon (32). Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa 212 potilasta kävi toimenpiteessä, jossa perianaalifistelikanava puhdistettiin, sen sisäsuu ommeltiin kiinni ja fistelikanavan seinämiin ruiskutettiin joko 24 ml keittosuolaliuosta tai 120 miljoonaa Cx601-solua. Koska kantasolu-uoksen ulkonäkö poikkesi keittosuolaliuoksesta, ei kirurgi toimenpiteen tehtyään osallistunut muulla tavoin potilaan hoitoon, vaan hoitovastetta arvioivat sokkoutetusti gastroenterologi ja radiologi.

Hoitovaste eli erittäneiden fisteleiden sulkeutuminen ja magneettikuvauksessa yli 2 cm:n nestekertymien puuttuminen tarkastettiin 24 viikkoa toimenpiteen jälkeen. Tämän yhdistelmävästean saavutti 51 % kantasoluhoidoa saaneista ja 36 % lumehoidoa saaneista ($p = 0,024$). Haittavaikutuksia, joista tavallimpia olivat anaalipaise ja peräsuolen seudun kipu, esiintyi useammin lumehoidoa saaneilla. Fistelitoimenpiteen jälkeen vuoden seurannassa pahenemisvaiheita oli merkitsevästi vähemmän kantasoluhoidoa saaneilla kuin lumehoidoa saaneilla (75 % ja 56 %) (33). Darvadstroselin odotetaan saavan myyntiluvan lähiaikoina.

Ulosteensiirto

Suoliston mikrobiomiin vaikuttaminen on monen sairauden kannalta kiivaan tutkimuksen kohteena. Terveen luovuttajan ulostetta mikrobeeineen voidaan siirtää potilaalle tähyysteitse ulosteensiirrolla. Ulosteensiirto on *Clostridium difficile*n aiheuttaman toistuvan paksusuolitulehduksen kliinistä rutiinihoitoa, joka perustuu muun muassa suomalaistutkimukseen (34). Ulosteensiirto on kiinnostanut useita tulehduksellisten suolistosairauksien tutkijoita eri puolilla maailmaa, ja tähän mennessä julkaistuista tutkimuksista on jo tehty meta-analyysikin (35). Siihen otetusta 53 tutkimuksesta 41 käsitteli haavaista koliittia, yksitoista Crohnin tautia ja neljä ileoanaalisen pussin tulehdusta. Näistä tutkimuksista satunnaistettuja ja kontrolloituja oli vain neljä, joissa oli yhteensä 140 haavaista koliittia sairastavaa, luovuttajalta ulosteensiirron saanutta potilasta.

Meta-analyysin mukaan ulosteensiirto lisäsi erityisesti toistettuna ja perä- tai paksusuoleen annettuna haavaisen koliitin remission mahdollisuutta. Ylläpitohoitotuloksia ei ollut käytettävissä. Crohnin taudin hoidosta ei ollut satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia, ja meta-analyysin päätelmät olivat sen osalta varovaisempia. Vaikka kliinistä vastetta olikin havaittu, oli endoskooppista vastetta tutkittu vain yhdessä tutkimuksessa, jossa ulosteensiirrolla ei saavutettu limakalvoparanemista. Ulosteensiirtoon tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa liittyy vielä lukuisia avoimia kysymyk-

Ydinasiat

- ▶ Tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa käytettävä biologisten lääkkeiden valikoima on laajentunut.
- ▶ Lähivuosina on luvassa pienimolekyylisiä tablettihoitoja, jotka perustuvat januski-naasin estoon tai sfingosini-1-reseptorin muuntamiseen.
- ▶ Suoliston mikrobiomin muuntamista ulosteensiirrolla tutkitaan laajasti, ja haavaisen koliitin osalta hoitotulokset näyttävätkin myönteisiltä.

siä, kuten mitä mikrobeja siirteen pitäisi sisältää sekä kuinka usein ja missä sairauden vaiheessa siirto tulisi suorittaa.

