

LK Olivia Sakki

**VAIKEAN JA KESKIVAIKEAN TULEHDUKSELLISEN  
SUOLISTOSAIRAUDEN LÄÄKEHOIDON TULOKSET  
PIRKANMAALLA**

Biologiset lääkkeet ja JAK-estäjät

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Syventävä opinnäytetyö  
Marraskuu 2024

# TIIVISTELMÄ

Olivia Sakki: Vaikean ja keskivaikean tulehduksellisen suolistosairauden lääkehoidon tulokset Pirkanmaalla  
Syventävien opintojen opinnäytetyö  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma  
Marraskuu 2024

---

Tulehduksellisiin suolistosairauksiin (IBD) sisältyy Crohnin tauti (CD), haavainen koliitti (UC) ja välimuotoinen koliitti (IBD-U). IBD:n oireita ovat krooninen ja/tai verinen ripuli, vatsakipu, painonlasku, väsymys sekä kuume. IBD:n ilmaantuvuus on kasvanut Suomessa 2000-luvulla.

Tämä retrospektiivinen poikkileikkaustutkimus perustuu Pirkanmaan hyvinvointialueen IBD-laaturekisteriin, joka kattaa noin 10 % Suomen IBD-potilaista. Tutkimukseen valittiin yli 16-vuotiaat potilaat, jotka saivat biologista lääkettä (infliksimabi, adalimumabi, golimumabi, vedolitsumabi, ustekinumabi) tai JAK-estäjä tofasitinibiä. Potilaat (n=710) raportoivat OmaVointi-kyselyn taudin aktiiviteetin aikavälillä 15.12.2022-15.05.2023. Taudinkuvaa ja lääkehoidon tuloksia arvioitiin Montreal-, SES-CD- ja MAYO-luokitusten, OmaVointi-kyselyn taudin aktiiviteetin sekä ulosteen kalprotektiinipitoisuuden avulla.

Suurimmalla osalla potilaista OmaVointi-kyselyn taudin aktiiviteetti oli lieväästeinen. Crohnin tautia sairastavilla erityisesti infliksimabi, ja haavaista koliittia sairastavilla adalimumabi, vaikuttaisivat olevan yhteydessä rauhallisempaan tautitilanteeseen. Vaikeampi taudinkuva oli CD-potilailla adalimumabia ja UC-potilailla ustekinumabia saavilla. Lupaavia tuloksia saatiin UC-potilailla myös golimumabin ja tofasitinibin osalta, mutta otoskoko jäi pieneksi näiden lääkeaineiden osalta.

Avainsanat: IBD, tulehduksellinen suolistosairaus, biologiset lääkkeet, tofasitinibi, taudin aktiiviteetti

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

## TEKOÄLYN KÄYTTÖ OPINNÄYTTEESSÄ

Opinnäytteessäni on käytetty tekoälysovelluksia:

Ei

Kyllä

Olen tietoinen siitä, että olen täysin vastuussa koko opinnäytteeni sisällöstä, mukaan lukien osat, joissa on hyödynnetty tekoälyä, ja hyväksyn vastuun mahdollisista eettisten ohjeiden rikkomuksista.

## Sisällys

1. JOHDANTO.....	5
1.1 TULEHDUKSELLISET SUOLISTOSAIRAUDET .....	5
1.2 TULEHDUKSELLISTEN SUOLISTOSAIRAUKSIEN TAUDIN AKTIVITEETIN ARVIOINTI.....	5
1.3 TULEHDUKSELLISTEN SUOLISTOSAIRAUKSIEN TAUDIN LAAJUUDEN ARVIOINTI.....	7
1.4 TULEHDUKSELLISTEN SUOLISTOSAIRAUKSIEN HOITO.....	8
2. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET.....	11
3. TUTKIMUSMENETELMÄT.....	11
3.1 AINEISTO.....	11
3.2 TILASTOLLISET MENETELMÄT.....	13
4. TULOKSET.....	14
4.1 AINEISTO.....	14
4.2 CROHNIN TAUDIN LÄÄKEHOITO.....	16
4.3 HAAVAISEN KOLIITIN LÄÄKEHOITO.....	20
4.4 IKÄ, SUKUPUOLI, LIITÄNNÄISSAIRAUDET JA TOIMENPITEET.....	24
5. POHDINTA.....	25
5.1 TAUDINKUVA JA LÄÄKEHOITO.....	25
5.2 IKÄ JA SUKUPUOLI VAIKUTTIVAT TAUDIN AKTIIVISUUTEEN.....	27
5.3 LIITÄNNÄISSAIRAUDET JA MUUT VAIKUTTAVAT TEKIJÄT.....	27
5.4 TUTKIMUKSEN VAHVUUDET JA HEIKKOUEDET.....	28
5.5 JOHTOPÄÄTÖKSET.....	29
6. LÄHDELUETTELO.....	30
7. LIITTEET.....	36

# 1. Johdanto

## 1.1 Tulehdukselliset suolistosairaudet

Tulehdukselliset suolistosairaudet (IBD) on idiopaattinen sairausryhmä (1), joka jakautuu kolmeen alatyyppiin: Crohnin tautiin (CD), haavaiseen koliittiin (colitis ulcerosa, UC) ja määrittämättömään eli välimuotoiseen koliittiin (IBDU), joka sisältää sekä CD:lle että UC:lle tyypillisiä piirteitä. IBDU –diagnoosi tehdään, kun ei ole mahdollista erottaa, onko kyseessä CD vai UC. (2) CD:ssä ja UC:ssa voi olla oireina krooninen ja/tai verinen ripuli, vatsakipu, painonlasku, väsymys sekä kuume. Verinen uloste on tavallisempi UC:ssa. CD:ssä 20–40 %:lla potilaista esiintyy suolikanavan fisteleitä sekä 18–43 %:lla perianaalisia fisteleitä. (3) CD:ssä tulehdus voi esiintyä transmuraalisesti ja usein voidaan todeta skip-lesioita eli terveen ja sairaan kudoksen vaihtelua. CD voi sijoittua koko ruoansulatuskanavan alueelle. (4) UC sen sijaan rajoittuu yleensä paksusuolen alueelle ja tulehdus sijaitsee limakalvossa. IBD:n yhteydessä voi esiintyä myös suoliston ulkopuolisia ilmentymiä, kuten esimerkiksi ihosairauksia, niveltulehduksia, maksan ja sapen sairauksia sekä luun haurastumista (osteoporoosi). (3)

Tulehduksellisille suolistosairauksille altistavat tekijät voidaan jakaa perinnöllisiin ja ympäristöllisiin tekijöihin, joista ympäristö vaikuttaa olevan merkittävämpi. Altistavia tekijöitä arvioidaan olevan muun muassa immuunijärjestelmän häiriöt, suoliston dysbioosi, D-vitamiinin puute sekä ruokavalio. Tutkimusten mukaan tupakoinnilla voi olla suojaava vaikutus UC:lle, mutta toisaalta se kaksinkertaistaa CD:n riskin. IBD on maailmanlaajuisesti yleisempi kaupungistuneilla alueilla kuin maaseudulla. CD puhkeaa yleisimmin 15–24 vuoden iässä ja UC 25–40 vuoden iässä. (5) Suomessa IBD:n ilmaantuvuus on kasvanut 2000-luvulla kaikissa ikäryhmissä, lukuun ottamatta alle 10-vuotiaita (6,7). Suomessa vallitsevuus on tällä hetkellä noin 1 % eli 972 sairaustapausta 100 000 suomalaista kohden (7). Tulehduksellisten suolistosairauksien määrän lisääntyminen kuluvalle vuosikymmenelle lisää tarvetta tutkimuksille, joissa arvioidaan tulehduksellisten suolistosairauksien hoidon tehoa.

## 1.2 Tulehduksellisten suolistosairauksien taudin aktiivisuuden arviointi

MAYO-luokitus on yleisesti käytetty mitta-asteikko, jolla arvioidaan haavaista koliittia sairastavien taudin vaikeusastetta ja endoskooppisia löydöksiä. Luokituksessa voi saada 0–12 pistettä. (8) Pisteystä on esitelty taulukossa 1.

Taulukko 1. MAYO-luokitus.(8,9)

	Kuvaus	Pisteet
Ulostamiskerrat	Normaali	0
	1–2 kertaa enemmän kuin normaalisti	1
	3–4 kertaa enemmän kuin normaalisti	2
	5 tai useampi kerta enemmän kuin normaalisti	3
Verenvuoto peräsuolesta <sup>1</sup>	Ei näkyvää verta	0
	Veriviiruja ulosteessa vähemmän kuin puolet ajasta	1
	Selkeästi verta ulosteessa suurimman osan ajasta	2
Kolonoskopialöydökset	Pelkästään verta	3
	Normaali tai inaktiivinen tauti	0
	Lievät löydökset	1
	Kohtalaiset löydökset	2
Lääkäriin arvio <sup>2</sup>	Vaikeat löydökset	3
	Normaali	0
	Lievä tauti	1
	Keskivaikea tauti	2
Yhteensä	Vaikea tauti	3
		0–12

1. Pisteet arvioidaan kuluvan päivän verisimmän ulosteen mukaan.

2. Arvioon sisältyy potilaan arvioima taudin vaikeus, yleistila, toimintakyky ja statuslöydökset.

SES-CD-luokitusta käytetään Crohnin taudin endoskooppisten löydösten ja taudin vaikeusasteen arvioimiseen. Pisteet lasketaan erikseen ileumin, oikeanpuoleisen, poikittaisen ja vasemmanpuoleisen koolonin sekä peräsuolen osalta. Kokonaisuudessaan jokaisen kriteerin pisteet asettuvat välille 0–15 lukuun ottamatta ahtaumia, joista voi saada pisteiksi 0–11, sillä mikäli eteen tulee ohittamaton ahtauma, se voidaan todeta vain kerran. Yhteispistemäärän maksimi on 56. Pisteytystä on esitelty taulukossa 2. **(10)**

Taulukko 2. SES-CD-luokitus lasketaan erikseen viidelle anatomiselle alueelle. (10)

	Kuvaus	Pisteet
Haavaumien koko	Ei haavaumia	0
	Haavauman halkaisija 0,1–0,5 cm	1
	Haavauman halkaisija 0,5–2 cm	2
	Haavauman halkaisija > 2 cm	3
Haavautunut pinta-ala	Ei haavaumia	0
	< 10 %	1
	10–30 %	2
	> 30 %	3
Patologisten löydösten pinta-ala	Ei patologisia löydöksiä	0
	< 50 %	1
	50–75 %	2
	> 75 %	3
Ahtaumat	Ei ahtaumia	0
	Yksi, voidaan ohittaa	1
	Useampia, voidaan ohittaa	2
	Ohittamattomia ahtaumia	3
Yhteensä		0–56

Ulosteen kalprotektiinitutkimusta (F-Calpro) käytetään tulehduksellisten suolistosairauksien diagnostiikassa sekä sairauden aktiivisuuden ja hoitovasteen seurannassa. Ulosteen kalprotektiinipitoisuuden viitearvo on alle 100 µg/g. Viitearvon alittava pitoisuus poissulkee aktiivisen tulehduksellisen suolistosairauden melko hyvin. Kalprotektiinipitoisuus voi kuitenkin nousta myös muissa ruoansulatuskanavan tulehduksellisissa tiloissa, joissa on neutrofiilejä tai makrofageja, jotka erittyvät limakalvolta suolistoon. Esimerkiksi paksusuolen syöpä ja yli 100 ml/vrk suolistoverenvuoto voivat nostaa kalprotektiinia, mutta toisaalta keliakiassa kalprotektiiniarvo ei yleensä kohoa. Tulehduskipulääkkeet voivat myös nostaa tilapäisesti kalprotektiinipitoisuutta, joten niiden käyttöä suositellaan vältettävän 1–2 viikkoa ennen näytteenottoa. Kalprotektiiniarvo nousee ikääntyessä. (11)

Ulosteen kalprotektiinitutkimus on hyvä mittari tulehduksellisen suolistosairauden endoskooppisen aktiivisuuden ja tulehdusreaktion vaikeusasteen arvioimiseen. Taudin sijainti vaikuttaa kalprotektiinilukemaan, sillä se kohoa erityisesti paksusuolen tulehduksessa, ja vähemmän ohutsuolen loppuosassa sijaitsevassa Crohnin taudissa. (11) Sipponen et al. osoitti, että ulosteen kalprotektiinipitoisuus oli yhteydessä SES-CD-luokitukseen ja paksusuolen histologisiin löydöksiin Crohnin tautia sairastavilla, joilla oli koolonin tai ileokoolonin tauti tai tauti oli remissiossa. Ileaalista tautia sairastavilta ei löytynyt yhteyttä kalprotektiinin ja SES-CD-luokituksen välillä, mutta SES-CD oli kuitenkin yhteydessä histologisiin löydöksiin. (12)

### 1.3 Tulehduksellisten suolistosairauksien taudin laajuuden arviointi

Montrealin luokitusta käytetään tulehduksellisten suolistosairauksien taudin sijainnin ja taudinkuvan arvioimiseen. Crohnin tautia sairastaville annetaan A-, L-, B- ja P-luokitus. Haavaista koliittia sairastaville annetaan E- ja S-luokitus. (13) Montrealin luokitusta on esitelty taulukossa 3.

