

Medicinsk behandling av inflammatorisk tarmsjukdom – mot en individanpassad och proaktiv behandlingsstrategi

CLAS-GÖRAN AF BJÖRKESTEN

Förbättrad och mångsidigare läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom höjer nivån på behandlingsmålen och gör det möjligt att bättre skräddarsy behandlingen. Effekten av läkemedel som används för lindrig och svår inflammatorisk tarmsjukdom är dock fortfarande ofta otillräcklig, och behovet av nya läkemedel och effektivare behandlingsstrategier är stort.

Inledning

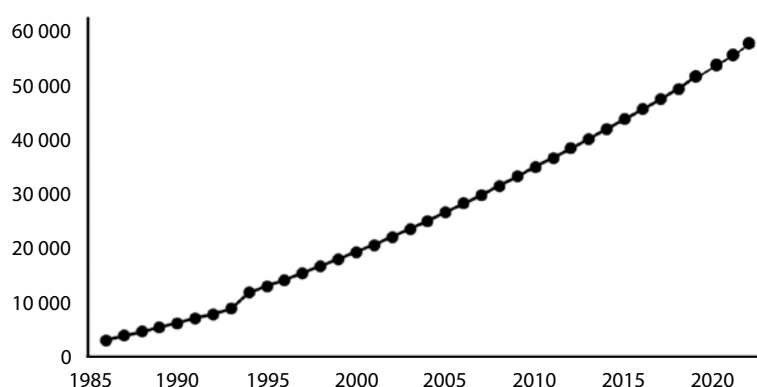
Med inflammatorisk tarmsjukdom avses vanligtvis ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Enligt Folkpensionsanstaltens (FPA) statistik över läkemedelsersättningar finns det i Finland över 57 000 personer som har beviljats specialersättning för läkemedel mot antingen ulcerös kolit eller Crohns sjukdom (1) (figur 1). Förekomsten av inflammatorisk tarmsjukdom i vårt land är alltså över en procent, vilket är bland de högsta i världen. Ulcerös kolit dominerar med nästan tre gånger så hög incidens som Crohns sjukdom. Trots att insjuknandet i inflammatorisk tarmsjukdom kan ske i alla åldrar och allt fler diagnostiseras i en

SKRIBENTEN

Clas-Göran af Björkesten

MD, specialist i internmedicin och gastroenterologi
Klinisk lärare, Helsingfors universitet och HUS
Gastrocentrum

högre ålder, är incidensen störst i 20–40 års ålder. Den ökande förekomsten i kombination med en åldrande befolkning innebär hur som helst en ständigt ökande äldre befolkning med inflammatorisk tarmsjukdom, vilket stadigt kräver mer hälso- och sjukvårdsresurser (2).



Figur 1. Antalet patienter med beviljad rätt till specialersättning för läkemedel mot antingen ulcerös kolit eller Crohns sjukdom åren 1986–2022. År 1986 hade 3 199 personer läkemedelsrätt vid årets slut. Med en befolkning på 4,92 miljoner invånare ger det en prevalens på 65/100 000, vilket betyder 0,065 %. År 2022 hade 57 904 personer läkemedelsrätt vid årets slut. Med en befolkning på 5,56 miljoner invånare ger det en prevalens på 1 041/100 000, vilket betyder 1,0 %.

Patogenes och klinisk bild

I frisk tarmslimhinna förekommer samtidig tolerans mot tarmmikrober och livsmedelsantigener och omedelbar reaktionsförmåga mot patogener genom en inflammatorisk reaktion. Uppkomsten av inflammatorisk tarmsjukdom tros bero på att den fina gränsen mellan denna tolerans och inflammationsberedskapen har störts. Den exakta orsaken till denna rubbning i slemhinnans immunologiska balans är fortfarande oklar, men anses vara en summa av flera olika faktorer, såsom genetiska anlag, kost, förbättrad hygien och tarmmikrobiomets sammansättning. Rökning ökar risken för Crohns sjukdom men ser ut att genom än så länge okända mekanismer minska risken för både debut och skov av ulcerös kolit (3).