Uudet lääkkeet vuonna 2018

Vedolitsumabin ja ustekinumabin etuja ovat siedettävyys, hoitovastean säilyminen ylläpito-hoidon aikana ja vähäinen lääkevästa-aineiden muodostuminen. Vedolitsumabia voidaankin harkita ensilinjan biologiseksi lääkkeeksi tilanteissa, joissa suolistoselektiivisyydestä on erityistä etua eikä haluta TNF-alfan estäjien systeemistä puolustusvastetta vaimentavaa vaikutusta. Tällaisia potilaita ovat esimerkiksi iäkkäät ja aiemmin syövän sairastaneet.

Ustekinumabi puolestaan tulee kyseeseen ensilinjan biologisena valmisteena keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoidossa, kun TNF-alfan estäjä on vasta-aiheinen ja halutaan nopeaa tehoa. Vastean nopeus ja tehon parempi dokumentaatio nostaa ustekinumabin toisen linjan biologiseksi valmisteeksi Crohnin taudin hoidossa.

Uusien valmisteiden hintakin vaikuttaa niiden sijoittumiseen. Esimerkiksi oraalisen januski-naasin estäjän tofasitinibin hinta on suunnilleen sama kuin biologisten lääkkeiden, vaikka tofasitinibi voisi kohtalaisen siedettävyytensä ja tehonsa perusteella tulla jo melko varhain kyseeseen haavaisen koliitin lääkityksessä. Kustannuksilla on merkitystä, sillä lääkityksiä jou-

dutaan jatkamaan pitkään. Vaikka limakalvoparaneminen onkin asetettu nykyiseksi tulehduksellisten suolistosairauksien hoidon tavoitteeksi, pääsee tavoitteeseen nykyisillä valmisteilla vain pieni osa potilaista. Osittaiseen vasteeseen ja oireettomuuteen joudutaan yhä tyytymään.

On mahdollista, että biologisten lääkkeiden eri vaikutusmekanismeja yhdistämällä päästään hoitotavoitteeseen paremmin. Hyvin vaikeahoitoista Crohnin tautia sairastavien potilaiden yhdistelmähoidoista onkin julkaistu tapauselostuksia. Tällainen yhdistelmähoito voi tulla kyseeseen tarkkaan harkituissa erityistilanteissa. Kliiniseen käyttöön kaivataankin luotettavia

biologisia merkkiaineita, joiden avulla voitaisiin räätälöidä todennäköisimmin ja parhaimmin tehoava lääke kullekin potilaalle.

Lopuksi

Tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa eletään mielenkiintoista aikaa, sillä useita uusia hoitoja on luvassa lähivuosina etenkin haavaiseen koliittiin. Lääkkeiden vaikutusmekanismeissa on entistä enemmän valinnanvaraa, ja hoitavat lääkärit tarvitsevatkin ajantasaista immunologista osaamista uusien lääkkeiden hallitsemiseksi. ■

TAINA SIPPONEN, LT, dosentti, gastroenterologian ja sisätautien erikoislääkäri
HYKS, Vatsakeskus, gastroenterologia

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Takeda), luento-/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Janssen-Cilag, Pfizer, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ferring, Shire)