Taulukko 3. Montrealin luokitus (13)

	Crohnin tauti	Haavainen koliitti
Ikä diagnoosihetkellä	A1 alle 16-vuotias A2 17–40-vuotias A3 yli 40-vuotias	
Taudin sijainti	L1 ileum L2 koolon L3 ileokoolon L4 ylempi GI-kanava	E1 ulseratiivinen proktiitti E2 vasemmanpuoleinen (distaalinen) UC E3 ekstensiivinen UC (pankoliitti)
Taudinkuva	B1 ei-strikturoiva B2 strikturoiva B3 penetroiva	S0 kliininen remissio S1 lievä UC S2 kohtalainen UC S3 vaikea UC
Perianaalinen tauti	P1 perianaalinen tauti	

## 1.4 Tulehduksellisten suolistosairauksien hoito

Tulehduksellisia suolistosairauksia hoidetaan lääkityksellä, jonka tavoitteena on saavuttaa ja ylläpitää remissio. Ei-biologisia IBD:n hoidossa käytettyjä lääkkeitä ovat mm. 5-ASA (5-aminosalisylihappo, mesalatsiini), glukokortikoidit, immunosuppressiiviset lääkkeet sekä JAK-estäjät. (14,15) 5-ASA on ensisijainen hoito lievään tai keskivaikeaan haavaiseen koliittiin (16), mutta Crohnin taudissa se ei ole tehokas hoito (17).

Glukokortikoideja käytetään taudin aktiivisessa vaiheessa tulehduksen rauhoittamiseen (18). Hypotalamus-aivolisäke-lisämunaiskuori-akseli aktivoituu inflammaatiassa erittyvistä sytokiineista (mm. IL-1 ja -6, TNF), jolloin glukokortikoideja valmistetaan ja eritetään enemmän. Glukokortikoidit sitoutuvat glukokortikoidireseptoriin (GR) ja siten estävät immuunipuolustuksen solujen aktivaatiota ja migraatiota tulehduspaikalle. Tätä fysiologista ilmiötä jäljittelevät synteettiset glukokortikoidivalmisteet, joista vakiintuneessa käytössä ovat prednisoni ja (metyyli)prednisoloni sekä uudempana markkinoille tulleet toisen polven glukokortikoidit, kuten budenosidi. Toisen polven glukokortikoideilla on vähemmän haittavaikutuksia kuin prednisonilla ja prednisolonilla, sillä niillä on merkittävä ensikierron metabolia ja korkea affiniteetti glukokortikoidireseptoriin. Toisaalta ne eivät ole yhtä tehokkaita remission



saavuttamisessa vaikeassa taudissa. (19) Crohnin taudissa voidaan käyttää oraalista budenosidia tai prednisolonia remission saavuttamiseen (20,21). Haavaisessa koliitissa voidaan käyttää paikallishoitona hydrokortisonia rektaalisesti tai oraalisia kortisoneja remission saavuttamiseen (22,23).

Suomessa immunosuppressiivisiä IBD:n ylläpito-hoidossa käytettäviä lääkkeitä ovat metotreksaatti sekä tiopuriinijohdannaiset atsatiopriini ja 6-merkaptopuriini (18). Metotreksaatti lisää adensiinin eritystä, millä on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus. Tiopuriinijohdannaisten atsatiopriinin ja 6-merkaptopuriinin vaikutusmekanismi perustuu lymfosyyttien vähentämiseen. (24) CD-potilailla tiopuriinit ovat ensisijaisia ylläpitovaiheessa. Induktiovaiheessa niitä voidaan käyttää keskivaikeassa tai vaikeassa taudissa potilaille, jotka ovat riippuvaisia glukokortikoideista tai jos glukokortikoidit ovat tehottomia. (18) Lisäksi CD-potilailla TNF-salpaajien kanssa käytetään usein tiopuriineja, tai jos tiopuriinit eivät ole sopivia, voidaan aloittaa metotreksaatti tiopuriinin sijasta (20,25,26). UC-potilailla tiopuriineja käytetään remission ylläpitämiseen, jos 5-ASA-lääkitys on tehoton ylläpitämään remissiota ja tarvitaan toistuvia glukokortikoidihoitoja (27,28).

Keskivaikean ja vaikean IBD:n hoitoon käytetään biologisia lääkkeitä (18). Biologisista lääkkeistä infliksimabi, ja adalimumabi ovat TNF-alfa-estäjiä, joita voidaan käyttää hoitoremision saavuttamiseen ja ylläpitämiseen CD:ssä ja UC:ssa (17). Myös golimumabi on TNF-alfa-estäjä, mutta sitä käytetään Suomessa vain UC:ssa remission saavuttamiseen ja ylläpitämiseen (17,29). Vedolitsumabin teho perustuu  $\alpha 4\beta 7$ -integriinin estoon ja sitä voidaan käyttää molemmissa sairauksissa (30). Ustekinumabi on IL-12/IL-23p40 -estäjä, jota voidaan käyttää CD:n (31) sekä UC:n hoitoon (32). Biologisia lääkkeitä voidaan käyttää joskus myös useamman lääkityksen yhdistelmähoitona. Suomalaisessa monikeskustutkimuksessa 16 IBD-potilasta sai yhdistelmähoitona kahta eri biologista lääkettä, joista 1/3 potilaista saavutti remission yhdistelmähoidon avulla. (33)

Lisäksi uudempina lääkkeinä keskivaikeassa tai vaikeassa IBD:ssä voidaan käyttää tofasitinibiä (vain UC) (15), upadasitinibiä (34,35) sekä filgotinibiä, jotka ovat JAK-estäjiä (36). JAK-estäjät luokitellaan pienimolekyylisiksi lääkeaineiksi, sillä ne ovat massaltaan alle yhden kilodaltonin kokoisia. JAK-estäjät annostellaan oraalisesti. JAK-STAT-signaalintireitillä on osuus tulehduksellisten suolistosairauksien patogeneesissä. (37) Januskinaasien ryhmään (JAK) kuuluvat JAK1, JAK2, JAK3 sekä tyrosiinikinaasi 2 (TYK2). JAK-STAT-signaalintireitin kulku alkaa tiettyjen solujen solukalvolla olevista reseptoreista, joihin ligandit, kuten sytokiinit sitoutuvat ja aktivoivat solunsisäiset JAK-molekyylit pareittain. Januskinaasien aktivoituminen saa aikaan STAT-molekyylin fosforyloitumisen sekä STAT-dimeerien muodostumisen. Nämä STAT-dimeerit säätelevät tumassa kohdegeenien geeniekspressiota. IBD:n hoidossa käytettävistä

JAK-estäjistä tofasitinibin vaikutus kohdistuu kaikkiin neljään januskinaasiin, kun taas filgotinibin ja upadasitinibin vaikutus kohdistuu selektiivisesti JAK1-entsyymiin. (38)

Biologiset lääkkeet koostuvat proteiineista, joten ne pitää annostella parenteraalisesti, jotta ne eivät hajoaisi ruoansulatuskanavassa (39). Verrattuna JAK-estäjiin, biologisilla lääkkeillä on pidempi puoliintumisaika. Pidempi puoliintumisaika mahdollistaa harvemman annosvälin, mutta voi olla epäedullinen tilanteessa, kun lääkitys täytyy tauottaa esimerkiksi infektion, leikkauksen tai raskauden yhteydessä. (37) Suomessa on myönnetty myyntilupa (toukokuussa 2024) infliksimabille, vedolitsumabille ja ustekinumabille subkutaaniselle ja infusoitavalle valmisteelle, adalimumabille ja golimumabille subkutaaniselle valmisteelle sekä tofasitinibille oraaliselle valmisteelle. (40)

Tutkimuksissa on paljon ristiriitoja biologisten lääkkeiden lyhytaikaista hoitovastetta ennustavista tekijöistä. TNF-salpaajilla iällä ja painolla oli ristiriitaisia tuloksia sekä sukupuoli ja tupakoinnilla ei ollut vaikutusta ennusteeseen. Taudin keston, sijainnin ja vaikeuden yhteys ennusteeseen oli ristiriitainen, mutta UC-potilailla vaikea tauti oli ennusteellinen tekijä lääkehoidon epäonnistumiselle. Vedolitsumabilla ikä, sukupuoli, tupakointi, taudin kesto ja sijainti eivät olleet yhteydessä hoitovasteen ennusteeseen, mutta taudin vaikeudesta oli ristiriitaisia tuloksia. Vedolitsumabia saavilla potilailla ei ollut tutkittu painon vaikutusta hoitovasteeseen. Ustekinumabilla ikä, sukupuoli, tupakointi ja taudin sijainti eivät olleet yhteydessä hoitovasteen ennusteeseen, mutta taudin sijainnista ja vaikeusasteesta saatiin ristiriitaisia tuloksia. (41) Paino ei vaikuttanut ustekinumabin tehokkuuteen Crohnin tautia sairastavilla (42). Tofasitinibiä saavilla potilailla painolla tai tupakoinnilla ei ollut yhteyttä tofasitinibin tehokkuuteen (43,44).

Tulehduksellisia suolistosairauksia voidaan hoitaa myös kirurgisesti. Kolektomia eli paksu- ja peräsuolen poisto on yksi hoitovaihtoehto UC-potilaille, joille lääkehoito ei tuota riittävää vastetta. Biologiset lääkkeet ovat hiukan madaltaneet kolektomioiden määrää UC-potilailla 2000-luvulla. (45,46) Kolektomia on parantava hoito UC-potilaille, jolloin lääkehoito voidaan lopettaa sen ansiosta (47). Crohnin taudin kirurgisessa hoidossa pyritään säästämään suolta mahdollisimman paljon, sillä taudin uusiutuminen ja uusintaleikkaukset ovat yleisiä, ja potilaille voi kehittyä lyhytsuolioireyhtymä, jos ohutsuolta on poistettu niin paljon, että ravinnon imeytyminen häiriintyy (48). Crohnin tautia sairastaville yleisin kirurginen toimenpide on ohutsuolen ahtauman takia tehty ileokekaaliresektio (18).

## 2 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena on tutkia keskivaikeaa ja vaikeaa tulehduksellista suolistosairautta sairastavien biologisen ja JAK-estäjien lääkehoidon tuloksia, ja sitä, millainen taudinkuva potilailla on lääkehoidon aikana. Tutkimuksessa keskitytään erityisesti biologisiin lääkkeisiin ja JAK-estäjiin, sillä ne ovat tuoreimpia IBD:n hoitoon hyväksytyjä lääkeaineryhmiä. Tutkimuksen tarkoitus on tuoda uutta tietoa nimenomaan pirkanmaalaisesta väestöstä kliiniseen käyttöön sekä herättää keskustelua aiheesta. Uusimpina ja kalleimpina tulokkaina markkinoille, biologisten lääkkeiden ja JAK-estäjien toivotaan olevan tehokkaita ylläpitämään remissiota IBD-potilailla.

## 3 Tutkimusmenetelmät

### 3.1 Aineisto

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisesti poikkileikkaustutkimuksena. Aineistoon valikoituivat potilaat, jotka olivat antaneet arvion taudin aktiiviteetista (OmaVointi-kysely, kts. Liite 1) välillä 15.12.2022-15.05.2023. Tutkimuksessa käytettiin Pirkanmaan BCB:n tulehduksellisten suolistosairauksien laaturekisteriä, joka on kansainvälisten standardien mukainen. Potilasaineisto haettiin TAYS:in BCB-laaturekisteristä, jonne on koottu Pirkanmaan IBD-tapaukset kuudesta erikoissairaanhoidon yksiköstä; Hatanpään vatsakeskuksesta (HPVA), Keskussairaalan IBD-keskuksesta (IBD), Keskussairaalan lasten avohoitoyksiköstä (LAVO), Keskussairaalan gastroenterologian poliklinikalta (PGAS), Valkeakosken gastroenterologian poliklinikalta (VKPGA) sekä entiseltä Vammalan gastroenterologian poliklinikalta (VMPGA). Rekisterissä on 5357 potilasta (5/24), mikä kuvastaa noin 10 % osuutta Suomen IBD-potilaista (7).