Ulcerös kolit kännetecknas av lös, ofta blodblandad avföring eller diarré och buksmärter som ofta förekommer i bukens nedre vänstra kvadrant. Ju svårare den distala tjocktarmen är inflammerad desto akutare och frekventare är tarmträngningarna. Också feber och viktninskning kan förekomma, men de är ofta kopplade till en svårare inflammation. Ulcerös kolit drabbar vanligen åtminstone ändtarmen, och den inflammation som breder ut sig därifrån i proximal riktning är i allmänhet enhetlig. De inflammatoriska förändringarna i tarmväggen begränsar sig huvudsakligen till slemhinnan och når oftast inte till de djupare belägna muskelskikten. Ulcerös kolit delas utgående från sin utbredningsgrad in i proktit, vänstersidig kolit och extensiv kolit. Risken för långtidskomplikationer korrelerar med graden av utbredning (4).

Också vid Crohns sjukdom är diarré det vanligaste symtomet, men magsmärter och systemsymtom som feber och viktninskning förekommer oftare än vid ulcerös kolit. Trots att sjukdomen kan lokaliseras längs hela mag-tarmkanalen är den vanligaste sjukdomslokaliseringen terminala ileum och kolon. Histologiskt kan man i Crohns sjukdom ofta påvisa inflammationsförändringar i alla delar av tarmväggen. Till skillnad från ulcerös kolit är det inflammerade området inte nödvändigtvis enhetligt, utan friska och inflammerade tarmsegment kan alternera. Som en följd av sin mera djupgående inflammation i tarmväggen har Crohns sjukdom en tendens att med tiden leda till komplikationer, såsom fistelbildning, abscesser och tarmstrikturer. Förutom inflammationens svårighetsgrad inverkar sjukdomens lokalisering i mag-

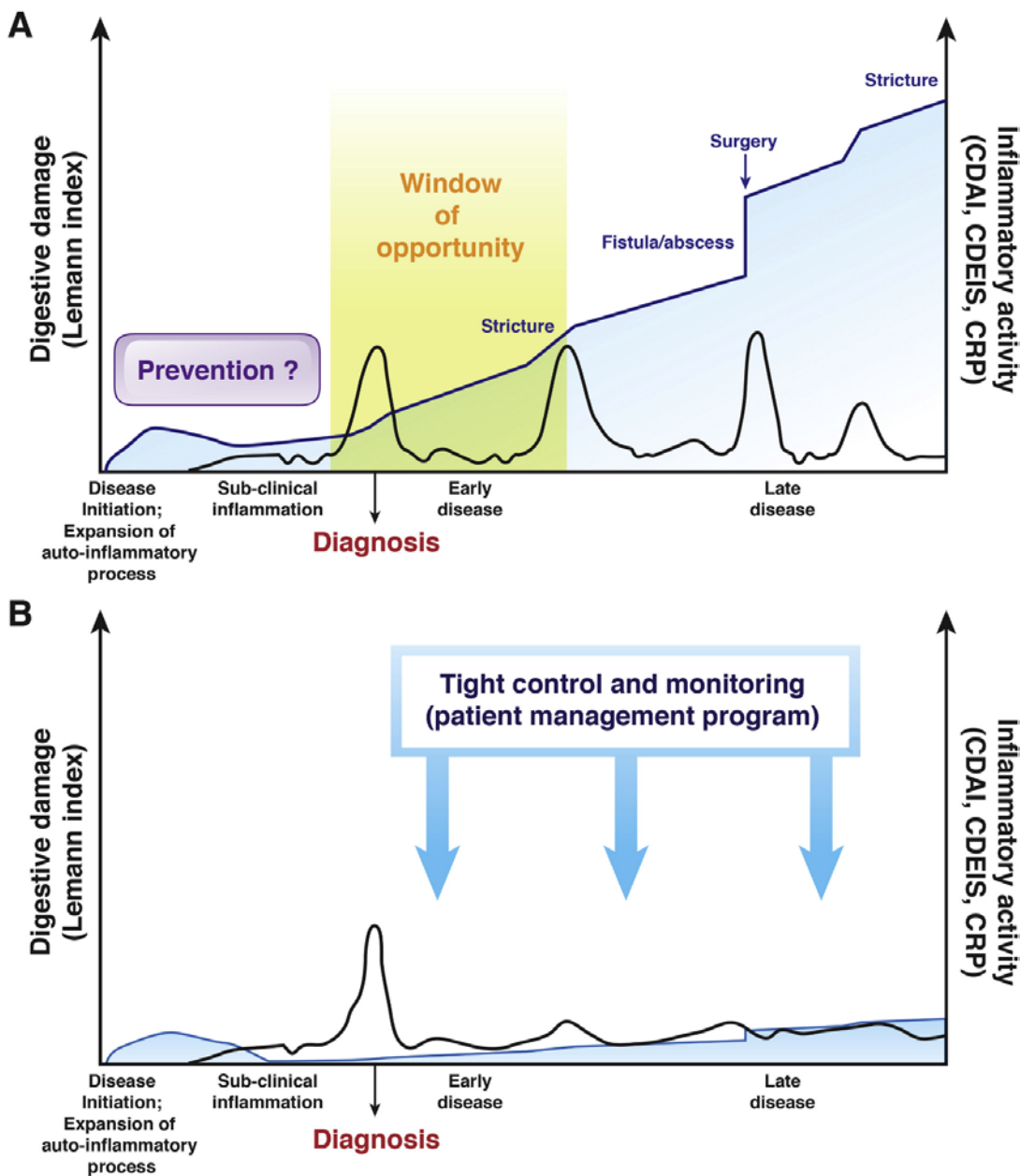
tarmkanalen (ileum, kolon, både ileum och kolon, övre mag-tarmkanalen) och beteende (icke-strikturerande och icke-penetrerande, strikturerande och penetrerande) på den kliniska sjukdomsbilden (5).

