

Põletikuliste soolehaiguste bioloogiline ravi

Põletikulised soolehaigused (ingl k *Inflammatory bowel diseases, IBD*) on teadmata etioloogiaga kroonilised ägenemistega kulgevad seedetraktihaigused, millega kaasnevad kõhulahtisus ja kõhuvalu.⁽¹⁾



Vadim Brjalin

gastroenteroloog

Lääne-Tallinna Keskhaigla

Põletikuliste soolehaiguste hulka kuuluvad haavandiline koliit (HK) ja Crohni tõbi (CT). Umbes 5–15 protsendil põletikulise soolehaigusega patsientidest esineb vahevormi (indeterminantne koliit), st patsiendil võivad esineda nii haavandilisele koliidile kui ka Crohni tõvele iseloomulikud tunnused.

Esimest korda kasutas terminit „haavandiline koliit“ Suurbritannia arst Samuel Wilks 1859. aastal.⁽²⁾

Crohni tõve kirjeldas esimesena 1932. aastal USA gastroenteroloog

Burrill Crohn – haigus on hiljem nimetatud tema järgi.⁽³⁾

Vaatamata teaduse arengule, jääb põletikuliste soolehaiguste etioloogia teadmata. Arvatakse, et geneetiliste ja keskkonnast tingitud tegurite koosmõju inimese immuunsüsteemile kutsuvad esile immuunsüsteemi ebaadekvaatse vastuse soole mikrobiotale, mis vallandab põletikulise protsessi seedetraktis.

Haavandiline koliit on krooniline ägenemistega kulgev difuusne põletikuline haigus, mis põhjustab põletikku jämesoole limas-

Perearsti vaade



Piret Rospu

perearst
Tabasalu Perearstikeskus

Põletikuline soolehaigus on katustermin, mis tavaarsti mõtetes jaguneb haavandiliseks koliidiks ja Crohni tõveks. Crohni tõbi võib haarata kogu seedetrakti alustades suust ja lõpetades pärakuga; haavandiline koliit haarab ainult jämesoolt. Mõlemad on kroonilised autoimmuunsed haigused, millele on iseloomulik ägenemiste ja leevenemistega kulg. Haigusega käivad sageli kaasas ka seedetraktivälised nähud ning teised autoimmuunhaigused.

Nagu kõigil autoimmuunhaigustel, nii on ka põletikulise soolehaiguse esinemissagedus suurenenud, seda nii täiskasvanutel kui ka lastel. Haigestutakse kõige sagedamini vanuses 20–40 aastat, aga haigus võib vallanduda juba lapseas või ka hoopis hilisemas elus.

Kõige sagedasemad sümptomid on kõhulahtisus ja kõhuvalu, veritsus soolest, palavik, kaalu langus ja väsimus. Haigusega võivad kaasneda erinevad avaldused, näiteks silmapõletikud, *erythema nodosum*'i lööve, põletikulised liigesehaigused, neerukivitõbi. Sagedasemad kaasuvad autoimmuunhaigused on anküloseeriv spondüliit, primaarne skleroseeriv kolangiit (endise nimega primaarne biliaarne tsirroos) ning psoriaas, kuid esineda võivad kõik autoimmuunsed protsessid. Haiged on enam ohustatud ka vähist, malabsorptsiooni tõttu toitainete puudusest, osteoporoosist ja aneemiast. Kaasned võivad depressioon, põletikud ja trombootilised sündmused.

Keskonnategurid, mida põletikulise soolehaiguse kujunemisega seostatakse, on sooleinfektsioonid (eeskätt *Salmonella* ja *Campylobacter*), suitsetamine, suukaudsed rasestumisvastased vahendid, antibiootikumid, sage mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite tarvitamine, linnastunud keskkond ning toitudest rafineeritud

suhkrud, rasvad ja lihatooted. Haigestumise eest kaitsevad kokkupuude kodu- ja taluloomadega, teiste inimestega ühes toas magamine, enam kui kahe öe-venna olemasolu, suurema kiudainete sisaldusega toitude tarvitamine, puuviljade söömine ja kehaline aktiivsus. Seosed soolestiku mikrobiotaga on keerulised ja kindlaid soovitusi probiootikumide kasutamiseks ei ole. Immuunsupresseeriva ravi tõttu võivad haiged olla nakkushaiguste suhtes vastuvõtlikumad, samas võib nakkushaiguste põdemine ägestada soolehaigust. Seetõttu on soovituslik põletikulise soolehaigusega patsiente vaksineerida samamoodi nagu teisi autoimmuunhaigustega patsiente.