Tutkimuspotilaiksi valikoituivat yli 16-vuotiaat potilaat, joilla on Crohnin tauti tai haavainen koliitti sekä lääkehoitona biologinen lääkitys tai JAK-estäjä tofasitinibi. IBDU-tapaukset suljettiin pois tutkimuksesta, sillä otanta oli liian pieni. Aineistoon sisällytettiin seuraavat ICD-10 -diagnoosikoodit:

*K50.0 Ohutsuolen Crohnin tauti*

*K50.1 Crohnin taudin koliitti*

*K50.8 Muu Crohnin tauti*

*K50.9 Määrittämätön Crohnin tauti*

*K51.0 [Pitkäaikainen] haavainen ohutsuolen ja koolonin tulehdus*

*K51.1 [Pitkäaikainen] haavainen ileumin ja koolonin tulehdus*

*K51.2 [Pitkäaikainen] haavainen peräsuolitulehdus*

*K51.3 [Pitkäaikainen] haavainen peräsuolen ja sigmasuolen tulehdus*

*K51.5 Peräsuolen ja koolonin limakalvotulehdus*

*K51.8 Muu haavainen koliitti*

*K51.9 Määrittämätön haavainen koliitti*

Tutkimuspotilailta kerättiin BCB-laaturekisteristä ja Uranus-potilastietojärjestelmästä ikä, sukupuoli, hoitoyksikkö, pää- ja sivudiagnoosit, diagnoosivuosi, taudin kesto, kolektomiat UC-potilailta, kalprotektiini, nykyinen biologinen lääkitys tai JAK-estäjä, aikaisemmat lääkitykset, Omavointi-kyselystä potilaan määrittämä taudin aktiiviteetti, Crohnin taudista SES-CD -luokitus, haavaisesta koliitista MAYO-luokitus sekä kaikilta Montreal-luokitus. Puuttuvia tietoja haettiin potilastietojärjestelmästä. Taulukoissa 7 ja 8 kerrotaan tarkemmin tutkimuksen kannalta olennaisista sivudiagnooseista ja toimenpiteistä.

Montreal-luokitukselta jätettiin A-luokka eli ikä diagnoosihetkellä pois, sillä tämä laskettiin erikseen diagnoosivuoden ja syntymävuoden erotuksena. Crohnin tautia sairastaville annetaan L-, B- ja P-luokitus. L-luokkaa eli taudin sijaintiluokitusta yksinkertaistettiin siten, että L1 + L4 luokiteltiin L4-luokkaan sekä L2 + L4 ja L3 +L4 luokiteltiin L3-luokkaan. Haavaista koliittia sairastaville annetaan E-luokitus, sillä S-luokitus ei ole kliinisessä käytössä Pirkanmaan hyvinvointialueella. Johdannossa taulukossa 3 on avattu tarkemmin Montrealin luokitusta.

Omavointi -kyselyssä potilas määrittää taudin aktiiviteetin asteikolla 0–15. Liite 1 kuvaa tarkemmin Omavointi -kyselyn sisältöä ja pisteytystä. Potilas täyttää OmaVointi -kyselyn ennen lääkärin tai hoitajan vastaanottoa. Tutkimuksella haluttiin selvittää vaste nykyiselle lääkitykselle, joten aineisto rajattiin ajallisesti niin, että potilas on antanut OmaVointi-kyselyn taudin aktiiviteetti -arvion viimeisen 6 kuukauden sisällä (15.12.2022-15.05.2023).

Liite 1. Omavointi -kyselystä muodostuva taudin aktiiviteetti.

Tämä kyselylomake on laadittu selvittämään vointianne viimeisen kuluneen viikon aikana tautinne aktiiviteetin seuraamiseksi.

**Yleisvointitilanne**

- Hyvä (0)
- Hieman keskimääräistä heikompi (1)
- Heikko (2)
- Erittäin heikko (3)

**Onko teillä ollut kipuja tai särkyä vatsan alueella**

- Ei kipuja (0)
- Lieviä kipuja (1)
- Kohtalaisia kipuja (2)
- Kovia/vaikeita kipuja (3)

**Kuinka monta kertaa vuorokaudessa ulostatte**

- Normaali (0)
- 1-2 normaalia useammin (1)
- 3-4 normaalia useammin (2)
- 5 tai useampi ulostuskertoja normaalia useammin (3)

**Joudutteko ulostamaan öisin**

- Normaali (0)
- 1-2 normaalia useammin (1)
- 3-4 normaalia useammin (2)
- 5 tai useampi ulostuskertoja normaalia useammin (3)

**Onko ulosteessanne verta - vrk:n pahimman veriulostuskerran mukaan**

- Ei näkyvää verta (0)
- Veriviiruja (1)
- Selvästi verta (2)
- Uloste vain verta (3)

Lääkityksistä immunosuppressiivisiin ryhmitellyt olivat atsatiopriini, 6-merkaptopuriini ja metotreksaatti, sekä steroidilääkkeiksi ryhmitellyt (metyyli)prednisoloni, prednisoni ja budenosidi. Biologisiksi ryhmiteltiin infliksimabi, adalimumabi, golimumabi, vedolitsumabi, ustekinumabi sekä JAK-estäjiksi tofasitinibi.

### 3.2 Tilastolliset menetelmät

Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS-ohjelmistolla (versio 26.0). Tilastollinen merkittävyys asetettiin tutkimuksessa tasolle  $p < 0,05$ . Tutkimukselle haettiin tutkimuslupa TAYSilta (tutkimusluvun numero R23546S). Eettisen lautakunnan lupaa ei tarvittu eikä tutkimuspotilaita kontaktoitu, sillä kyseessä oli rekisteritutkimus.

Riippumattomien ryhmien välisten erojen tutkimiseen käytettiin ei-parametrisille muuttujille Kruskal-Wallis testiä, sekä binomisille tai kategorisille muuttujille Khiin neliö -testiä. OmaVointi-kyselyn taudin aktiviteetti oli vahvasti vinoutunut, joten analysoinnissa käytettiin poikkeuksellisesti keskiarvoa mediaanin lisäksi erojen havainnollistamiseen, sillä erot ryhmien välillä eivät ole hahmotettavissa pelkän mediaanin avulla. Muutoin tutkimuksessa on käytetty mediaania numeerisille muuttujille, sillä aineistossa ei ollut normaalijakautuneita muuttujia.

## 4 Tulokset

### 4.1 Aineisto

Aineiston rajauksen (diagnoosi CD tai UC, lääkelistalla jokin tutkittavista lääkkeistä, OmaVointi-kyselyn taudin aktiviteetti raportoitu välillä 15.12.2022-15.05.2023, ikä > 16 vuotta) jälkeen potilaita oli 710. Biologisista lääkkeistä tutkittiin infliksimabia, adalimumabia, golimumabia, vedolitsumabia, ustekinumabia sekä JAK-estäjistä tofasitinibia. Aineistossa ei ollut yhtäkään potilasta, jolla olisi ollut filgotinibi tai upadasitinibi vielä käytössä, sillä ne ovat uusimpia JAK-estäjiä, jotka olivat vasta saapuneet markkinoille aineiston keräyshetkellä.

Taulukko 4. Potilasaineisto.

Diagnoosi	CD	UC	Yhteensä	p
	334 (47,04)	376 (52,96)	710 (100)	
Ikä [Q1, Q3]	42,82 [28,6, 54,25]	37,89 [37,0, 49,62]	39,51 [28,6, 52,36]	<b>0,041</b>
Sukupuoli				0,703
Mies N (%)	180 (53,9)	208 (55,3)	388 (54,6)	
Hoitoyksikkö <sup>1</sup> N (%)				0,076
HPVA	116 (34,7)	142 (37,8)	259 (36,5)	
IBD	108 (32,3)	128 (34,0)	235 (33,1)	
LAVO	9 (2,7)	1 (0,3)	10 (1,4)	
PGAS	42 (12,6)	45 (12,0)	87 (12,3)	
VKPGA	53 (15,9)	49 (13,0)	102 (14,4)	
VMPGA	6 (1,8)	11 (2,9)	17 (2,4)	
Taudin kesto vuosina <sup>2</sup> [Q1, Q3]	10,0 [5,0, 20,0]	9,0 [5,0, 15,0]	9,00 [5,0, 16,0]	<b>0,030</b>
SES-CD <sup>3</sup> [Q1, Q3]	5,0 [3,0, 9,25]			
MAYO-luokitus <sup>4</sup> [Q1, Q3]		3,0 [2,0, 6,0]		
Montreal <sup>5</sup> N (%)				
L1	52 (15,6)			
L2	48 (14,4)			
L3	152 (45,5)			
L4	28 (8,4)			
B1	149 (44,6)			
B2	103 (30,8)			
B3	25 (7,5)			
E1		12 (3,2)		
E2		64 (17,0)		
E3		217 (57,7)		
P1	58 (17,4)			

1. Hoitoyksiköt: HPVA = TAYS Hatanpää vatsakeskus, IBD = TAYS Keskussairaala IBD-keskus, LAVO = TAYS Keskussairaala lasten avohoitoyksikkö, PGAS = TAYS Keskussairaala gastroenterologian poliklinikka, VKPGA = TAYS Valkeakoski gastroenterologian poliklinikka, VMPGA = ent. TAYS Vammala gastroenterologian poliklinikka.
2. Taudin kesto vuosina puuttuu N=101 (14,2 %)
3. SES-CD puuttuu N=232 (69,5 %). Pisteytys välillä 0-56 (10).
4. Mayo-luokitus puuttuu N=261 (69,4 %). Pisteytys välillä 0-12 (8).
5. Montrealin luokitus puuttui N=123 (17,3 %)

## 4.2 Crohnin taudin lääkehoito

Crohnin taudin lääkehoitoa esitellään tarkemmin taulukossa 5. Crohnin tautia sairastavia potilaita oli aineistossa yhteensä 334 (47,0 %), joista naisia oli 154 (46,1 %) ja miehiä 180 (53,9 %). CD-potilaiden mediaani-ikä oli 42,82 [28,6, 54,25], joka oli korkeampi kuin UC-potilailla ( $p=0,041$ ). Potilaiden taudin keston mediaani oli 10,0 [5,0, 20,0], mikä oli myös suurempi kuin UC-potilailla ( $p=0,030$ ).

CD-potilaiden lääkitysten määrä oli seuraava: 146 (43,7 %) sai infliksimabia, 98 (29,3 %) adalimumabia, 1 (0,30 %) golimumabia, 34 (10,2 %) vedolitsumabia ja 63 (18,9 %) ustekinumabia. Kaksi biologista lääkettä oli käytössä yhtäaikaaisesti 8 potilaalla, joista 5 (1,5 %) sai adalimumabia ja ustekinumabia, 2 (0,6 %) infliksimabia ja vedolitsumabia sekä 1 (0,3 %) vedolitsumabia ja ustekinumabia. Pienen lukumäärän vuoksi yhdistelmähoitoa tai golimumabia saavia CD-potilaita ei eritellä analyyseissä. Golimumabilla ei ole indikaatiota Crohnin taudin hoitoon, joten lääke on todennäköisesti aloitettu muuhun sairauteen (29).

Potilaiden iässä oli tilastollisesti merkitsevä ero lääkeryhmien välillä ( $p=0,049$ ). Infliksimabia saavat CD-potilaat olivat muita nuorempia mediaani-ikäällä 38,72 [27,01, 49,03]. Ustekinumabia saavien potilaiden mediaani-ikä taas oli korkeampi, 48,19 [37,19, 64,34]. Taudin kestossa oli eroja eri lääkeaineita saavilla potilailla ( $p=0,014$ ). Matalimmillaan taudin keston mediaani oli 6,0 [4,0, 15,0] vuotta adalimumabilla ja korkeimmillaan ustekinumabia saavilla 14,50 [7,0, 21,25] vuotta.

Taudin aktiviteettia arvioivasta SES-CD-luokituksesta (kts. taulukko 2) ei löytynyt merkitsevää eroa ryhmien väliltä. Taudin laajuutta arvioivassa Montrealin luokituksessa (kts. liite 4) L3-luokkaa eli ileokoolonin tautia oli vähemmän adalimumabia saavilla potilailla, joilla sitä esiintyi 37:llä (37,8 %,  $p=0,025$ ). L4-luokan eli ylemmän GI-kanavan tautia oli enemmän vedolitsumabia (N=5, 14,7 %) ja ustekinumabia (N=8, 12,7 %) saavilla verrattuna infliksimabiin (N=10, 6,8 %) ja adalimumabiin (N=4, 4,1 %) ( $p=0,009$ ). B1-luokan eli ei-strikturoivaa tautia oli vähemmän ustekinumabia saavilla (N=17, 27,0 %) ( $p=0,016$ ) ja toisaalta taas B2-luokkaa eli strikturoivaa tautia oli enemmän ustekinumabia saavilla (N=34, 54,0 %) ( $p<0,001$ ). (13)



Ustekinumabia saavilla potilailla oli korkeampi SES-CD-luokituksen mediaani (7,50) kuin muissa lääkeryhmissä, vaikka ero lääkeryhmien välillä ei ollutkaan tilastollisesti merkitsevä.

Eri lääkeaineita saavien potilaiden väliltä löytyi ero ulosteen kalprotektiiniarvossa ( $p=0,001$ ). Kalprotektiinin mediaani oli selvästi matalampi TNF-salpaajilla eli infliksimabilla (99,0 [36,0, 99,0]) ja adalimumabilla (95,0 [45,75, 244,50]) verrattuna vedolitsumabiin (189,0 [56,0, 368,0]) ja ustekinumabiin (210,0 [78,0, 643,0]).