Behandlingsmål

Läkemedelsbehandlingen mot inflammatorisk tarmsjukdom har utvecklats kraftigt under de senaste 25 åren. Sett ur behandlingsstrategisk synvinkel har ibruktagandet av biologiska läkemedel som blockerar tumörnekrosfaktorn (TNF) haft en enorm inverkan både på den nuvarande uppfattningen om inflammatorisk tarmsjukdom och på behandlingsstrategierna. Dessa läkemedel, som visat sig minska steroidbehovet och sjukvårdsbehovet samt höja livskvaliteten, har i praktiken gjort det möjligt att avsevärt höja ribban för behandlingsmålen. Behandlingsstrategierna har som en följd av detta gått från enkel symtomlindring vid kliniskt aktiv sjukdom till fullständig sjukdomshantering med syfte att förhindra sjukdomsprogression vid subklinisk och asymtomatisk inflammationsaktivitet, och på så vis förebygga bestående tarmskador och en försämring av patientens funktionsförmåga (6, 7) (figur 2).

Grundläggande i behandlingen bör vara tillräckliga kunskaper om de kliniskt relevanta behandlingsmålen och snabb insättning och justering av ändamålsenliga läkemedel enligt dessa väl definierade mål. Utöver det kort-siktiga behandlingsmålet, symtomlindring, bör behandlingen sträva efter att nå de viktigaste långsiktiga behandlingsmålen, nämligen symtomfrihet, endoskopisk läkning, återställd livskvalitet och undvikande av funktionsnedsättning (8).

Ileokoloskopi är i mångt och mycket en referensmetod för uppskattning av sjukdomsaktivitet, men på grund av sin invasiva och resurskrävande natur lämpar den sig dåligt för frekventa kontroller. Därmed bör sjukdomsaktiviteten kunna uppskattas med andra lättare tillgängliga och mindre arbetsamma metoder. För detta har biomarkörerna C-reaktivt protein (CRP) i plasma eller serum och kalprotektin i avföringen visat sig ändamålsenliga, trots att båda har sina svagheter. CRP har visserligen visat sig korrelera väl med sjukdomsaktiviteten. Men då CRP som akutfasprotein är en väldigt ospecifik inflammationsmarkör och laboratedetekteringsgränsen ofta sätts på en nivå betydligt