Kõiki põletikulise soolehaigusega patsiente peab nõustama suitsetamisest loobumise osas, kuna see aitab vähendada haiguse tüsistuste kujunemist. Haavandilise koliidiga patsiendid on soolevähist rohkem ohustatud ja peaksid käima alates 8–10 aasta möödumisest haiguse esmasest diagnoosimisest regulaarselt kolonoskoopiaal kasvajate suhtes uuringutel.

Kuigi elustiilivalikute ja raviga on sageli võimalik haigust pikalt remissioonis hoida, on Crohni tõve ja haavandilise koliidi puhul tegemist tõsiste elukestvate haigustega.

kestal.⁽⁴⁾ Crohni tõvest räägime sel juhul, kui põletikuline protsess haarab sooleseina kogu paksuses (transmuraalselt) ning haiguslikud muutused võivad esineda segmentaarselt, st põletikulised sooleosad võivad vahelduda normipärase limaskestaga, seedetrakti erinevates osades alates suuõõnest kuni pärakuni, tihti on haaratud peensool koos jämesoolega või harvemini ainult jämesool. Crohni tõve

haiguse kulg võib progresseeruda stenoseeruvaks ja fistuliseeruvaks vormiks, ka võib lisanduda abstsedeerumine.^(5, 6)

Põletikuliste soolehaiguste diagnostika baseerub tüüpilistel sümptomitel, haiguse anamneesil, haige läbivaatusel, laboriuuringutel ja endoskoopia uuringutel. Nende abil saab hinnata haiguse raskust ja ulatust ning prognoosida ravi efektiivsust.

Selleks et vältida haiguse kulu progresseerumist, tuleb võimalusel alustada kiiresti ravi. Ravi eesmärkideks on kliinilise (veritsuse ja kõhulahtisuse kadumine), endoskoopilise (normaalne või normilähedane limaskest) ja histoloogilise (aktiivse põletiku puudumine) remissiooni saavutamine ning elukvaliteedi paranemine. Raviks kasutatakse 5-amiinosalitsüülhappe (5-ASA) preparaate, glükokorti-

	Bioloogilised ravimid	Toime-mehhanism	Manustamise viis	Näidustused	Efektiivsus/ kliiniline remissioon	Kõrvaltoimed
1	Infliximaab	TNF- α inhibeermine	i/v 5mg/kg kohta 0., 2., 6. nädalal; pärast kliinilise efekti saavutamist iga 8 nädala järel	Mõõduka ja raske aktiivsusega haavandilise koliidi ja Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel, kellel puudub ravivastus, vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravikuurile kortikosteroidi ja/või immunosupressandiga Crohni tõve fistulitega aktiivne vorm		
2	Adalimumaab	TNF- α inhibeermine	s/c Mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõbi: 0. nädalal – 80 mg; 2. nädalal – 40 mg. Juhul, kui on tarvis kiiremat ravivastust, siis: 0. nädalal – 160 mg 2. nädalal – 80 mg. Alates 4. nädalast – 40 mg igal teisel nädalal. Mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandiline koliit: 0. nädalal – 160 mg 2. nädalal – 80 mg Alates 4. nädalast – 40 mg igal teisel nädalal	"Mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandilise koliidi ja Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel, kellel puudub ravivastus, vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravikuurile kortikosteroidi ja/või immunosupressandiga Crohni tõve fistulitega aktiivne vorm	1 aasta pärast ravi alustamist 30–42% patsientidest haavandilise koliidi ja Crohni tõvega püsib remissioon ^(7, 9, 10, 11)	- Tõsised ja oportunistlikud infektsioonid (tuberkuloos, listerioos, legionelloos, pneumotsüstiit, tsütomegaloviirus ja seened) - B-hepatiidi reaktatsioon - allergilised reaktsioonid - pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused - autoantikehade teke, mis vähendab ravimi efektiivsust ^(7, 8)
3	Golimumaab	TNF- α inhibeermine	s/c 0. nädalal – 200 mg 2. nädalal – 100 mg	Mõõduka kuni raske aktiivsusega haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidel, kellel puudub ravivastus, vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravikuurile kortikosteroidi ja/või immunosupressandiga	1 aasta pärast ravi alustamist püsib 47–49% patsientidest kliiniline remissioon ⁽¹²⁾	
4	Vedolizumaab	Seondub spetsiifiliselt $\alpha 4\beta 7$ integriiniga, mis ekspresseerub soolestiku T-helper (Th) lümfotsüütidel. Blokeerib Th liikumist seedetrakti kudedesse	i/v 0., 2. ja 6. nädalal ja seejärel iga 8 nädala järel s/c pärast vähemalt 2 i/v infusiooni 108 mg manustatuna ühe subkutaanse süstena iga 2 nädala järel	Mõõduka ja raske kuluga haavandilise koliidi ja Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel, kes ei allu tavapärasele ravile ja vastus ravile TNF α antagonistiga on olnud ebapiisav või kadunud	Crohni tõbi: 1 aasta pärast ravi alustamist saavutab 39% patsientidest kliinilise remissiooni ⁽¹³⁾ . Haavandilise koliidi puhul 1 aasta pärast ravi alustamist püsib remissioon 41,8–44,8% patsientidest ⁽¹⁴⁾	- Allergilised reaktsioonid - Infektsioonid - Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML), mida põhjustab John Cunninghami (JC) viirus - Pahaloomuliste kasvaja tekkemise riskist ei ole hästi teada, toimub hindamine