OmaVointi-kyselyn (kts. liite 1) taudin aktiviteetissa oli merkitsevä ero lääkeaineiden välillä ( $p=0,035$ ). Taudin aktiviteetin keskiarvo oli matalin infliksimabia saavilla ( $1,22 \pm 1,73$ ) ja korkein adalimumabia saavilla ( $2,03 \pm 2,31$ ). Vedolitsumabia saavien potilaiden taudin aktiviteetin keskiarvo oli  $1,47 (\pm 1,96)$  ja ustekinumabia saavien  $1,62 (\pm 1,73)$ .

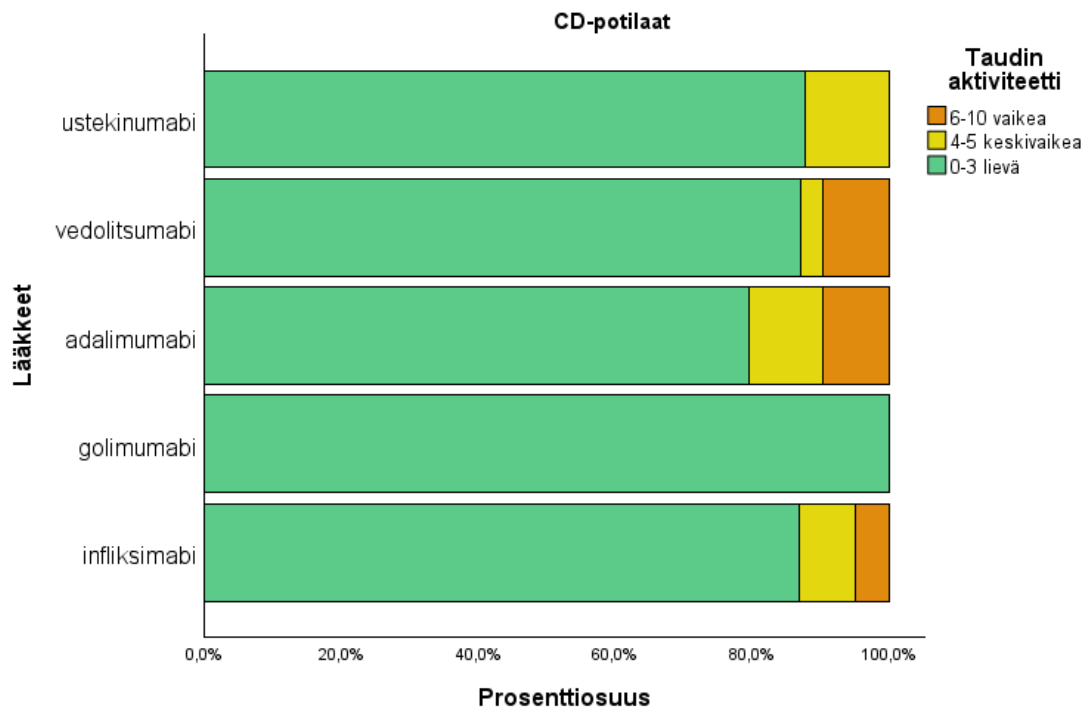
Steroidilääkkeiden käytössä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä. Infliksimabipotilaista 7,5 %, adalimumabipotilaista 10,2 %, vedolitsumabipotilaista 5,9 % ja ustekinumabipotilaista 6,3 % käyttivät steroidilääkitystä. Immunosuppressiivisten lääkitysten käytössä sen sijaan löytyi eroa lääkeryhmien välillä ( $p=0,011$ ). TNF-salpaajia eli infliksimabia ja adalimumabia saavilla potilailla oli enemmän immunosuppressiivisiä lääkityksiä käytössä. Infliksimabipotilaista 62 (42,5 %) ja adalimumabipotilaista 28 (28,6 %) saivat immunosuppressiivistä lääkitystä, kun taas vedolitsumabipotilaista 5 (14,7 %) ja ustekinumabipotilaista 13 (20,6 %) saivat immunosuppressiivisistä lääkitystä.

Taulukko 5. Crohnin tautia sairastavien lääkehoito. Tilastollisina testeinä käytetty Kruskal-Wallisin testiä sekä Pearsonin  $\chi^2$ -testiä.

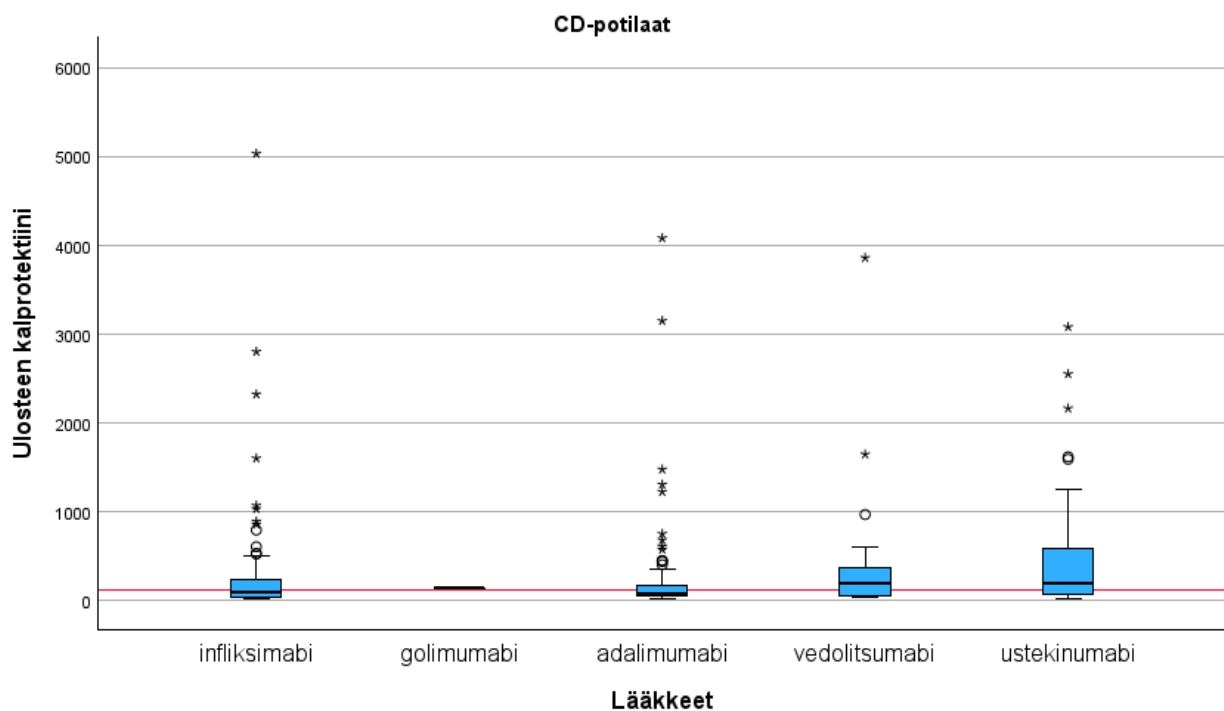
	Infliksimabi	Adalimumabi	Vedolitsumabi	Ustekinumabi	p
Määrä N (%)	146 (43,70)	98 (29,30)	34 (10,20)	63 (18,90)	
Ikä [Q1, Q3]	38,72 [27,01, 49,03]	42,13 [28,99, 52,96]	45,99 [31,91, 54,59]	48,19 [37,19, 64,34]	<b>0,049</b>
Sukupuoli N (%)					0,573
Mies	78 (53,4)	47 (48,0)	20 (58,8)	38 (60,3)	
Taudin kesto [Q1, Q3]	10,0 [5,0, 21,0]	6,0 [4,0, 15,0]	11,0 [5,0, 19,25]	14,50 [7,0, 21,25]	<b>0,014</b>
SES-CD [Q1, Q3]	5,0 [3,0, 8,0]	5,0 [3,0, 11,0]	5,50 [3,0, 10,25]	7,50 [3,75, 12,50]	0,377
	N=41	N=25	N=14	N=26	
Montreal N (%)					
L1	15 (10,3 %)	23 (23,5 %)	3 (8,8 %)	12 (19,0 %)	0,088
L2	25 (17,1 %)	14 (14,3 %)	4 (11,8 %)	5 (7,9 %)	0,768
L3	73 (50,0 %)	37 (37,8 %)	18 (52,9 %)	32 (50,8 %)	<b>0,025</b>
L4	10 (6,8 %)	4 (4,1 %)	5 (14,7 %)	8 (12,7 %)	<b>0,009</b>
B1	70 (47,9 %)	47 (48,0 %)	19 (55,9 %)	17 (27,0 %)	<b>0,016</b>
B2	39 (26,7 %)	23 (23,5 %)	11 (32,4 %)	34 (54,0 %)	<b>&lt;0,001</b>
B3	13 (8,9 %)	8 (8,2 %)	0 (0,0 %)	5 (7,9 %)	0,724
P1	29 (19,9 %)	15 (15,3 %)	5 (14,7 %)	12 (19,0 %)	0,237
Ulosteen kalprotektiini ( $\mu\text{g/g}$ ) [Q1, Q3]	99,0 [36,0, 99,0] N=124	95,0 [45,75, 244,50] N=84	189,0 [56,0, 368,0] N=27	210,0 [78,0, 643,0] N=62	<b>0,001</b>
Taudin aktiiviteetti (OmaVointi) <sup>1</sup> ka. (sd) md [Q1, Q3]	1,22 ( $\pm 1,73$ ) 0,0 [0,0, 2,0]	2,03 ( $\pm 2,31$ ) 1,0 [0,0, 3,0]	1,47 ( $\pm 1,96$ ) 1,0 [0,0, 2,0]	1,62 ( $\pm 1,73$ ) 1,0 [0,0, 3,0]	<b>0,035</b>
Steroidilääkitys N (%)	11 (7,5 %)	10 (10,2 %)	2 (5,9 %)	4 (6,3 %)	0,964
Immunosuppr. lääkitys N (%)	62 (42,5 %)	28 (28,6 %)	5 (14,7 %)	13 (20,6 %)	<b>0,011</b>

1. Potilas määrittää OmaVointi-kyselyssä taudin aktiiviteetin, jonka pisteytys on välillä 0–15, kts. liite 1. N=334 (100 %).

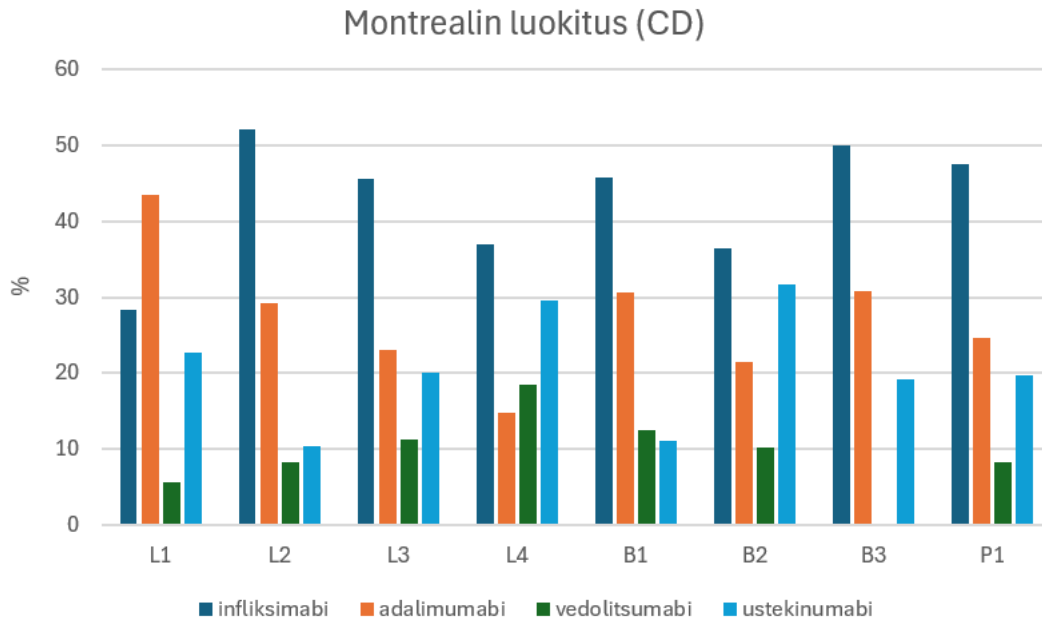
Liite 2. Crohnin tautia sairastavien OmaVointi-kyselyn taudin aktiiviteetti, pisteytys välillä 0-15 (kts. liite 1). Crohnin tautia sairastavista ei löytynyt yhtään potilasta, jonka taudin aktiiviteetti olisi kyselyssä ylittänyt 10 pistettä (N=334).



Liite 3. Crohnin tautia sairastavien ulosteen kalprotektiini  $\mu\text{g/g}$  (N=297). Punainen vaakaviiva kuvaa kaikkien CD-potilaiden ulosteen kalprotektiinin mediaaniarvoa (114  $\mu\text{g/g}$ ).



Liite 4. Crohnin tautia sairastavien Montrealin luokitus.



