



# UNIVERSITY OF TAMPERE

This document has been downloaded from  
TamPub – The Institutional Repository of University of Tampere

 *Publisher's version* <http://urn.fi/URN:NBN:fi:uta-201602251251>

Author(s): Mäki, Markku  
Title: Uusia mahdollisuuksia keliakian hoitoon  
Year: 2015  
Journal Title: Duodecim  
Vol and number: 131 : 4  
Pages: 303-304  
ISSN: 0012-7183  
Discipline: Biomedicine; Internal medicine  
School /Other Unit: School of Medicine  
Item Type: Journal Article  
Language: fi  
URN: URN:NBN:fi:uta-201602251251  
URL: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo12099.pdf>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

Lääke, laite vai rokote gluteenittoman ruokavalion tueksi tai korvaajaksi?

## Uusia mahdollisuuksia keliakian hoitoon

**Kymmenen vuotta sitten** esitimme *Duodecim*-lehden pääkirjoituksessa, että keliakian uusien hoitomuotojen tarve on ilmeinen ja hoitosovelluksia oli tutkittavana usealla saralla (1). Tutkijoiden parissa oli havaittavissa uutta intoa ja kihelmöintiä. Arvioimme, että sadonkorjuun aika oli lähestymässä. Satoa on korjattu, ja keliakiatutkijat ovat kirjoittaneet aiheesta 40 katsausartikkeliä, mutta yhtään lääketta ei ole markkinoilla. Uskallan kuitenkin kirjoittaa, että viime vuosikymmenen ”hype” on tänään ”hope”.

Miksi keliakiaan tarvitaan uusia hoitoja, kun tarjolla kuitenkin on elinikäinen tarkka gluteeniton ruokavalio? Nykyhoito ei ole täydellinen, ja se on myös hankala ja sosiaalisesti rajoittava. Läheskään kaikki diagnoosin saaneet ja hoitoa tarvitsevat eivät noudata ruokavaliota (2). Gluteenittomuus ei ole yksinkertaista. Tarkasta ruokavaliosta huolimatta potilailla esiintyy oireita, terveysongelmia ja usein ohutsuolen limakalvolla on nähtävissä tulehdusta ja vauriota (3). Limakalvovaurio, joka on rinnastettavissa hoitamattoman keliakian löydökseen, todettiin 4 %:lla suomalaisista pitkään hoidossa olleista keliakiaa sairastavista henkilöistä. Kyseessä on maailman paras hoitotulos. Kirjallisuuden mukaan muualla maailmassa vastaavilla potilailla limakalvovauriota esiintyy tarkasta ruokavalioidosta huolimatta 20–80 %:lla (3). Mutta Suomessakin itsensä terveeksi tuntevista tarkkaa ruokavaliota noudattavista potilaista 50 %:lla esiintyi limakalvolla tulehdusta, vaikka suolinukka on parantunut (3). Limakalvomutoksen arvellaan johtuvan niin sanotusta piilogluteenista, jota on vaikeaa ellei mahdotonta välttää. Ohutsuolen limakalvon parantuminen onkin välttämätön edellytys pysyvään hyvinvointiin. Ajan myötä vakaviakin terveydellisiä ongelmia saattaa ilmaantua myös täysin oireettomalle ruokavaliota tarkasti noudattavalle keliakiaa sairastavalle (4, 5, 6). Keliakiatutkijoilta toivotaan uutta hoitoa ruokavalion tueksi tai tilalle.

Ohutsuolen limakalvobiopsian tulos on keliakiadiagnostiikan kulmakivi. Jos limakalvo ei parane ruokavalioidolla, hoitoa ei pidetä onnistuneena, ja tilanteeseen haetaan syytä. Useimmiten syynä on ravinnon gluteeni riippumatta siitä, onko potilaalla oireita. Uusille hoitomuodoille asetetaan samat vaatimukset: niiden pitää ehkäistä tai vähentää ravinnon gluteenin aiheuttamaa limakalvon suolinukan vauriota (**KUVA**) (7). Lääkkeen vaikuttavuus, jonka mittarina on limakalvovaurion aste, on hyvä selvittää alkuvaiheen tutkimuksissa. Epäspesifisiä oiremittareita ja biomarkkereita voidaan käyttää myöhemmissä laajoissa tutkimuksissa, kun hoidon tiedetään tehoavan. Klassinen histopatologinen Marsh-luokitus soveltuu keliakian primaaridiagnostiikkaan mutta ei lääketutkimusten vaatimien pienten muutosten erotteluun (8, 9). Gluteenin aiheuttamaa limakalvovauriota mittaammekin morfometrisesti ja olemme validoineet menetelmämme lääketieteellisuutta ja viranomaisia varten (9).