Figur 2. Effekten av tidig detektering och behandling av inflammatorisk tarmsjukdom. (A) Progression av kumulativ mag-tarmkanalskada och inflammatorisk aktivitet (mätt med symtom, endoskopi och biomarkörer) hos patienter med Crohns sjukdom (kan tillämpas även vid ulcerös kolit). (B) Tidigt insatt effektiv behandling kan bromsa sjukdomsutvecklingen och förhindra uppkomsten av irreversibla skador. Källa: Colombel et al. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017 (6).

högre än normalnivån för CRP, finns risk för både falskt negativa och falskt positiva resultat. Kalprotektin är ett protein som specifikt förekommer i neutrofiler och dess halt i avföringen korrelerar också starkt med inflammationsaktiviteten, förutsatt att inflammationen är neutrofilbaserad. Då neutrofiler även kan förekomma vid andra inflammationstillstånd

än inflammatorisk tarmsjukdom, betyder förhöjd kalprotektinhalt i avföringen dock inte automatiskt aktiv inflammatorisk tarmsjukdom. Förhöjd kalprotektinhalt i avföringen säger heller inget om sjukdomsbördan, sjukdomens utbredning eller lokalisation eller om möjliga komplikationer. Ur patientsynvinkel upplevs kalprotektinbestämning trots sin icke-

invasiva natur ibland som arbetskrävande och därför kan en intensiv uppföljning med hjälp av återkommande avföringsanalys bli lidande av försämrad patientföljsamhet. I takt med att tekniken utvecklats har tarmultraljud under de senaste åren fått allt större spridning i behandlingen av inflammatorisk tarmsjukdom, inom primärdiagnostiken men inte minst också vid uppföljningen av sjukdomsaktiviteten och uppskattningen av behandlingssvaret (9).

De senaste åren har det även kommit data som tyder på att fullständig histologisk läkning vid ulcerös kolit och radiologiskt påvisad transmural läkning vid Crohns sjukdom medför långtidsnytta. Däremot krävs det ytterligare forskning angående betydelsen av fullständig djup läkning, bestående dels av klinisk och fullständig endoskopisk läkning, dels av denna histologiska och transmurala läkning, och angående huruvida den kategoriskt är värd alla terapirelaterade risker och kostnader (8).

Trots läkemedelsutvecklingen finns det fortfarande ingen enskild behandling vars långtidseffekt klart höjer sig över mängden. Det ökade antalet behandlingsoptioner gör det ändå möjligt att för allt fler patienter till slut hitta ett läkemedel med en önskad effekt. Fortfarande finns det dock en betydande del patienter som inte uppnår de uppsatta behandlingsmålen, en del av dem kan framgångsrikt behandlas operativt, medan en del patienter av olika orsaker antingen inte lämpar sig för operativ behandling eller inte får tillräcklig nytta av den operativa behandlingen.

Läkemedel

Mesalazin eller 5-aminosalicylsyra, som funnits på marknaden i årtionden, spelar fortfarande en viktig roll vid behandling av ulcerös kolit, och ungefär hälften av patienterna svarar bra på behandlingen. Läkemedlet utövar sin effekt lokalt i tarmarna, och därför är de systemiska biverkningarna få. Doseringen baserar sig på kolitens utbredning. En kolit begränsad till ändtarmen, det vill säga proktit, behandlas med rektalt mesalazin medan en mera utbredd kolit även behandlas med peroralt (men först i kolon frisatt) mesalazin. När det gäller Crohns sjukdom har effekten av mesalazin visat sig vara låg och de europeiska riktlinjerna för behandling av denna sjukdom rekommenderar inte alls mesalazin (10, 11).