### 4.3 Haavaisen koliitin lääkehoito

Haavaisen koliitin lääkehoitoa esitellään tarkemmin taulukossa 6. Haavaista koliittia sairastavia oli aineistossa 376 (53,0 %), joista naisia oli 168 (44,7 %) ja miehiä 208 (55,3). UC-potilaiden mediaani-ikä oli 37,89 [37,0, 49,62], mikä oli matalampi kuin CD-potilailla ( $p=0,041$ ). Potilaiden taudin keston mediaani oli 9,0 [5,0, 15,0] vuotta, mikä oli myös matalampi kuin CD-potilailla ( $p=0,030$ ).

UC-potilaiden lääkitysten määrä oli seuraava: 200 (53,2 %) sai infliksimabia, 35 (9,3 %) adalimumabia, 11 (2,9 %) golimumabia, 71 (18,9 %) vedolitsumabia, 24 (6,4 %) ustekinumabia ja 37 (9,9 %) tofasitinibiä. Kahta tutkittavaa lääkettä sai yhtäaikaaisesti 2 (0,6 %) potilasta, joista toinen sai adalimumabia ja ustekinumabia, ja toinen vedolitsumabia ja tofasitinibiä. Pienen lukumäärän vuoksi yhdistelmähoitoa saavia UC-potilaita ei eritellä analyyseissä.

UC-potilaiden mediaani-ikä, sukupuolijakauma, taudin kestossa tai taudin aktiiviteetista kertovassa MAYO-luokituksessa (kts. taulukko 1), ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa eri lääkeaineita saavien potilaiden välillä. Taudin laajuutta arvioivassa Montrealin luokituksessa (kts. liite 7) löytyi ero lääkeryhmien välillä E3-luokassa eli pankoliittipotilaiden osuuksissa ( $p=0,005$ )(13). Vedolitsumabipotilaista 70,0 % ja tofasitinibipotilaista 80,6 % sairastivat pankoliittia, mikä on suurempi osuus kuin infliksimabia (53,5 %), adalimumabia (50,0 %), golimumabia (45,5 %) ja ustekinumabia (39,1 %) saavilla potilailla.

Eri lääkeaineita saavien potilaiden väliltä ei löytynyt tilastollisesti merkitsevää eroa ulosteen kalprotektiinipitoisuudessa. Golimumabia saavien potilaiden ulosteen kalprotektiinin mediaani oli 28,50 [20,0, 116,75], mikä oli huomattavasti matalampi kuin muita lääkkeitä saavilla. On kuitenkin huomattava, että aineistossa oli vain 11 golimumabia saavaa UC-potilasta, joista 8 potilaan kalprotektiiniarvo löytyi rekisteristä. OmaVointi-kyselyn taudin aktiviteetista ei myöskään löytynyt eroa lääkeryhmien väliltä. Jälleen golimumabia saavilla potilailla on muita matalampi taudin aktiviteetin keskiarvo 0,82 ( $\pm$  0,98), mutta on huomioitava pieni otoskoko. Toiseksi matalin taudin aktiviteetti oli adalimumabia saavilla potilailla (1,06  $\pm$  1,31). Korkein taudin aktiviteetti oli ustekinumabia saavilla potilailla (2,33  $\pm$  2,90).

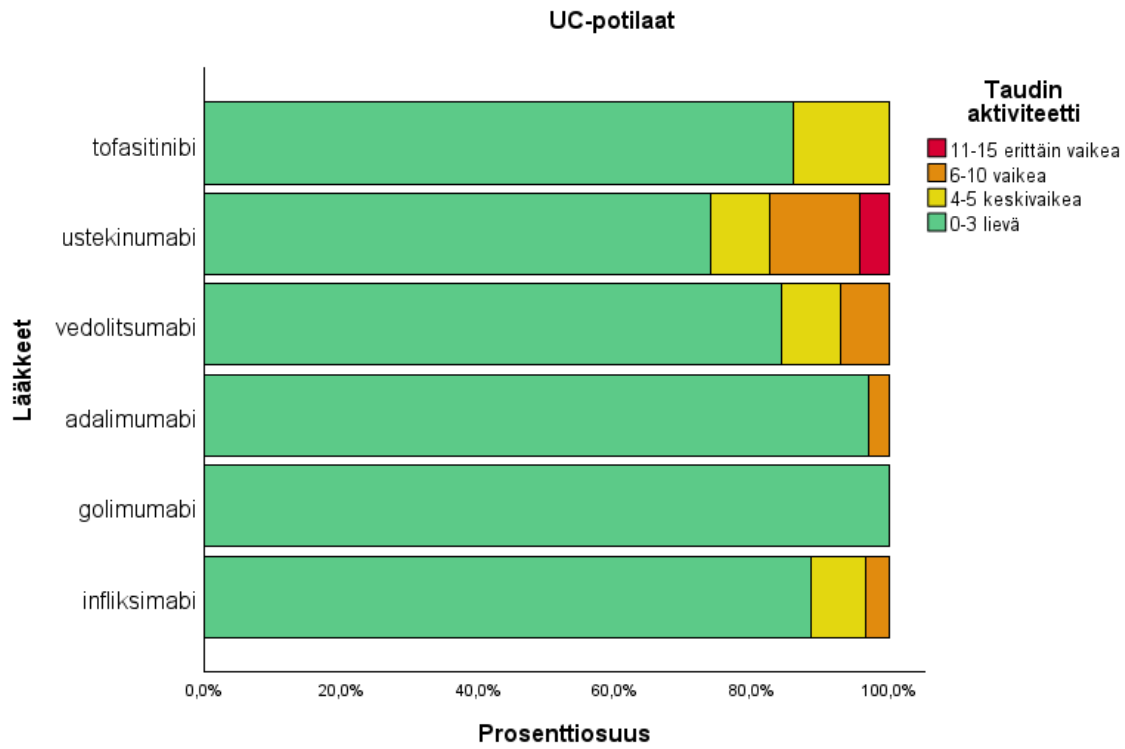
Steroidilääkityksissä ei löytynyt tilastollisesti merkitsevää eroa lääkeryhmien väliltä. Eniten steroidilääkityksiä oli käytössä infliksimabia (19,5 %) ja vedolitsumabia (19,7 %) saavilla sekä vähiten golimumabia (9,1 %) ja adalimumabia saavilla (11,4 %). Immunosuppressiivisten lääkkeiden määrissä löytyi ero lääkeryhmien väliltä ( $p < 0,001$ ). TNF-salpaajia eli infliksimabia (N=103, 51,5 %), adalimumabia (N=12, 34,3 %) ja golimumabia (N=4, 36,4 %) saavilla oli enemmän immunosuppressiivisiä lääkityksiä käytössä verrattuna muita lääkkeitä saaviin. 144 (38,3 %) UC-potilaalla oli 5-ASA lääkityksenä.

Taulukko 6. Haavaista koliittia sairastavien lääkehoito. Tilastollisina testeinä käytetty Kruskal-Wallisin testiä sekä Pearsonin  $\chi^2$ -testiä.

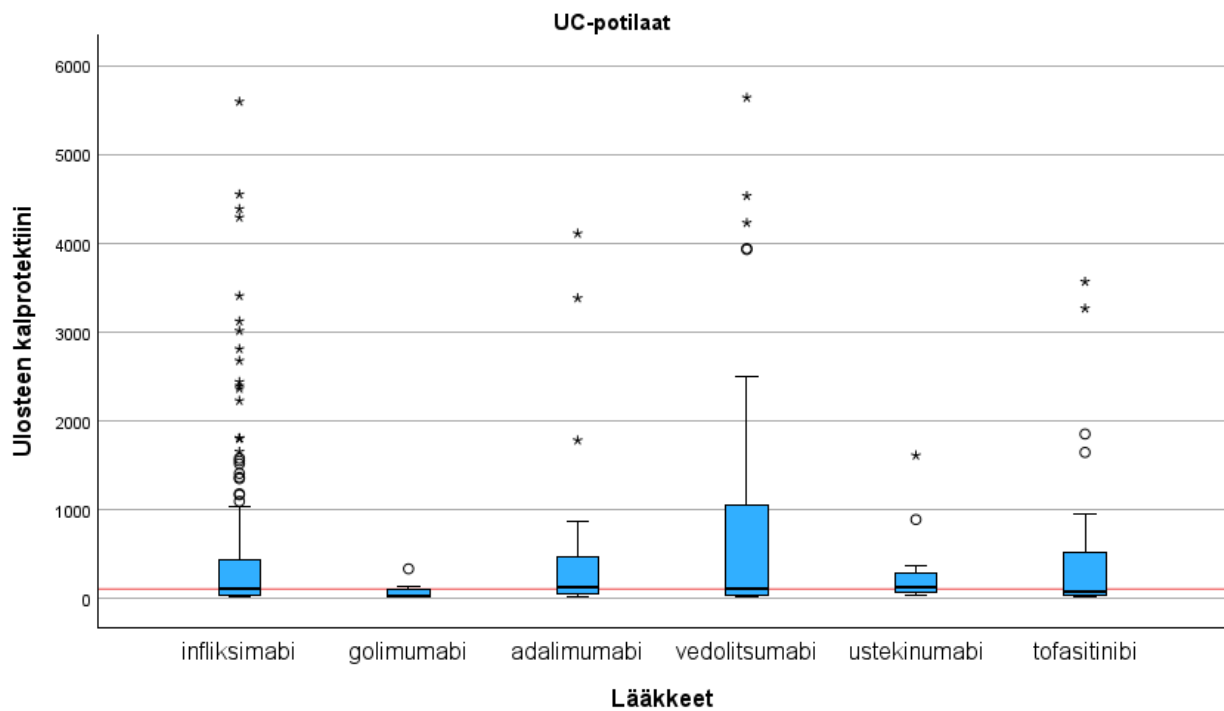
	Infliksimabi	Adalimumabi	Golimumabi	Vedolitsumabi	Ustekinumabi	Tofasitinibi	p
Määrä N (%)	200 (53,2)	35 (9,3)	11 (2,9)	71 (18,9)	24 (6,4)	37 (9,9)	
Ikä [Q1, Q3]	36,75 [27,13, 47,38]	43,85 [30,32, 51,59]	38,57 [28,63, 56,02]	38,87 [31,67, 55,56]	36,85 [30,73, 51,49]	38,03 [27,31, 49,05]	0,266
Sukupuoli N (%)							0,150
Mies	108 (54,0)	17 (48,6)	6 (54,5)	37 (52,1)	13 (54,2)	28 (75,7)	
Taudin kesto [Q1, Q3]	7,0 [4,0, 13,50]	9,0 [6,50, 13,0]	11,0 [3,0, 18,25]	10,0 [6,0, 16,0]	8,0 [4,0, 14,0]	8,0 [4,0, 14,0]	0,523
MAYO <sup>1</sup> [Q1, Q3]	3,0 [2,0, 6,0] N=62	-	-	2,0 [2,0, 6,0] N=25	3,0 [1,50, 5,50] N=5	5,0 [2,0, 7,0] N=20	0,103
Montreal N (%)							
E1	8 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	2 (8,7)	1 (2,8)	0,666
E2	37 (18,5)	8 (23,5)	2 (18,2)	8 (11,4)	4 (17,4)	5 (13,9)	0,830
E3	107(53,5)	17 (50,0)	5 (45,5)	49 (70,0)	9 (39,1)	29 (80,6)	<b>0,005</b>
Ulosteen kalprotektiini (µg/g), [Q1, Q3]	101,0 [36,0, 442,75] N=164	130,0 [50,0, 597,0] N=29	28,50 [20,0, 116,75] N=8	111,50 [36,50, 1070,75] N=62	128,0 [55,50, 345,25] N=20	79,0 [39,0, 576,50] N=33	0,348
Taudin aktiviteetti (OmaVointi) <sup>2</sup> ka. (sd) md [Q1, Q3]	1,27 (± 1,96) 0,0 [0,0, 2,0]	1,06 (± 1,31) 1,0 [0,0, 2,0]	0,82 (± 0,98) 1,0 [0,0, 1,0]	1,54 (± 2,04) 1,0 [0,0, 2,0]	2,33 (± 2,90) 1,0 [0,0, 3,75]	1,38 (± 1,64) 1,0 [0,0, 3,0]	0,461
Steroidilääkitys N (%)	39 (19,5)	4 (11,4)	1 (9,1)	14 (19,7)	4 (16,7)	6 (16,2)	0,308
Immunosuppr. lääkitys N (%)	103 (51,5)	12 (34,3)	4 (36,4)	13 (18,3)	2 (8,3)	0 (0,0)	<b>&lt;0,001</b>

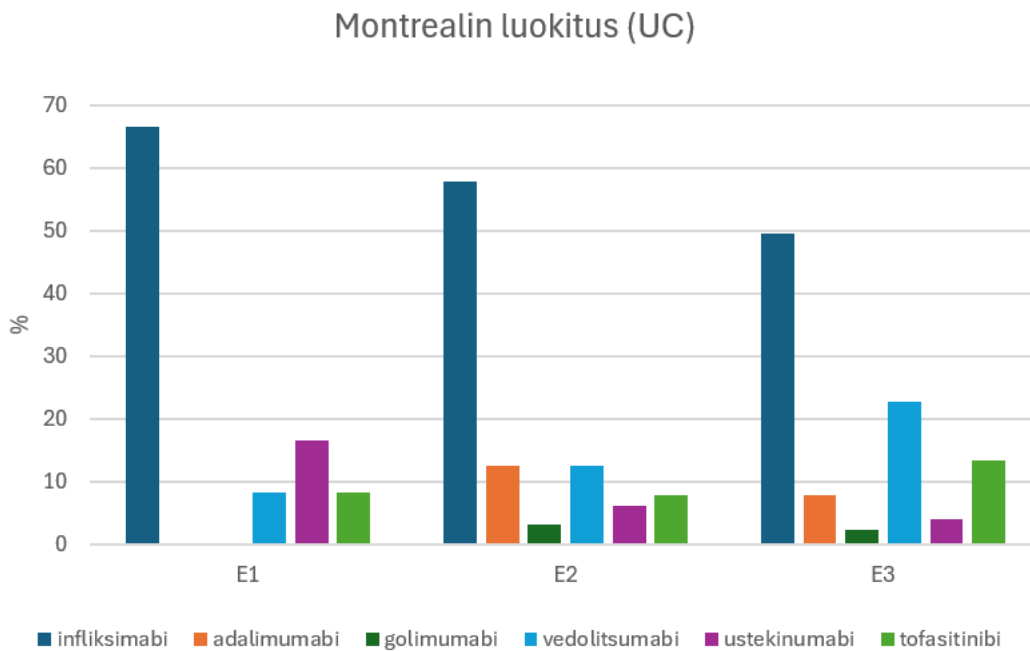
1. Adalimumabin ja golimumabin osalta ei ole mahdollista analysoida MAYO-luokitusta pienen N-määrän vuoksi.
2. Potilas määrittää OmaVointi-kyselyssä taudin aktiviteetin, jonka pisteytys on välillä 0–15, kts. liite 1. N=376 (100 %).