	Bioloogilised ravimid	Toime-mehhanism	Manustamise viis	Näidustused	Efektiivsus/ kliiniline remissioon	Kõrvaltoimed
5	Ustekinumaab	IL-12/23 inhibeermine	i/v ühekordne infusioon (annus oleneb kehakaalust (260 mg kuni 520 mg) edaspidi s/c 90 mg iga 12 nädala järel	Mõõduka ja raske kuluga haavandilise koliidi ja Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel, kes ei allu tavapärasele ravile ja vastus ravile TNF α antagonistiga on olnud ebapiisav või kadunud	Crohni tõbi: 1 aasta pärast kuni 53,1% patsientidest püsib remissioon ⁽¹⁵⁾ Haavandiline koliit: 44. ravinädalal kuni 43,8% patsientidest püsib remissioon ⁽¹⁶⁾	- Infektsioonid, sh tuberkuloos - pahaloomulised kasvaja - Pneumoonia
6	Tofatsitiniib	JAK – kinaasi inhibeermine	Suukaudselt Alustada 10 mg \times 2 korda päevas 8 nädala jooksul. Säilitusannus 5 mg \times 2 korda päevas	Mõõduka kuni raske kuluga haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu	Haavandiline koliit: 52. ravinädalal 40,6% patsientidest saavutab kliinilise remissiooni ⁽¹⁷⁾	- Infektsioonid, sh tuberkuloos - Aneemia - Tsütopeenia - Hüperkolesteroleemia - Trombemboolia - Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused - Maksatsütolüüs

kosteroide, immunosupressante ja bioloogilisi ravimeid.^(7, 8)

Esimeseks ravivalikuks on rektaalsed ja/või suukaudsed 5-ASA preparaadid. Järgmisena, kui monoraviga ei õnnestu saavutada remissiooni ning haiguse kulgu on raskem ja ulatuslikum (vasakpoolne koliit, pankoliit), võib ravi kombineerida glükokortikosteroididega, pärast remissiooni saavutamist jätkatakse säilitusravi 5-ASA preparaatidega. Juhul kui haiguse kulgu on raske ja eelnev ravi efektiline, tekib nn steroidrefraktaarne koliit, võib raviks kasutada immunosupressante (azatiopriin/metotreksaat) ja/või bioloogilisi ravimeid. Bioloogilised ravimid on bioloogilise päritoluga elusorganismist biotehnoloogilisel teel saadud ravimolekulid. Mõjutades IBD patogeneetilisi mehhanisme, pidurdavad nad põletikulise protsessi arengut inimorganismis. Bioloogiliste ravimite hulka kuuluvad tuumori nekroosi faktor alfa inhibiitorid (infiksimab, adalimumab, golimumab), $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonist (vedolizumab), anti-IL-12/IL-23 (ustekinumaab) ja JAK inhibiitor (tofatsitiniib).