Kortikosteroider ska endast användas vid behandling av inflammatorisk tarmsjukdom

för induktion av remission. Kortikosteroidernas goda effekt mot en tarminflammation övervägs snabbt av deras skadliga inverkan på bland annat benvävnaden, socker- och fettomsättningen samt immunförsvaret. Redan ett tillfälligt behov av kortikosteroider under underhållsbehandling förutsätter en aktiv bedömning av en intensifiering av underhållsbehandlingen. Budesonid är en kortikosteroid med över 90 procents första-passage-metabolism och har en betydligt högre säkerhets- och tolerabilitetsprofil än det konventionellt använda prednisolonet. Då budesonid har lägre effekt än prednisolon lämpar det sig bäst vid lindrigare sjukdomsaktivitet (10, 11).

Tiopurinerna azatioprin och 6-merkaptopurin har traditionellt ingått i det utbud av andrahandsläkemedel för ulcerös kolit som visat sig vara beroende av kortikosteroider trots adekvat mesalazinbehandling. Vid Crohns sjukdom är tiopurinerna ofta primära läkemedel (10, 11). Det finns dock många problem med användningen av tiopuriner, eftersom nästan en tredjedel av patienterna inte tolererar dem och nästan lika många inte svarar på behandlingen. Utöver dessa faktorer uppmärksammar de nuvarande behandlingsrekommendationerna också långtidsriskerna kopplade till tiopuriner. Till exempel avråds personer över 65 år från att använda tiopuriner på grund av den ökade malignitetsrisken, och alternativ till tiopuriner måste också allvarligt övervägas särskilt hos EBV-seronegativa unga patienter på grund av den förhöjda risken för lymfoproliferativa sjukdomar (12). I och med att effektivare och bättre tolererade produkter har kommit ut på marknaden har användningen av tiopuriner minskat under de senaste åren.

För närvarande finns det åtta biologiska läkemedel för behandling av medelsvår till svår inflammatorisk tarmsjukdom. Biologiska läkemedel är stora molekyler på över 100 000 kDa som inte kan tas upp i mag-tarmkanalen och kräver därför parenteral dosering. Av dessa har TNF-hämmarna infliximab och adalimumab använts överlägset längst. En svårighet med långtidsbehandling med infliximab och adalimumab har varit minskad effekt över tid, vanligtvis till följd av antikropps bildning på grund av immunogenicitet. Den tredje TNF-hämmaren golimumab är endast indicerad vid ulcerös kolit. Behandling med TNF-hämmare är inte allomfattande trots deras centrala roll. Upp till 40 procent av patienterna svarar inte primärt på TNF-hämmare, och upp till 46

procent av patienterna upplever en sekundär responsförlust inom ett år (13). Den vanligaste biverkningen vid infliximab- och adalimumabmedicinering är en något ökad infektionsbenägenhet. Alfa-4-beta-7-integrinhämmaren vedolizumab har på grund av sin tarmselektivitet visat sig orsaka färre systembiverkningar, och hos patienter som svarat primärt är det sekundära tappet av behandlingssvar mindre uttalat än hos infliximab eller adalimumab. Ustekinumab, en hämmare av interleukin 12/23, har också visat sig vara vältolererad och leda till långvarigt behandlingssvar vid underhållsbehandling (6, 10, 11). Selektiv hämning av interleukin 23 (guselkumab, risankizumab och mirikizumab) syftar till att ytterligare fokusera effekten (14). Med biosimilarer av infliximab och adalimumab har läkemedelskostnaderna minskat, vilket har gjort det möjligt att påbörja effektiv behandling även i lindrigare fall av sjukdom. Genom införandet av subkutan infliximab- och vedolizumabadministrering i början av 2020-talet har man lyckats minska belastningen på infusionsenheterna på sjukhusen.

Januskinaserna (JAK) är en familj av tyrosinkinaser med en central roll i den cytokinförmedlade cellsignalerings vid inflammation. JAK-hämmarna tofacitinib, filgotinib och upadacitinib påverkar flera cytokinvägar samtidigt med minskad immunrespons som resultat. Effekten av JAK-hämmare skiljer sig inte nämnvärt från effekten av de tidigare biologiska läkemedlen, men ger större valfrihet när individuell behandling planeras. Den snabba verkningsmekanismen, frånvaron av immunogenicitet till följd av den mikromolekylära strukturen och det enkla orala genomförandet av behandlingen har ansetts vara de största fördelarna med JAK-hämmare jämfört med biologiska preparat (14). Alla tre JAK-hämmarna kan användas vid medelsvår till svår ulcerös kolit, och upadacitinib kan dessutom användas vid svår till medelsvår Crohns sjukdom. Främst på grund av det högre priset men också till följd av den begränsade erfarenheten har integrin-, interleukin- och JAK-hämmare, med undantag för vissa specifika patientgrupper, förblivit andrahandsalternativ efter TNF-hämmarna.