Liite 5. Haavaista koliittia sairastavien OmaVointi-kyselyn taudin aktiiviteetti, pisteytys välillä 0-15 (kts. liite 1) (N=376).



Liite 6. Haavaista koliittia sairastavien ulosteen kalprotektiini  $\mu\text{g/g}$  (N=316). Punainen vaakaviiva kuvaa kaikkien UC-potilaiden ulosteen kalprotektiinin mediaaniarvoa (103  $\mu\text{g/g}$ ).





#### 4.4 Ikä, sukupuoli, liitännäissairaudet ja toimenpiteet

Tarkasteltaessa aineistoa ikäryhmittäin (16-31-vuotiaat N=230, 32-47-vuotiaat N=254, 48-63-vuotiaat N=152 ja 64-80-vuotiaat N=74) OmaVointi-kyselyn taudin aktiiviteetti oli alhaisempi CD-potilailla 16-31-vuotiaiden ikäryhmässä ( $p < 0,001$ ), mutta UC-potilailta eroja ei löytynyt. Ikäryhmien välillä ei ollut CD- tai UC-potilailla tilastollisesti merkitsevää eroa kalprotektiinissa, sukupuolijakaumassa, immunosuppressiivisten lääkkeiden tai steroidilääkityksen käytössä.

Aineistossa miesten ja naisten diagnoosien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa. Crohnin tautia sairastavista 53,9 % ja haavaista koliittia sairastavista 55,3 % oli miehiä. Miesten ja naisten välillä löytyi kuitenkin tilastollisesti merkitsevä ero ulosteen kalprotektiini -arvosta ( $p = 0,003$ ), sillä miesten kalprotektiinin mediaani oli 133,50 [52,0, 428,50] ja naisten 82,0 [32,75, 292,0]. Kalprotektiiniarvon merkitsevä ero löytyi myös verrattaessa sukupuolten välistä eroa diagnooseittain. Myös OmaVointi-kyselyn taudin aktiiviteetista löytyi merkitsevä ero sukupuolten väliltä ( $p < 0,001$ ), joka säilyi tarkasteltaessa diagnooseittain. Miesten taudin aktiiviteetin keskiarvo oli 1,22 (95 % LV 1,03-1,41) ja naisten 1,78 (95 % LV 1,53-2,04).

Taulukkoon 7 on merkitty tutkimuksessa tarkasteltavien lääkkeiden ja tulehduksellisten suolistosairauksien kannalta olennaisten sivudiagnoosien määrää. Määrällisesti suurimpina nousee esiin sappitietulehdus (N=11, 1,5 %) sekä selkärankareuma (N=10, 1,41 %). Sappitietulehdukset ovat tutkimuksen kannalta



merkittäviä, sillä tulehduksellisiin suolistosairauksiin liittyy suoliston ulkopuolisia ilmentymiä, kuten esimerkiksi primaari sklerosoiva kolangiitti, johon 1,4-7,5 % IBD-potilaista sairastuvat elämänsä aikana (3,5). Selkärankareumaan ja muihin reumasairauksiin voidaan käyttää biologisia lääkkeitä, kuten TNF-alfa-estäjiä ja ustekinumabia (40). Aineistossa olevasta 22 potilaasta (3,1 %), joilla on jokin reumasairaus ja IBD, ei ole eritelty biologisen lääkkeen käyttöindikaatiota.

Taulukkoon 8 on kerätty haavaista koliittia sairastaville tehdyt kolektomiat, joita oli aineistossa 4 kappaletta.

## 5 Pohdinta

### 5.1 Taudinkuva ja lääkehoito

Tutkimuksessa havaittiin, että potilaiden raportoima OmaVointi-kyselyn taudin aktiviteetti oli suurimmalla osalla lieväästeinen. Crohnin tautia sairastavilla erityisesti infliksimabi, ja haavaista koliittia sairastavilla adalimumabi, vaikuttaisivat olevan yhteydessä rauhallisempaan tautitilanteeseen. Lupaavia tuloksia saatiin UC-potilailla myös golimumabin ja tofasitinibin osalta, mutta otoskoko jäi pieneksi näiden lääkeaineiden osalta.

Infliksimabia saavilla CD-potilailla oli selvästi matalampi OmaVointi-kyselyn taudin aktiviteetti kuin adalimumabia saavilla. Löydöksen suuruusluokka oli yllättävä, sillä aiemmat tutkimukset eivät ole löytäneet merkittäviä eroja infliksimabin ja adalimumabin kliinisessä tehossa CD-potilailla (49–51). CD-potilaista ulosteen kalprotektiiniarvo oli selvästi matalampi infliksimabia ja adalimumabia saavilla potilailla verrattuna ustekinumabiin ja vedolitsumabiin. Adalimumabia saavien potilaiden kesken oli enemmän hajontaa kalprotektiiniarvossa verrattuna infliksimabia saaviin potilaisiin. Infliksimabia ja adalimumabia saavat CD-potilaat olivat keskimäärin nuorempia ja taudin kesto oli adalimumabia saavilla lyhyempi kuin vedolitsumabia ja ustekinumabia saavilla. Tämä on linjassa hoitosuosittelujen kanssa, sillä infliksimabia ja adalimumabia määrätään ensilinjan lääkkeenä keskivaikeassa ja vaikeassa tulehduksellisessa suolistosairaudessa (18). Vaikuttaisi siltä, että ustekinumabia saavilla CD-potilailla on vaikeampi taudinkuva, sillä strikturoivia taudinkuvia oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän ja toisaalta ei-strikturoivia vähemmän.

UC-potilailla sen sijaan OmaVointi-kyselyn taudin aktiviteetti oli adalimumabia saavilla potilailla matalampi kuin infliksimabia saavilla. Toisaalta ulosteen kalprotektiiniarvo oli keskimäärin korkeampi adalimumabia

saavilla potilailla kuin muissa lääkeryhmissä. Adalimumabia saavia UC-potilaita oli vain 35, mikä rajoittaa tuloksen yleistettävyyttä. UC-potilaista golimumabia saavilla potilailla oli kaikista matalin taudin aktiviteetti ja ulosteen kalprotektiiniarvo, mutta pieni otanta (N=11) rajoittaa tuloksen yleistettävyyttä. Golimumabia lukuun ottamatta, UC-potilaista matalin taudin aktiviteetin keskiarvo oli adalimumabia saavilla. UC-potilaista taudin aktiviteetti oli korkein ustekinumabia saavilla potilailla. Tofasitinibiä saavilla UC-potilailla oli matala kalprotektiiniarvo, mutta taudin aktiviteetti OmaVointi-kyselyssä oli keskivertotasoinen. Tofasitinibiä saavista potilaista 75,7 % oli miehiä, mikä voi vaikuttaa tulokseen, sillä miehillä oli aineistossa lievempi taudinkuva OmaVointi-kyselyn taudin aktiviteetin perusteella (kts. kappale 5.2).

Steroidilääkityksiä tarkasteltaessa ryhmien väliltä ei löytynyt tilastollisesti merkitseviä eroja. CD-potilaista 8,1 % ja UC-potilaista 18,1 % saivat steroidilääkitystä. Immunosuppressiivisten lääkitysten määrä erosi lääkeryhmien välillä. Immunosuppressiivisiä lääkityksiä oli eniten käytössä TNF-salpaajia saavilla. TNF-salpaajista erityisesti infliksimabia saavilla potilailla oli paljon immunosuppressiivisiä lääkkeitä käytössä. Tämä johtuu siitä, että TNF-salpaajan kanssa aloitetaan usein tiopuriini tai toissijaisesti metotreksaatti estämään vasta-aineiden muodostumista (19,23). Tarkasteltaessa taudin aktiviteetin ja ulosteen kalprotektiinin korrelaatiota immunosuppressiivisiin lääkityksiin, tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota ei löytynyt koko aineiston tasolla eikä diagnoosikohtaisesti.

Yllättävä löydös oli kuitenkin se, että vedolitsumabia ja ustekinumabia saavilla potilailla oli verrattain paljon immunosuppressiivisiä lääkityksiä käytössä, huolimatta siitä, että näitä biologisia lääkkeitä saavat potilaat eivät tarvitse immunosuppressiivisiä lääkkeitä, sillä vasta-ainemuodostus on vähäisempää (52,53). Immunosuppressiivinen lääkitys oli käytössä CD-potilaista vedolitsumabia saavista 5 (14,7 %) ja ustekinumabia saavista 13 (20,6 %) potilaalla. UC-potilaista vedolitsumabia saavista 13 (18,3 %) ja ustekinumabia saavista 2 (8,3 %) potilasta saivat yhtäaikaaisesti immunosuppressiivistä lääkitystä. Suurin osa näistä vedolitsumabia ja ustekinumabia sekä immunosuppressiivistä lääkettä saavista IBD-potilaista sai atsatiopriinia (N=19). Mainittakoon vielä toisena kuriositeettina, että 12 CD-potilasta (3,6 %) sai 5-ASA -lääkitystä huolimatta siitä, että se ei ole tehokas hoito Crohnin taudissa (17). Tutkimuksessa ei kerätty tietoa lääkkeiden indikaatiosta, joten on mahdollista, että immunosuppressiivinen lääke on aloitettu muuhun sairauteen tai tauti on ollut niin vaikea, että immunosuppressiivista lääkitystä on haluttu vielä jatkaa. On myös mahdollista, että lääkitys on jäänyt lopettamatta aiemman indikaation lakatessa.

## 5.2 Ikä ja sukupuoli vaikuttivat taudin aktiivisuuteen

16-31-vuotiaiden CD-potilaiden ikäryhmässä OmaVointi-kyselyn taudin aktiiviteetti oli matalampi kuin muissa ryhmissä ( $p < 0,001$ ). Tämä voi selittyä sillä, että tauti on todennäköisemmin vasta diagnosoitu, sillä useimmat saavat CD-diagnoosin 15–30-vuotiaina. Tyypillisesti Crohnin taudin komplikaatiot, kuten striktuurat ja fistelit kehittyvät pidemmällä aikajänteellä tulehdustilan vallitessa, joten ero voi mahdollisesti selittyä tällä. (54)

Naisilla oli korkeampi OmaVointi-kyselyn taudin aktiiviteetti ( $p < 0,001$ ). Naisilla ei ollut tilastollisesti merkittävää korrelaatiota ulosteen kalprotektiinin ja taudin aktiiviteetin välillä eli kalprotektiiniarvo kertoo tässä ryhmässä todennäköisemmin tulehduksen laajuudesta, mutta ei ole yhteydessä OmaVointi-kyselyn taudin aktiiviteettiin. Tutkimuksessa ei ole selvitetty tarkemmin toiminnallisten vatsaoireiden esiintymistä, joten on mahdollista, että naisilla osa taudin aktiiviteetista voi selittyä toiminnallisilla oireilla, jotka eivät nosta ulosteen kalprotektiiniarvoa (11). Toiminnalliset vatsavaivat ovat yleisempiä naisilla (55). Miesten ja naisten määrä oli kaikissa lääkeryhmissä samankaltainen, paitsi tofasitinibia saavilla (miehiä 75,7 %).