Uusista hoitovaihtoehdoista lähimpänä markkinoille pääsyä on gluteenia pilkkova entsyymivalmiste ALV003 (10). Ihmisen ruoansulatus ei pilko vehnän gliadiinia aminohapoiksi. Tutkijat kehittivät kahden gluteenia pilkkovan entsyymilääkeyhdistelmän ohranjyvän idätysproteasista ja erään bakteerin proteasista. Entsyymien toivotaan hajottavan gluteenin jo mahalaukussa ennen kuin ongelmia syntyy. Itsekin osoitimme vehnän idätysentsyymeillä olevan toivottava vaikutus (11). ALV003:n vaiheen 2a kliinisessä lääketutkimuksessa osoitimme lääkkeen vähentävän merkittävästi gluteenin aiheuttamaa ohutsuolen limakalvovauriota (10). Tämä lääke on tarkoitettu nimenomaan gluteenittoman dieetin tueksi huolehtimaan ravinnon piilogluteenista (korkeintaan 2000 mg), ei täydestä vuorokautisesta gluteenimäärästä, joka on noin 15–25 g/vrk. Laajemmat kliiniset lääketutki-



**KUVA.** Uusia mahdollisuuksia keliakian hoitoon on näköpiirissä (ClinicalTrials.gov). Sairauksien estämiseksi ja terveyden ylläpitämiseksi uuden lääkkeen, laitteen tai rokotteen pitää ehkäistä tai vähentää gluteenin aiheuttamaa limakalvon suolinukan vauriota. Vaikka emme tuntisi kaikkia käytetyn hoidon vaikutusmekanismeja, uuden hoidon vaikuttavuutta voidaan mitata ohutsuolen limakalvon vaurion astetta seuraamalla.

mukset ovat meneillään. Laratsotidiasetaatin, epiteelisolujen tiiviiden liitosten säätelijän, ajatellaan estävän gluteenin limakalvoläpäisevyyttä. Lääke on vaiheen 2 tutkimuksissa ja tarkoitettu gluteenittoman ruokavalion tueksi. Tutkimuksissa ei selvitetä, estääkö lääke ravinnon gluteenin aiheuttamaa ohutsuolen limakalvovauriota. Myös nieltävä gluteenia sitova suolistosta imeytymätön polymeeri, BL-7010, joka vie gluteenin sellaisenaan ulosteiden mukana elimistöstä pois, on Suomessa tutkittavana. Tutkimme polymeerin turvallisuutta. Vaikuttavuustutkimuksiin ei ole vielä edetty. Tämäkin hoitomuoto on tarkoitettu ruokavalion tueksi. BL-7010 on niin sanottu nieltävä lääkintälaitte (medical device) eikä kuulu lääkeviranomaisten vaan Valviran hallinnon alaan (**KUVA**). Siedätyshoidoksi suunnitellun Nexvax2:n ajatellaan virittävän oraalitoleranssin sellaiselle tasolle, että keliakiaa sairastava voisi syödä normaalisti gluteenia. Tämä rokote on vaiheen 1 selvityksissä. Edellä mainittujen lisäksi on useita keksintövaiheessa olevia lääkeaihoita (12).

Jatkuva kehitystyö johtanee tulevaisuudessa uuteen ruokavaliota korvaavaan tai tukevaan hoitoon. Tällöin ei olisi pelkoa ravinnon piilogluteenista ja sosiaalinen kanssakäyminen helpottuisi, samoin matkustaminen. Tarkka lukija ehkä huomaakin, että keliakiaa sairastava haluaa siis syödä gluteenia, kun muut taas haluavat välttää sitä (13). ■

#### KIRJALLISUUTTA

1. Lohi O, Mäki M. Vehnää keliakikolle? *Duodecim* 2004;120:645–6.
2. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:315–30.
3. Ilus T, Lähdeaho ML, Salmi T, ym. Persistent duodenal intraepithelial lymphocytosis despite a long-term strict gluten-free diet in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1563–9.
4. Kaukinen K, Peräaho M, Lindfors K, ym. Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1237–45.
5. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, ym. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137: 88–93.
6. Lebowitz B, Granath F, Ekborn A, ym. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013;159:169–75.
7. Mäki M. Celiac disease treatment: gluten-free diet and beyond. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:1515–7.
8. Mäki M. Keliakian uudet tutkimusmenetelmät. *Moodi* 2011;6:189–93.
9. Taavela J, Koskinen O, Huhtala H, ym. Validation of morphometric analyses of small-intestinal biopsy readouts in celiac disease. *PLoS One* 2013;8:e76163.
10. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, ym. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 2014;146:1649–58.
11. Stenman SM, Venäläinen JI, Lindfors K, ym. Enzymatic detoxification of gluten by germinating wheat proteases: implications for new treatment of celiac disease. *Ann Med* 2009;41:390–400.
12. Kaukinen K, Lindfors K, Mäki M. Advances in the treatment of coeliac disease: an immunopathogenic perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:36–44.
13. Kaukinen K, Mäki M, Collin P. Gluteeniherkkyys ilman keliakiaa – faktaa vai fiktiota? *Duodecim* 2013;129:1742–3.



**MARKKU MÄKI, professori, ylilääkäri**  
Tampereen yliopisto ja Tays

#### SIDONNAISUDET

Apuraha (EU, Suomen Akatemia, TEKES, PSHP VTR), asiantuntijapalkkio (Kustannus Oy Duodecim, Finn Medi Oy, Keliakialiitto ry, Glaxo Vaccines), johtokunnan tms. jäsenyys (Alvine Pharmaceuticals Inc, USA, BioLineRX Ltd, Israel, ImmusanT Inc, USA, Keliakialiitto ry, Maki HealthTech Oy, Triviron Ltd, Intia), patentti (FinnMedi Oy, Tampere)