Ozanimod är en modulator av sfingosin-1-fosfatreceptorn och förhindrar T- och B-lymfocyter från att komma in i målvävnaden. Vid Crohns sjukdom har även stamceller använts framgångsrikt i behandlingen av perianala fistlar, men behandlingen har än så

länge använts mycket begränsat på grund av snäva indikationer och extremt högt pris (14).

En stor utmaning i behandlingen av inflammatorisk tarmsjukdom är fortfarande avsaknaden av evidens som i ett tidigare skede skulle underlätta valet av medicinering som på sikt lämpar sig bäst för den specifika patienten. För en del situationer har det utvecklats rutiner, till exempel vid akuta situationer när patienten tas in på sjukhus för sin tarmsjukdom sätts ofta infliximab in eftersom effekten i många fall kommer snabbt. Vid multijuklighet och vid ökad risk för infektionskomplikationer sätts ofta vedolizumab eller ustekinumab in som biologiska läkemedel, eftersom de visat sig vara vältolererade i dessa patientsegment. Andra faktorer som också kan ha en inverkan på läkemedelsvalet är positiv canceranamnes, förhöjd trombosrisk, pågående graviditet eller planer på graviditet. I många situationer kan det dock vara omöjligt att rangordna läkemedlen och då kan även slumpen ha en betydelse i valet av behandling.

Sammansättningen av tarmmikrobiomet och den minskade bakteriella mångfalden tycks spela en viktig roll vid uppkomsten av inflammatorisk tarmsjukdom, och överföring av friska individers mikrober genom fekaltransplantation har visat sig vara en lovande behandling, särskilt vid ulcerös kolit. I avsaknad av långtidsresultat kvarstår dock fekaltransplantation tills vidare som experimentell behandling. På grund av otillräcklig evidens är det för närvarande inte heller möjligt att rekommendera någon specifik kostbehandling för inflammatorisk tarmsjukdom, trots att det logiskt sett är sannolikt att kosten inverkar på tarmmikrobiomet, som i sin tur i interaktion med tarmslemhinnans immunceller åtminstone har fått i gång inflammationskaskaden (15).

Biologiska läkemedel och JAK-hämmare har ofta erbjudits för behandling av inflammatorisk tarmsjukdom först när alla andra behandlingsalternativ har misslyckats. Det kan ha lett till att vissa patienter har blivit underbehandlade under långa perioder och att sjukdomen har kunnat kompliceras oåterkalleligt. Kategorisk insättning av den effektivaste behandlingen och därefter en gradvis minskning av behandlingen för att minimera sjukdomskomplikationerna kan leda till orimligt dyr överbehandling och ökad risk för läkemedelskomplikationer. Vården bör därför eftersträva en individanpassad och proaktiv behandlingsstrategi, vilket dock kan vara svårt att genomföra eftersom det med nuvarande metoder är omöjligt att i

tid identifiera alla patienter med den största risken och många riskfaktorer är relativa. Detta understryker vikten av noggrann övervakning och förmåga att ta snabba beslut (6). På grund av det begränsade antalet befintliga läkemedel är det också viktigt att optimera den befintliga läkemedelsbehandlingen innan man övergår till nästa läkemedel. Optimering av läkemedelsbehandlingen går i allmänhet ut på att vid uteblivet behandlingssvar utgående från kontroll av läkemedelshalter aktivt justera doseringen genom att antingen höja den givna dosen eller förkorta doseringsintervallet. I samband med undersökningar av halter av biologiska läkemedel analyseras ofta även antikropps-nivåer mot det specifika läkemedlet. Om de läkemedelsspecifika antikropps-nivåerna är höga, är effekttappet ofta lätt att förklara och situationen bör leda till ett byte av läkemedel (13).