Apteekri vaade



Izabelle Adamson

Apotheka Viru keskuse apteegi
proviisor

Põletikuliste soolehaiguste esinemine on aina levinum mure, eriti arenenud riikides, sh Eestis. Patsiendid vajavad haiguse osas põhjalikku nõustamist ja tuge, sest diagnoos võib olla ootamatu,

haigus krooniline ja kurnav ning ravi keerukas. Ravi valib arst, kuid apteekri roll on nõustada patsienti korrekse ravimite kasutamise alal ning suunata teda tervislikuma ja haiguse kulgu leevendava elustiili poole (toitumist puudutavad küsimused, suitsetamise ja alkoholi tarbimise piiramine). Tähtis on selgitada ravimite toimemehhanismi, vajalikkust, kõrval- ja koostoimeid teiste preparaatidega.

Bioloogilised ravimid põhjustavad immuunsupressiooni, mistõttu on oluline patsiendil enne ravi alustamist välistada tuberkuloos, B- või C-hepatiit ning HIV-nakkus. Bioloogiliste ravimite üks levinumaid kõrvaltoimeid on ülemiste hingamisteede nakkuste sagenemine. Seetõttu on soovituslik vaksineerimine gripi ning COVID-19 vastu. Lisaks tuleks patsienti nõustada nakkushaiguste ennetamise osas, eriti sügistalvisel perioodil.

Süstitavate bioloogiliste ravimite kasutamisel võib esineda ka süstekoha ärritust, punetust ning allergilisi reaktsioone.

Süstekohad peaksid roteerima, turse ja punetuse alandamiseks võib kasutada külmakompresses ning valu leevendamiseks parasetamooli. Patsient ei tohiks kõrvaltoimete ilmnemisel ravi järsult katkestada, vaid peaks ühendust võtma oma raviarstiga.

Oluline on kontrollida, kas patsient kasutab ravimit eesmärgipäraselt ning hoiustab ravimeid ettenähtud tingimustel. Süstitavad bioloogilised ravimid nõuavad kindlat keskkonda, seetõttu tuleb neid hoida külmkapis temperatuuril 2–8 kraadi. Ravimite transport on samuti oluline. Patsient ei tohiks jätta ravimeid miinuskraadidega autosse või kanda neid soojal suvepäeval pool päeva käekotis.

Paljudel bioloogilistel ravimitel on saadaval ka biosimilarid, kuid apteeker ei tohiks ilma arsti ning patsiendiga konsulteerimata ravimite vahel muudatusi teha. Biosimilar ei tähenda geneerilist ravimit ning seetõttu võib ka selle toime teatud määral originaalravimi omast erineda.

Raviskeemi, sh millise bioloogilise ravimiga ja millal alustada, ning aega, millal minna üle teisele bioloogilisele preparaadile, määrab ja otsustab raviarst.

Tabelis (lk 46) on esitatud bioloogiliste ravimite grupid, toimemehhanism, näidustused ning nende efektiivsus ja võimalikud kõrvaltoimed. 🌿

Kirjandus:

1. Actis, G. C., Pellicano, R., Fagoonee, S., Ribaldone, D. G. History of Inflammatory Bowel Diseases. *J. Clin. Med.* 2019; 8: 1970.
2. Wilks, S. Morbid appearances in the intestine of Miss Banks. *London Med. Gazett.* 1959; 2: 264.
3. Crohn, B. B., Ginzburg, L., Oppenheimer, G. D. Regional ileitis; a pathological and clinical entity. *JAMA*, 1932; 99: 1323–1329.
4. Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 5A–36A.
5. Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., Peyrin-Biroulet, L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741–1755.
6. Cosnes, J., Cattan, S., Blain, A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244–250
7. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *ECCO Guideline/Consensus Paper*, 2017.
8. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment *ECCO Guideline/Consensus Paper*, 2020.
9. Rutgeerts, P. et al. Optimizing Anti-TNF Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402–413.
10. Colombel, J. F. et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
11. Sandborn, W. J., van Assche, G., Reinisch, W. et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012; 142: 257–265.
12. Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Marano, C. et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96–109.
13. Sandborn, W. J., Feagan, BG, Rutgeerts P, et al.; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–721.
14. Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Sands, B. E. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369: 699–710.
15. Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Gasink, C. et al. UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946–1960.
16. Sands, B. E., Sandborn, W. J., Panaccione, R. et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1201–1214.
17. Sandborn, W. J., Chunyu, Su., Sands, B. E. et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1723–1736.