

Muutoksia tarvitaan diagnostiikka-, hoito- ja seurantastrategiassa

Tulehdukselliset suolistosairaudet – uusi kansantautimme

Tulehdukselliset suolistosairaudet, haavainen koliitti eli paksusuolitulehdus ja Crohnin tauti ovat muiden länsimaiden tapaan lisääntyneet maassamme merkittävästi 25 viime vuodenaikana, ja Suomessa on miltei 40 000 tulehduksellisesta suolistosairaudesta kärsivää henkilöä. Voimakkaimmin on lisääntynyt haavaisen koliitin esiintyvyys. Myös lapsilla tulehduksellisten suolistosairauksien ilmaantuminen on lisääntynyt lähes kolminkertaiseksi vuosina 1987–2003 (1).

Tulehduksellisten suolistosairauksien (inflammatory bowel disease, IBD) syntymekanismi on edelleen tuntematon. Taudeille altistavia geenimuutoksia (single nucleotide polymorphisms, SNP) on onnistuttu tunnistamaan, kun on käytetty hyväksi koko genomien käsittäviä tutkimuksia (GWAS). Immunchip-tiedostopaneeli sisältää yli 200 000 tulehduksellisiin sairauksiin liittyvää SNP:tä, joiden pohjalta on löydetty jo yli 160 IBD:lle altistavaa lokusta (2). Niistä 110 on yhteisiä molemmille taudeille. Jopa 70 % todetuista riskilokuksista näyttää liittyvän myös muihin kompleksisiin immunogeneettisiin tauteihin. Useimmat todetuista muutoksista säätelevät suolen limakalvoesteen toimintaa, osallistuvat T-solujen toiminnan säätelyyn, kuten TH17-solujen aktivaatioon ja sytokiinien, erityisesti interleukiinien 12 ja 23 sekä niiden reseptorien säätelyyn. Todetut geneettiset muutokset selittävät kuitenkin ainoastaan pienen osan tulehduksellisten suolistosairauksien esiintyvyyden vaihtelusta: 13,6 % Crohnin taudin ja 7,5 % haavaisen paksusuolitulehduksen osalta (2). On selvää, että taudin nopea lisääntyminen ei selity yksin geneettisellä alttiudella.

Tautiriskiä lisäävien geneettisten tekijöiden ohella on ryhdytty selvittämään epigenetiikan merkitystä tulehduksellisten sairauksien synnyssä (3). Epigenetiikalla tarkoitetaan niitä mitoottisesti periytyviä muutoksia geenien

toiminnassa, jotka eivät selity DNA-sekvenssieroilla. Tavallisimmat epigeneettiset mekanismit liittyvät DNA:n metylaatioon, histoniinien muutoksiin ja RNA:n interferenssiin. Ympäristötekijät, ravinto ja suolistomikrobisto voivat muuttaa geeniemme toimintaa ja epigenomiamme sekä vaikuttaa suoraan sairastumisriskiin, mutta myös taudin kulkuun kuten dysplasiariskiin.

Mielenkiinto on alkanut kohdistua muutoksiin suoliston mikrobistossa sekä ympäristö- ja ravintotekijöissä (4). Tulehduksellisten suolistosairauksien voimakas lisääntyminen kaikissa länsimaissa sekä Aasiassa on liitetty länsimaiseen elämäntapaan ja ruokavalioon, runsaaseen hiilihydraattien ja rasvan käyttöön (5). Ruokavaliotekijöistä rasvan ja punaisen lihan käyttö lisäävät sekä Crohnin taudin että haavaisen koliitin riskiä (6). Runsaan linoli-hapon saannin on todettu lisäävän haavaisen paksusuolitulehduksen riskiä noin 2,5-kertaiseksi ja arvioitu selittävän jopa kolmasosan sairastumisriskistä (7). Tupakointi lisää merkittävästi riskiä sairastua Crohnin tautiin ja pahentaa taudin kulkua. Haavaisen koliitin riskiä tupakointi näyttää vähentävän. Antibioottien lisääntyneen käytön on sekä lapsilla että aikuisilla osoitettu suurentavan sairastumisriskiä. Crohnin taudilta suojaavaksi tekijäksi on osoittautunut hedelmien ja kuidun ja haavaiselta koliitilta suojaavaksi vastaavasti vihanesten runsas käyttö (6).

Sekä ruokavalio että ympäristöbakteerikontaktimme vaikuttavat merkittävästi suolistomikrobistoomme. Suolistoflooramme sisältää yli 100 kertaa enemmän geenejä kuin koko oma genomimme ja yli 1 800 bakteerisukua, joten on syytä kysyttävä, onko IBD:n genetiikkatutkimus suunnattu väärään genomistoon (8). Tutkimuksen mielenkiinto on enenevästi siirtynyt mikrobiomin selvittelyyn ja siinä todettaviin eroihin sairastuneiden ja terveiden

välillä. Suojaavien bakteerien, kuten *Faecalibacterium prausnitzii* ja lyhyketjuisia rasvahappoja tuottavien bakteerien määrän on todettu IBD-potilailla vähentyneen ja limaa hajottavien mikrobien osuuden lisääntyneen (9).