Det är komplicerat att räkna ut de exakta läkemedelskostnaderna för behandlingen av inflammatorisk tarmsjukdom. Speciellt svårt blir det när de verkliga kostnaderna för intravenösa biologiska läkemedel som administreras på sjukhusens infusionsenheter är sekretessbelagda. En uträkning utifrån FPA:s läkemedelsstatistik från 2022 ger hur som helst ett totalt belopp på över 68 miljoner euro för de läkemedel med indikationerna ulcerös kolit och Crohns sjukdom som apoteken har sålt. På individnivå innebär det totala läkemedelskostnader på drygt 1 000 euro per person och år (16). Då trenden går mot en allt tidigare insättning av effektivare men dyrare läkemedel och antalet patienter med diagnostiserad inflammatorisk tarmsjukdom ökar stadigt, är det lätt att förutspå en fortsatt ökning av läkemedelskostnaderna både på individnivå och totalt. Denna ökning bör dock sättas i relation till vad kostnaderna av en mindre effektiv vård kan bli på lång sikt i form av återkommande sjukfrånvaro, tidvis nedsatt men även permanent förlorad arbetsförmåga samt ökade kostnader som en följd av ett ökat behov av sjukhusvård.

Trots den betydande utvecklingen på den medicinska fronten har den nuvarande läkemedelsbehandlingen av inflammatorisk tarmsjukdom haft en långsam inverkan på hårda effektmått som exempelvis behovet av kirurgi. Det relativa behovet av kirurgi ser visserligen ut att minska, men då förekomsten av inflammatorisk tarmsjukdom samtidigt har ökat kraftigt, har det absoluta behovet ännu inte börjat sjunka (17). Det bör påpekas att

kirurgisk intervention inte alltid kan anses vara ett tecken på ett misslyckande i behandlingen. Ett bra exempel på detta är ileocekal resektion som primärbehandling vid begränsad ileocekal Crohns sjukdom, som visat sig postoperativt leda till lika bra livskvalitet som vid läkemedelsbehandlad sjukdom men möjligen med färre läkemedelsrisker (18).

Indikationer för kirurgi vid ulcerös kolit är bland annat läkemedelsbehandlingsrefraktär sjukdom, påvisad kolorektal cancer eller stark misstanke om kolorektal cancer (19). För Crohns sjukdoms rekommenderas laparoskopisk resektion vid lokaliserad ileocekal sjukdom, som inte svarat på eller recidiverat efter initial medicinsk behandling eller om patienten föredrar operation framför fortsatt läkemedelsbehandling. På grund av de dåliga långtidsresultaten kan kirurgiska alternativ för perianala fistlar vid Crohns sjukdom endast erbjudas en utvald grupp patienter, särskilt patienter med komplexa sjukdomar och pågående sjukdomsaktivitet. I en studie var den symtomatiska återfallsfrekvensen för patienter med Crohns sjukdom 20 procent ett år och 34 procent tre år efter ileokolektomi, medan den endoskopiska återfallsfrekvensen nådde 73 respektive 85 procent (20, 21).

Avslutning

Den tidigare uppfattningen att inflammatorisk tarmsjukdom alternerar mellan lugna och aktiva perioder har ersatts med vetskapen att inflammatorisk tarmsjukdom är progressiv hos majoriteten av patienterna och att även en lindrigt aktiv men kanske för stunden symptomfri sjukdom sannolikt leder till kumulativ skada på lång sikt. Därför bör den föräldrade rutinen att majoriteten anses kunna behandlas enligt samma och ofta alltför långsamma upptrappningsschema från första början ersättas med precisionsbehandling utgående från sjukdomens svårighetsgrad och prognos. Behandlingsmålen vid inflammatorisk tarmsjukdom ska vara långsiktiga och behandlingsstrategin ska vara strukturerad och proaktiv med tät och tillräckligt mångsidig uppföljning av sjukdomsaktiviteten.