## 5.3 Liitännäissairaudet ja muut vaikuttavat tekijät

Reumasairauksia sairastavia potilaita oli aineistossa 3,1 %. Prosenttiosuus on niin pieni, että tällä ei ole käytännön merkitystä tutkimustulosten kannalta. Rekisteriin kerätyt sivudiagnoosit eivät kerro riittävällä tasolla potilaiden muista perussairauksista, ja on mahdollista, että perussairaudet vaikuttavat IBD:n hoitovasteeseen tai oirekuvaan. Esimerkiksi tyyppin 1 ja 2 diabetes ovat Din et al. mukaan yhteydessä vaikeampaan IBD:n taudinkuvaan (56).

UC-potilaille tehtyjä kolektomioita oli aineiston kokoon nähden vähän ( $N=4$ ), joten niillä ei ole käytännön merkitystä tutkimuksen kannalta.

Tutkimuksen otannan potilaista ei ollut saatavilla tietoa tupakoivien määrästä. Tutkimusten mukaan tupakointi ei ole kuitenkaan ennusteellinen tekijä TNF-salpaajien, vedolitsumabin, ustekinumabin ja tofasitinibin lyhyen aikavälin hoitovasteelle (41,44). Tupakoinnin merkitys lienee siis vähäinen tutkimuksessa.

## 5.4 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

Tutkimuksen otanta oli kokonaisuudessaan kiitettävä, sillä rekisterin 5357 potilasta (5/24) kattavat noin 10 % Suomen IBD-potilaista. Rekisteristä saatiin hyvä kuva keskivaikeaa ja vaikeaa tulehduksellista suolistosairautta sairastavien pirkanmaalaisten taudinkuvasta ja lääkehoidosta.

Tutkimuksessa tarkasteltavien lääkkeiden annostelutapa vaihteli, sillä käytännössä vedolitsumabi ja infliksimabi annostellaan usein induktiohoidon jälkeen subkutaanisesti (57,58), ustekinumabi ensimmäisen suonensisäisen induktion jälkeen (59), golimumabi ja adalimumabi aina subkutaanisesti (29,60) sekä tofasitinibi oraalisesti (61). Rekisteristä ei saada tietoa annostelutavasta, mikä voi vaikuttaa tutkimuksen tuloksiin, sillä subkutaanisesti annosteltavat lääkkeet vaativat suonensisäisesti annosteltavia lääkkeitä vähemmän käyntejä terveydenhuollon yksiköissä, jolloin OmaVointi-kyselyä täytetään harvemmin. Tästä näkökulmasta vaikutus tuskin on merkittävä tulosten kannalta, sillä tutkimusasetelma on poikkileikkaustutkimus, eikä pitkittäisseurantaa tehty tämän tutkimuksen puitteissa. Subkutaanilääkityksen käyttöä seurataan reseptijärjestelmästä, joten lääkitys voidaan todeta annetuksi, vaikka potilas on itse annostellut sen. Bager et al. tutkimuksessa IBD-potilaiden sitoutuminen subkutaanisesti annosteltavaan TNF-salpaajaan oli vähäisempi (88 %) kuin suonensisäisesti annosteltavaan TNF-salpaajaan (99 %) taudin inaktiivisessa vaiheessa (62). Rekisteristä ei saatu tietää myöskään kortisonihoidon annostelutavasta, joka voi olla oraalisesti, suonensisäisesti tai rektaalisesti annosteltava, riippuen mm. taudin vaikeudesta (63).

Laboratoriotutkimuksista oli saatavilla ainoastaan ulosteen kalprotektiini (F-Calpro). Olisi voinut olla oleellista tutkimuksen kannalta tietää esimerkiksi hemoglobiini, C-reaktiivinen proteiini (CRP) tai maksa-arvot (ALAT, AFOS). Kalprotektiinin mittaushetkeä ei ole tiedossa, joten on mahdollista, että se ei täysin kuvasta tulehdustilannetta sen hetkiselällä lääkityksellä.

SES-CD-, MAYO- ja Montreal-luokitusten laatiminen vaativat täyhystystutkimusta (64), mikä tehdään aina tulehduksellisen suolistosairauden diagnoosin varmistamiseksi, tarpeen mukaan sairauden seurannassa sekä säännöllisesti dysplasiamuutosten seuraamiseksi (63). Taudin vaikeusastetta kuvaavien SES-CD- ja MAYO-luokitusten sekä taudin laajuutta kuvaavan Montreal-luokituksen määrittämisen ajankohtaa ei ole tiedossa. Montreal-luokitus annetaan kuitenkin diagnoosivaiheessa, ja diagnoosivuosi on ilmoitettu rekisteriin. Rekisteri oli osin puutteellinen SES-CD- ja MAYO-luokitusten osalta, sillä SES-CD puuttui 232 potilaalta (69,5 %) ja MAYO-luokitus puuttui 261 potilaalta (69,4 %). Montrealin luokitus oli paremmin raportoitu, sillä se puuttui 123 potilaalta (17,3 %).

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä poikkileikkaustutkimuksena, joka kuvaa taudin tilannetta aineiston keräämishetkellä. Lääkityksen vaste voi muuttua pitkällä aikavälillä, ja vaste voi olla erilainen riippuen siitä, milloin sen hetkinen lääkitys on aloitettu. Rekisteri ei tarjoa tietoa siitä, kuinka kauan nykyinen lääkitys on ollut käytössä tai onko esimerkiksi biologinen lääke ollut tauolla infektion, leikkauksen tai raskauden vuoksi. Lukuun ottamatta OmaVointi-kyselyä, tietojen kerääminen BCB-laaturekisteriin on terveydenhuollon yksiköiden henkilökunnan vastuulla ja tiedot voivat olla puutteellisia tai virheellisiä.

Tutkimuksen tulosten yleistettävyyttä heikensi jonkin verran vertailuryhmän puuttuminen. Vertailuryhmän kerääminen osoittautui haastavaksi käytettävissä olevien resurssien ja tutkimuksen taudin vaikeusasteen määrittelyn takia. Tutkimuksessa keskivaikean ja vaikean tulehduksellisen suolistosairauden määrittelmänä oli, että potilaat saavat biologisia lääkkeitä tai JAK-estäjiä.

## 5.5 Johtopäätökset

Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia keskivaikeaa ja vaikeaa tulehduksellista suolistosairautta sairastavien lääkehoidon tuloksia, ja sitä, millainen taudinkuva potilailla oli lääkehoidon aikana. Tutkimuksessa nousi eroja potilaiden ja taudinkuvien välillä, millä oli vaikutus myös lääkehoidon vasteeseen ja tulosten tulkintaan. Tutkimuksen keskeisimpänä löydöksenä havaittiin, että infliksimabia saavilla CD-potilailla on lievempi taudinkuva oireita kartoittavan OmaVointi-kyselyn perusteella. Adalimumabia saavilla CD-potilailla oli vaikein taudinkuva. Adalimumabia saavilla UC-potilailla oli rauhallisempi taudinkuva, kun taas ustekinumabia saavilla UC-potilailla oli vaikeampi taudinkuva. Ustekinumabi ja vedolitsumabi aloitetaan, kun TNF-salpaaja on menettänyt tehonsa tai aiheuttaa haittavaikutuksia potilaalle (18). Näillä potilailla on todennäköisesti vaikeampi taudinkuva, jonka takia taudin aktiviteetti voi olla korkeampi.

Tulevaisuudessa olisi hyvä tutkia lisää uusimpia tulokkaita tulehduksellisten suolistosairauksien lääkehoidossa eli JAK-estäjiä tofasitinibiä, filgotinibiä ja upadasitinibiä. Olisi myös hyödyllistä saada lisää tietoa suomalaisten IBD-potilaiden hoitomyöntyvyydestä biologisiin lääkkeisiin sekä tekijöistä, jotka tähän vaikuttavat, kuten esimerkiksi lääkkeen annostelutapa.

## Lähteet

1. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *The Lancet* [Internet]. toukokuuta 2007 [viitattu 22. toukokuuta 2023];369(9573):1627–40. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607607508>
2. Everhov ÅH, Sachs MC, Malmberg P, Nordenvall C, Myrelid P, Khalili H, ym. Changes in inflammatory bowel disease subtype during follow-up and over time in 44,302 patients. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2. tammikuuta 2019 [viitattu 22. toukokuuta 2023];54(1):55–63. Saatavissa: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2018.1564361>
3. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am* [Internet]. joulukuuta 2019 [viitattu 22. toukokuuta 2023];99(6):1051–62. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610919300908>
4. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* [Internet]. heinäkuuta 2017 [viitattu 22. toukokuuta 2023];92(7):1088–103. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619617303130>
5. Jussila A. INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN FINLAND; epidemiology, malignancies and mortality [Internet] [Väitöskirja]. [Helsinki]: Helsingin yliopisto; 2014 [viitattu 22. toukokuuta 2023]. Saatavissa: [https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/44957/jussila\\_dissertation.pdf](https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/44957/jussila_dissertation.pdf)
6. Virta LJ, Saarinen MM, Kolho KL. Inflammatory Bowel Disease Incidence is on the Continuous Rise Among All Paediatric Patients Except for the Very Young: A Nationwide Registry-based Study on 28-Year Follow-up. *J Crohns Colitis* [Internet]. helmikuuta 2017 [viitattu 2. kesäkuuta 2024];11(2):150–6. Saatavissa: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1093/ecco-jcc/jjw148>
7. Kontola K, Oksanen P, Huhtala H, Jussila A. Increasing Incidence of Inflammatory Bowel Disease, with Greatest Change Among the Elderly: A Nationwide Study in Finland, 2000–2020. *J Crohns Colitis* [Internet]. 3. toukokuuta 2023 [viitattu 22. toukokuuta 2023];17(5):706–11. Saatavissa: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/17/5/706/6845447>
8. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. joulukuuta 2020 [viitattu 17. toukokuuta 2024];49(4):671–88. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889855320300765>
9. Lobatón T, Bessissow T, De Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G, ym. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A New Index for the Assessment of Extension and Severity of Endoscopic Activity in Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis* [Internet]. lokakuuta 2015 [viitattu 5. kesäkuuta 2024];9(10):846–52. Saatavissa: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1093/ecco-jcc/jjv111>
10. Daperno M, D’Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, ym. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn’s disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* [Internet]. lokakuuta 2004 [viitattu 19. toukokuuta 2024];60(4):505–12. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510704018784>
11. Sipponen T, Kolho KL. Ulosteen kalprotektiinipitoisuus tulehduksellisissa suolistosairauksissa. [viitattu 15. toukokuuta 2024];2011(24):127. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo99977>

12. Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, Kolho K -L., Nuutinen H, Turunen U, ym. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. marraskuuta 2008 [viitattu 19. toukokuuta 2024];28(10):1221–9. Saatavissa: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2008.03835.x>
13. Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* [Internet]. 1. kesäkuuta 2006 [viitattu 9. toukokuuta 2024];55(6):749–53. Saatavissa: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.2005.082909>
14. Magro F, Cordeiro G, Dias AM, Estevinho MM. Inflammatory Bowel Disease – Non-biological treatment. *Pharmacol Res* [Internet]. lokakuuta 2020 [viitattu 22. toukokuuta 2023];160:105075. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661820313839>
15. Spiewak TA, Patel A. User's guide to JAK inhibitors in inflammatory bowel disease. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* [Internet]. 2022 [viitattu 22. toukokuuta 2023];3:100096. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2590257122000165>
16. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *The Lancet* [Internet]. huhtikuuta 2017 [viitattu 2. kesäkuuta 2024];389(10080):1756–70. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616321262>
17. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet* [Internet]. toukokuuta 2007 [viitattu 22. toukokuuta 2023];369(9573):1641–57. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360760751X>
18. Sipponen T. Tulehdusellisten suolistosairauksien lääkehoito. [Internet]. *Duodecim Oppiportti.*; 2018 [viitattu 22. toukokuuta 2023]. (Gastroenterologia ja hepatologia). Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/op/gjh06005/do>
19. Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, Migliorati G. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice. *Front Immunol* [Internet]. 3. kesäkuuta 2021 [viitattu 19. toukokuuta 2024];12:691480. Saatavissa: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.691480/full>
20. Sipponen T. Crohnin tauti. Lääkärin käsikirja. *Duodecim Terveysportti.* [Internet]. 2024 [viitattu 19. toukokuuta 2024]. Saatavissa: <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt01789?toc=23044>
21. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, ym. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane IBD Group, toimittaja. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 3. kesäkuuta 2015 [viitattu 19. toukokuuta 2024];2015(6). Saatavissa: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000296.pub4>
22. Sipponen T. Haavainen paksusuolitulehdus (colitis ulcerosa). Lääkärin käsikirja. *Terveysportti Duodecim.* [Internet]. 2024 [viitattu 19. toukokuuta 2024]. Saatavissa: <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt01790?toc=23040>
23. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane IBD Group, toimittaja. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 26. lokakuuta 2015 [viitattu 19. toukokuuta 2024];2015(10). Saatavissa: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007698.pub3>
24. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of Immunosuppressive Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*

[Internet]. huhtikuuta 2011 [viitattu 19. toukokuuta 2024];106(4):630–42. Saatavissa: <https://journals.lww.com/00000434-201104000-00010>

25. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane IBD Group, toimittaja. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 30. lokakuuta 2015 [viitattu 19. toukokuuta 2024];2016(5). Saatavissa: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000067.pub3>
26. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane IBD Group, toimittaja. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 26. elokuuta 2014 [viitattu 19. toukokuuta 2024];2014(8). Saatavissa: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006884.pub3>
27. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane IBD Group, toimittaja. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 18. toukokuuta 2016 [viitattu 19. toukokuuta 2024];2016(5). Saatavissa: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000478.pub4>
28. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annesse V, ym. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis [Internet]. 28. tammikuuta 2022 [viitattu 2. kesäkuuta 2024];16(1):2–17. Saatavissa: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/16/1/2/6390052>
29. Orion Oyj. SIMPONI injektioneste, liuos, esitäytetty kynä 100 mg/ml, injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku 100 mg/ml. Pharmaca Fennica. [Internet]. [viitattu 21. elokuuta 2024]. Saatavissa: <https://pharmacafennica.fi/spc/3035169>
30. Cohen NA, Rubin DT. New targets in inflammatory bowel disease therapy: 2021. Curr Opin Gastroenterol [Internet]. heinäkuuta 2021 [viitattu 22. toukokuuta 2023];37(4):357–63. Saatavissa: <https://journals.lww.com/10.1097/MOG.0000000000000740>
31. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, ym. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis [Internet]. tammikuuta 2017 [viitattu 22. toukokuuta 2023];11(1):3–25. Saatavissa: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
32. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, ym. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med [Internet]. 26. syyskuuta 2019 [viitattu 22. toukokuuta 2023];381(13):1201–14. Saatavissa: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1900750>
33. Eronen H, Kolehmainen S, Koffert J, Koskinen I, Oksanen P, Jussila A, ym. Combining biological therapies in patients with inflammatory bowel disease: a Finnish multi-centre study. Scand J Gastroenterol [Internet]. 3. elokuuta 2022 [viitattu 22. toukokuuta 2023];57(8):936–41. Saatavissa: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2022.2045350>
34. Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, D'Haens G, ym. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology [Internet]. kesäkuuta 2020 [viitattu 31. toukokuuta 2023];158(8):2123–2138.e8. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508520301670>
35. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Schreiber S, D'Haens G, Tanida S, ym. Efficacy of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. Gastroenterology [Internet]. kesäkuuta



2020 [viitattu 31. toukokuuta 2023];158(8):2139-2149.e14. Saatavissa:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508520302419>

36. Núñez P, Quera R, Yarur AJ. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Diseases. *Drugs*. maaliskuuta 2023;83(4):299–314.
37. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut* [Internet]. helmikuuta 2017 [viitattu 31. toukokuuta 2023];66(2):199–209. Saatavissa: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2016-312912>
38. Caiazzo G, Caiazzo A, Napolitano M, Megna M, Potestio L, Fornaro L, ym. The Use of JAK/STAT Inhibitors in Chronic Inflammatory Disorders. *J Clin Med* [Internet]. 14. huhtikuuta 2023 [viitattu 31. toukokuuta 2023];12(8):2865. Saatavissa: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/8/2865>
39. Ritter JM DPhil FRCP HonFBPhS FMedSci, Flower R PhD LLD DSc HonFBPhS FMedSci FRS, Henderson G PhD, FRSB, HonFBPhS, Loke YK MBBS MD FRCP FBPhS, MacEwan D PhD FRSB FBPhS SFHEA, Rang HP MB BS MSc MA DPhil HonFBPhS FMedSci FRS. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. Teoksessa: Ritter JM DPhil FRCP HonFBPhS FMedSci, Flower R PhD LLD DSc HonFBPhS FMedSci FRS, Henderson G PhD, FRSB, HonFBPhS, Loke YK MBBS MD FRCP FBPhS, MacEwan D PhD FRSB FBPhS SFHEA, Rang HP MB BS MSc MA DPhil HonFBPhS FMedSci FRS, toimittajat. *Rang & Dale's Pharmacology* [Internet]. 2020 [viitattu 17. toukokuuta 2024]. s. 343–61. Saatavissa: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9780702074486000275>
40. n.a. Duodecim Terveysportti Lääketietokanta [Internet]. 2024 [viitattu 9. toukokuuta 2024]. Saatavissa: <https://www.terveysportti.fi/apps/laake/>
41. Gisbert JP, Chaparro M. Predictors of Primary Response to Biologic Treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in Patients With Inflammatory Bowel Disease: From Basic Science to Clinical Practice. *J Crohns Colitis* [Internet]. 19. kesäkuuta 2020 [viitattu 20. toukokuuta 2024];14(5):694–709. Saatavissa: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/14/5/694/5645127>
42. Wong ECL, Marshall JK, Reinisch W, Narula N. Body Mass Index Does Not Impact Clinical Efficacy of Ustekinumab in Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of the IM-UNITI Trial. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 17. toukokuuta 2021 [viitattu 20. toukokuuta 2024];27(6):848–54. Saatavissa: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/27/6/848/5894176>
43. Farraye FA, Qazi T, Kotze PG, Moore GT, Mundayat R, Lawendy N, ym. The impact of body mass index on efficacy and safety in the tofacitinib OCTAVE ulcerative colitis clinical programme. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. elokuuta 2021 [viitattu 20. toukokuuta 2024];54(4):429–40. Saatavissa: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.16439>
44. Rubin DT, Torres J, Regueiro M, Reinisch W, Prideaux L, Kotze PG, ym. Association Between Smoking Status and the Efficacy and Safety of Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis. *Crohns Colitis 360* [Internet]. 1. tammikuuta 2024 [viitattu 20. toukokuuta 2024];6(1):otae004. Saatavissa: <https://academic.oup.com/crohnscolitis360/article/doi/10.1093/crocol/otae004/7584713>
45. Dai N, Haidar O, Askari A, Segal JP. Colectomy rates in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* [Internet]. tammikuuta 2023 [viitattu 20. toukokuuta 2024];55(1):13–20. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865822006697>
46. Navaneethan U, Shen B. Pros and Cons of Medical Management of Ulcerative Colitis. *Clin Colon Rectal Surg* [Internet]. joulukuuta 2010 [viitattu 22. toukokuuta 2024];23(04):227–38. Saatavissa: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0030-1268249>

47. Biondi A. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012 [viitattu 5. kesäkuuta 2024];18(16):1861. Saatavissa: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v18/i16/1861.htm>
48. Aaltonen G, Lepistö A. Crohnin taudin suolikirurgia. [viitattu 2. kesäkuuta 2024];2019(17):1619–25. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo15098>
49. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, ym. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. joulukuuta 2019;68(Suppl 3):s1–106.
50. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, ym. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther*. kesäkuuta 2014;39(12):1349–62.
51. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn’s disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. toukokuuta 2017;45(10):1291–302.
52. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, ym. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn’s Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 17. marraskuuta 2016 [viitattu 2. kesäkuuta 2024];375(20):1946–60. Saatavissa: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602773>
53. Bots SJ, Parker CE, Brandse JF, Löwenberg M, Feagan BG, Sandborn WJ, ym. Anti-Drug Antibody Formation Against Biologic Agents in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. marraskuuta 2021;35(6):715–33.
54. Sipponen T. Tulehduksellisten suolistosairauksien kliininen kuva ja taudinkulku. *Gastroenterol Ja Hepatol* [Internet]. 30. tammikuuta 2018 [viitattu 17. lokakuuta 2024]; Saatavissa: <https://www.oppiportti.fi/oppikirjat/gjh06003?toc=221498>
55. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, ym. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* [Internet]. tammikuuta 2021 [viitattu 17. lokakuuta 2024];160(1):99-114.e3. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650852030487X>
56. Din H, Anderson AJ, Ramos Rivers C, Proksell S, Koutroumpakis F, Salim T, ym. Disease Characteristics and Severity in Patients With Inflammatory Bowel Disease With Coexistent Diabetes Mellitus. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 20. elokuuta 2020 [viitattu 5. kesäkuuta 2024];26(9):1436–42. Saatavissa: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/26/9/1436/5707489>
57. Orion Oyj. REMSIMA injektioneste, liuos, esitäytetty kynä 120 mg. Pharmaca Fennica. [Internet]. [viitattu 21. elokuuta 2024]. Saatavissa: <https://pharmacafennica.fi/spc/90058753>
58. Orion Oyj. ENTYVIO injektioneste, liuos, esitäytetty kynä 108 mg. Pharmaca Fennica. [Internet]. [viitattu 21. elokuuta 2024]. Saatavissa: <https://pharmacafennica.fi/spc/81072415>
59. Orion Oyj. STELARA injektioneste, liuos, esitäytetty kynä 45 mg, 90 mg. Pharmaca Fennica. [Internet]. [viitattu 21. elokuuta 2024]. Saatavissa: <https://pharmacafennica.fi/spc/127976125>

60. Orion Oyj. AMGEVITA injektioneste, liuos, esitäytetty kynä 40 mg, injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku 20 mg, 40 mg. Pharmaca Fennica. [Internet]. [viitattu 21. elokuuta 2024]. Saatavissa: <https://pharmacafennica.fi/spc/31176353>
61. Orion Oyj. XELJANZ tabletti, kalvopäällysteinen 5 mg, 10 mg. Pharmaca Fennica. [Internet]. [viitattu 21. elokuuta 2024]. Saatavissa: <https://pharmacafennica.fi/spc/5538917>
62. Bager P, Julsgaard M, Vestergaard T, Christensen LA, Dahlerup JF. Adherence and quality of care in IBD. Scand J Gastroenterol [Internet]. 1. marraskuuta 2016 [viitattu 22. toukokuuta 2024];51(11):1326–31. Saatavissa: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2016.1195870>
63. Pirkanmaan hyvinvointialue (Pirha). Tulehduksellista suolistosairautta (IBD) sairastavan hoitopolku [Internet]. n.d. [viitattu 15. toukokuuta 2024]. Saatavissa: <https://www.pirha.fi/asiakkaalle/hoitopolut/tulehduksellista-suolistosairautta-ibd-sairastavan-hoitopolku>
64. Daperno M. Endoscopy in IBD: When and How? Diagnostics [Internet]. 10. marraskuuta 2023 [viitattu 15. toukokuuta 2024];13(22):3423. Saatavissa: <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/22/3423>
65. ICD-10-hakuohjelma. Duodecim Terveysportti. [Internet]. 2020 [viitattu 25. elokuuta 2024]. Saatavissa: <https://www.terveysportti.fi/apps/icd/>
66. n.a. Toimenpideluokitus. Duodecim Terveysportti. [Internet]. 2024 [viitattu 20. toukokuuta 2024]. Saatavissa: <https://www.terveysportti.fi/terveysportti/toimenpideluokitus.koti>

## Liitteet

Taulukko 7. Tutkimuksen kannalta oleellisten sivudiagnoosien määrä. (65)

Koodi	Diagnoosi	N (%)
K83.0	Sappitietulehdus	11 (1,5 %)
K83.1	Sappitien umpeutuminen	1 (0,14 %)
L88	Pyoderma gangraenosum	1 (0,14 %)
M05.8	Muu seropositiivinen nivelreuma	1 (0,14 %)
M06.0	Seronegatiivinen nivelreuma	1 (0,14 %)
M08.1	Seronegatiivinen lastenreuma	1 (0,14 %)
M08.3	Lasten selkärankareuma	2 (0,28 %)
M07.2*L40.5	Psoriaasiin liittyvä nikamatulehdus	0
M07.3*L40.5	Muu psoriaasiin liittyvä nivelsairaus	1 (0,14 %)
M07.4*K50.0	Crohnin tautiin liittyvä nivelsairaus	0
M07.4*K50.9	Määrittämättömään Crohnin tautiin (regionaaliseen enteriittiin) liittyvä nivelsairaus	5 (0,70 %)
M07.5*	Haavaiseen koliittiin liittyvä nivelsairaus	0
M07.5*K51.9	Määrittämättömään haavaiseen koliittiin liittyvä nivelsairaus	0
M45	Selkärankareuma	10 (1,41 %)
M46.1	Muulla luokittamaton risti-suoliluunivelen tulehdus	0
M46.9	Määrittämätön tulehduksellinen nikamasairaus	1 (0,14 %)

Taulukko 8. Haavaista koliittia sairastaville tehtyjen toimenpiteiden lukumäärä. (66)

Koodi	Toimenpide	N (%)
JFH 00	Kolektomia, ileumin liitos peräsuoleen	0
JFH 01	Kolektomia, ileumin liitos peräsuoleen LAP	0
JFH 10	Kolektomia, ohutsuoliavanne	1 (0,3 %)
JFH 11	Laparoskooppinen kolektomia, ileostomia	0
JFH 20	Proktokolektomia, ileostomia	0
JFH 30	Kolektomia, limakalvonpoisto + ileostomia	0
JFH 31	Proktokolektomia + IPAA LAP	0
JFH 33	Proktokolektomia + ileoanostomia	3 (0,9 %)
JFH 40	Proktokolektomia + avannesäiliön teko	0
JFH 96	Muu paksusuolen poisto	0