KIRJALLISUUTTA

- Suomen lääketilasto 2016. Helsinki: Fimea 2017. www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/135599/Suomen_laaKetilasto_2016.PDF.
- Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:269–78.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, ym. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699–710.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, ym. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711–21.
- Sands B, Feagan BG, Rutgeerts P, ym. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618–27.
- Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, ym. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014;384:309–18.
- Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, ym. Safety and efficacy of AJM300, an oral antagonist of a4 Integrin, in induction therapy for patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149:1775–83.
- Vermeire S, Sandborn WJ, Danese S, ym. Anti-MAdCAM antibody (PF-00547659) for ulcerative colitis (TURANDOT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:135–44.
- Sandborn WJ, Lee SD, Tarabar D, ym. Phase II evaluation of anti-MAdCAM antibody PF-00547659 in the treatment of Crohn's disease: report of the OPERA study. *Gut* 2017. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313457.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DG, ym. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2016;374:1754–62.
- Rosario M, French JL, Dirks NL, ym. Exposure-efficacy relationships for vedolizumab induction therapy in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017;11:921–9.
- Williet N, Boschetti G, Fovet M, ym. Association between low trough levels of vedolizumab during induction therapy for inflammatory bowel diseases and need for additional doses within 6 months. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1750–7.
- Rosario M, Dirks NL, Milch C, ym. A review of the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of vedolizumab. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:1287–301.
- Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, ym. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:400–11.
- Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, ym. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017;11:412–24.
- Dulai PS, Singh S, Jiang X, ym. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY consortium. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1147–5.
- Ylisaakko-oja T, Aaltonen J, Nuutinen H, ym. High treatment persistence rate and significant endoscopic healing among real-life patients treated with vedolizumab – a Finnish nationwide inflammatory bowel disease cohort study (FINVEDO). *Scand J Gastroenterol* 2018;53:158–67.
- Norman M, Ferrante M, Bisschops R, ym. Vedolizumab induces long-term mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:1085–9.
- Sandborn WJ, Panés J, Jones J, ym. Etrolizumab as induction therapy in moderate to severe Crohn's disease. Results from BERGAMOT cohort 1. Abstracts LB03. 25th United European Gastroenterology Week, 28.10.–1.11.2017, Barcelona, Spain.
- Sandborn WJ. Ozanimod maintains efficacy and safety up to 2 years in moderate to severe ulcerative colitis. Abstract 14. World Congress of Gastroenterology 13–18.10.2017, Orlando, USA.
- Feagan B, Sandborn WJ, D'Haens G, ym. Endoscopic and clinical efficacy demonstrated with oral ozanimod in moderately to severely active Crohn's disease. OP009. 25th United European Gastroenterology Week 28.10.–1.11.2017 Barcelona Spain.
- 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.
- Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, ym. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2017;389:1699–1709.
- Sands BE, Jingjing C, Feagan BG, ym. Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate to severe Crohn's disease: a phase 2a study. *Gastroenterology* 2017;153:77–86.
- Abraham C, Dulai PS, Vermeire S, ym. Lessons learned from trials targeting cytokine pathways in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;152:374–88.

26. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, ym. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723–36.
27. Panes J, Sandborn WJ, Schreiber S, ym. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut* 2017;66:1049–59.
28. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, ym. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389: 266–75.
29. Sandborn WJ, Feagan BG, Panes J, ym. Safety and efficacy of ABT-494 (upadacitinib), an oral JAK1 inhibitor, as an induction therapy in patients with Crohn's disease: results from CELEST. *Gastroenterology* 2017;152(Suppl 1):1308–9.
30. Monteleone G, Neurath M, Ardizzone S, ym. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med* 2015;372:1104–13.
31. Schreiber S, Siegel C, Friedenberg K, ym. Andecaliximab (Anti-MMP9) induction therapy for Crohn's disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. P0400, 25th United European Gastroenterology Week 28.10.–1.11.2017, Barcelona, Spain.
32. Panes J, García-Olmo D, Van Assche G, ym. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016;388:1281–90.
33. Panes J, García-Olmo D, Van Assche G, ym. Long-term efficacy and safety of Cx601, allogeneic expanded adipose-derived mesenchymal stem cells, for complex perianal fistulas in Crohn's disease: 52-week results of a phase III randomised controlled trial. OP009, 12th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation 15.–18.2.2017 Barcelona Spain.
34. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, ym. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012;142:490–6.
35. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, ym. Faecal microbiotransplantation for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis* 2017;11:1180–99.

SUMMARY

Treatment of inflammatory bowel disease – what's new?

During the last two decades TNF-alpha inhibitors have been the only biologicals available for treatment of inflammatory bowel disease. However, strong development of new medicines during the last years provides new possibilities to treat TNF-alpha inhibitor refractory or intolerant patients or those losing response. Because of long treatment experience and efficacy and also decreasing costs in the era of biosimilars, TNF-alpha inhibitors are still the first biological option in IBD. In the coming years, however, this position may be challenged by several new medications with different mechanisms of action. Besides new medications, the modification of gut microbiome by fecal transplantation has potential that still requires further research.