En högkvalitativ behandling av inflammatorisk tarmsjukdom kräver därmed klart definierade behandlingsmål, förståelse av sjukdomens naturliga förlopp, effektivt utnyttjande av prognostiska biomarkörer och en förmåga att förutsäga behandlingssvaret. Utöver dessa kan man mycket sannolikt ytterligare påverka

behandlingsresultaten i positiv riktning med förbättrad behandlingsfölsamhet, bättre kommunikation mellan patient och vårdpersonal och ökad involvering av patienten i det kliniska beslutsfattandet.

Trots den ökade kliniska evidensen inom området förekommer det fortfarande flera kunskapsluckor. Obesvarade frågor är bland annat valet av specifik läkemedelsbehandling i flera situationer, optimal tidpunkt för en modifiering av läkemedelsbehandlingen, tidpunkt för en så riskfri avslutning som möjligt av medicineringen och optimal tidpunkt för operativ behandling (22).

Med avseende på de långt ifrån perfekta behandlingsresultaten finns det därmed fortfarande ett stort behov av både nya läkemedel och nya metoder som möjliggör ett effektivt utnyttjande av precisionsmedicin. Med otillräckliga kunskaper om behandlingsmålen och avsaknad av en proaktiv behandlingsstrategi tappar dock även de bästa verktygen lätt en stor del av sin effekt.

Clas-Göran af Björkesten

clas-goran.af.bjorkesten@hus.fi

Bindningar:

Föreläsningarsvoden: *Abbvie, Galapagos, Janssen, Pfizer och Takeda.*

Konsultationssvoden: *Abbvie, BMS, Janssen, Pfizer och Takeda.*

Referenser

1. FPA:s faktportal: Beviljade rätter till läkemedelsersättning: gällande, inledda och avslutade 2019-. (uppdaterad 27.10.2023). <https://tietotarjotin.kela.fi/sv/forstasidan>.
2. 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* 2023;17(5):706–11.
3. Ahluwal B, Moraes L, Magnusson MK et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol* 2018;53(4):379–89.
4. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389(10080):1756–70.
5. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389(10080):1741–55.
6. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to improve Outcomes of Patients with inflammatory bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017;152(2):351–61.
7. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(6):1415–22.
8. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021;160(5):1570–83.
9. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13(2):144–64.
10. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16(1):2–17.
11. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14(1):4–22.
12. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(5): 847–58.
13. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:24–30.
14. Check S, Yarur A. Integrating New and Emerging Therapies into inflammatory bowel disease Clinical practice. *Curr Opin Gastroenterol* 2022;38(4): 328–36.
15. Verstockt B, Ferrante M, Vermeire S, Van Assche G. New treatment options for inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 2018;53(5):585–90.
16. FPA:s faktportal: Expedierade recept som ersätts av sjukförsäkringen 2020-. (uppdaterad 27.10.2023). <https://tietotarjotin.kela.fi/sv/forstasidan>
17. Kolehmainen S, Lepistö A, Färkkilä M. Impact of anti-TNF-alpha therapy on colectomy rate and indications for colectomy in ulcerative colitis: comparison of two patient cohorts from 2005 to 2007 and from 2014 to 2016. *Scand J Gastroenterol* 2019;54(6):707–11.
18. Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, Buskens CJ, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease retrospective long-term follow-up of the LIRIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(10):900–7.
19. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16(2):179–89.
20. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British society of gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(S3):s1–106.
21. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63.
22. Revés J, Ungaro RC, Torres J. Unmet needs in inflammatory bowel disease. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2021;2:100070.

Summary

Medical treatment of inflammatory bowel disease – towards an individualized and a proactive treatment strategy

The prevalence of inflammatory bowel disease is rising steadily and is currently 1% in Finland. The previous view that inflammatory bowel disease simply alternates between quiescent and active periods has been replaced with the knowledge of a progressive course in the majority, leading to cumulative damage. Improved and more versatile drug treatment raises the level of treatment goals and enables tailoring of treatment. The treatment goals must be long-term, and the treatment strategy must be proactive with close monitoring of disease activity. As the effect of current drugs is still often insufficient, the need for new therapies is great.