Haavaista koliittia ja Crohnin tautia sairastavien potilaiden määrän jatkuva lisääntyminen asettaa uusia tarpeita taudin varhaisen toteamisen, hoidon ja seurannan suhteen. Ulosteen kalprotektiiniin, makrofageista ja neutrofiileistä vapautuvan proteiinin, pitoisuuden mittaaminen on osoittautunut hyväksi seulontatetiksi suoliston tulehduksellisten sairauksien toteamiseksi ja taudin aktiivisuuden seuraamiseksi (10). Kalprotektiinista on tulossa semikvantiitatiivinen pikatesti kotikäyttöön. Yhdistämällä yksinkertainen oirekysely ulosteen kalprotektiinimääritykseen saadaan lähes endoskopiaa vastaavalla luotettavuudella määritetyksi taudin aktiivisuus, mikä luo edellytyksen taudin luotettavalle kotiseurannalle (11). Lisääntyvän potilasmäärän hoito edellyttää nyt perustettaviin osaamiskeskuksiin myös tulehduksellisten suolistosairauksien moniammatillisia hoitotiimejä, joissa ovat mukana aikuis- ja pediatri gastroenterologien lisäksi IBD:n hoitoon perehtynyt kirurgi, IBD-hoitajat, ravitsemusterapeutti ja sosiaalihoitaja. Avohoitoon yhä enemmän ohjattavien potilaiden seuranta tulisi keskittää. Perusterveydenhuoltoon tulisi perustaa diabeteskeskuksia vastaavia IBD-keskuksia, joissa toimisi IBD:n hoitoon perehty-

nyt terveystieteiden lääkäri ja IBD-hoitajia sekä konsultoiva gastroenterologian erikoislääkäri. Hyödyntämällä omakohtaista kotimonitoointia, mobiililaitteita ja matalan kynnyksen yhteydenottoa IBD-hoitajaan kyetään luotettavasti seuraamaan huomattavasti suurempaa potilasryhmää ja vähentämään tarpeettomia rutiinimaisia poliklinikkakäyntejä (12, 13). Tämä mahdollistaa potilaan viivytyksettömän hoitoon pääsyn taudin aktivoituessa sekä rajallisten resurssien nykyistä tehokkaamman suuntaamisen.

Omakohtaisen kotiseurannan ja IBD-hoitajan roolit tulevat merkittävästi korostumaan. Kansallinen verkkopohjainen IBD-rekisteri (www.ibdrekisteri.net) tukee hoidon ja seurannan järjestämistä ja mahdollistaa ajantasaisten tietojen saamisen hoidossa olevien potilaiden taudin tyypistä, laajuudesta, vaikeusasteesta ja lääkityksestä sekä seurantatarpeesta. Suunnitelmassa on luoda rekisteriin portaali, joka mahdollistaa potilaiden oireiden ja kalprotektiinikotitestien tulosten itseraportoinnin etäseurannan tueksi. ■



MARTTI FÄRKKILÄ, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto, kliininen laitos
HYKS, medisiininen tulosyksikkö,
gastroenterologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Asiantuntijapalkkio (MSD, Abbvie, Hospira, Janssen, Medivir), luentopalkkio (Janssen, Viofor Pharma, Astellas Pharma), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (MSD, Abbvie, Janssen, Tillots Pharma), muu palkkio (Abbvie)

KIRJALLISUUTTA

- Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, ym. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987–2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1778–83.
- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, ym. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491:119–24.
- Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, Satsangi J. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology* 2013;145:293–308.
- Albenberg LG, Lewis JD, Wu GD. Food and the gut microbiota in inflammatory bowel diseases: a critical connection. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:314–20.
- Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, ym. Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of

- Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62:630–49.
- Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106:563–73.
- IBD in EPIC Study Investigators, Tjonneland A, Overvad K, ym. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut* 2009;58:1606–11.
- Salonen A. Ihmisen mikrobiomit. *Duodecim* 2013;129:2341–8.
- Manichanh C, Borrue N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:599–608.

- von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, ym. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:803–13.
- af Björkstén CG, Nieminen U, Turunen U, Arkkilä P, Sipponen T, Färkkilä M. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:528–37.
- Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, ym. E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided 'Constant-care' approach. *Gut* 2010;59:1652–61.
- Elkjaer M. E-health: web-guided therapy and disease self-management in ulcerative colitis. Impact on disease outcome, quality of life and compliance. *Dan Med J* 2012;59:B4478.