ULOSTEENSIIRTO TULEHDUKSELLISTEN SUOLISTOSAIRAUKSIEN HOIDOSSA

Sirviö Sanni
Kandidaatin tutkielma
Ravitsemustiede
Lääketieteen laitos
Terveystieteiden tiedekunta
Itä-Suomen yliopisto
Maaliskuu 2021

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
Ravitsemustiede
SIRVIÖ SANNI A.: Ulosteensiirto tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa
Kandidaatin tutkielma, 35 sivua
Ohjaaja(t): FT Aino-Maija Eloranta
Maaliskuu 2021

Avainsanat: ulosteensiirto, tulehdukselliset suolistosairaudet, haavainen koliitti, Crohnin tauti

ULOSTEENSIIRTO TULEHDUKSELLISTEN SUOLISTOSAIRAUKSIEN HOIDOSSA

Tulehduksellisten suolistosairauksien, kuten haavaisen paksusuolitulehduksen eli haavaisen koliitin ja Crohnin taudin, on havaittu yleistyneen viime vuosina erityisesti länsimaissa. Sairauksien nopean yleistymisen vuoksi niitä on jo alettu kutsua uusiksi kansantaudeiksemme. Vaikka tulehduksellisten suolistosairauksien täydellistä syntymekanismia ei ole vielä löydetty, näyttäisi nykykäsityksen mukaan sairauksien taustalla olevan kyse geneettisesti määräytyvästä immuunipuolustuksen poikkeavasta toiminnasta sekä suolistomikrobiston epätasapainosta, dysbioosista. Ravinto- ja ympäristötekijöiden nähdään vaikuttavan sairauden patogeneesiin.

Haavaisen koliitin ja Crohnin taudin lääkehoidolla tähdätään elimistön immuunijärjestelmän säätelyyn. Suolistomikrobiomin muokkaus ulosteensiirron keinoin on kuitenkin herättänyt kiinnostusta muidenkin suoliston dysbioosiin liitettyjen sairauksien kuin *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttaman infektion hallitsemiseksi. Ulosteensiirrossa terveen luovuttajan ulostetta viedään sairastuneen henkilön maha-suolikanavaan, ja sen tavoitteena on lievittää tautiin liittyvää oireilua suolistomikrobistoa tasapainottaen.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää ulosteensiirron mahdollisuuksia haavaisen koliitin sekä Crohnin taudin hoidossa. Katsaus on koottu meta-analyysien, satunnaistettujen kontrollitutkimusten sekä prospektiivisten kohorttitutkimusten perusteella, joissa kohderyhmänä ovat olleet nuoret aikuiset tai aikuispotilaat. Laadukasta, satunnaistettuihin kontrollitutkimuksiin pohjautuvaa tutkimusnäyttöä ulosteensiirron käytöstä haavaisen koliitin hoidossa on jonkin verran, ja tulokset näyttävät lupaavilta. Sekä kliinisen remission että vasteen tasot ovat osoittautuneet Crohnin taudin hoidossa jopa korkeammiksi, joskin perusteellista tutkimusnäyttöä on sairauden osalta vielä hyvin vähän. Tarvitaankin lisää tutkimustyötä toimenpiteisiin liittyvien yksityiskohtien sekä ulosteensiirron pitkäaikaisvaikutusten selvittämiseksi.

LYHENNELUETTELO

5-ASA	5-aminosalicylic acid	5-aminosalisyylihappo, mesalatsiini
CD	Crohn's disease	Crohnin tauti
CDAI	Crohn's Disease Activity Index	Crohnin taudin kliininen aktiivisuusindeksi
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity	Crohnin taudin vaikeusastetta endoskopiassa määritettävä indeksi
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	sivuvaikutuksia kartoittava kriteeristö
CRP	C-reactive protein	C-reaktiivinen proteiini
ESR	erythrocyte sedimentation rate	lasko
FMT	fecal microbiota transplantation	ulosteensiirto
HBI	Harvey-Bradshaw Index	Crohnin taudin kliininen aktiivisuusluokitus
IBD	inflammatory bowel disease	tulehduksellinen suolistosairaus
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavien potilaiden elämänlaatua mittaava kysely
ITT	intention-to-treat analysis	hoitoaieanalyysi
PSC	primary sclerosing cholangitis	primaarinen sklerosoiva kolangiitti
RCT	randomized controlled trial	satunnaistettu kontrollitutkimus
SCCAI	the Simple Clinical Colitis Activity Index	haavaisen koliitin kliininen aktiivisuusindeksi
SES-CD	the Simple Endoscopic Score	Crohnin taudin tautiaktiivisuutta endoskooppisesti määritettävä indeksi
sIBDQ	short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	lyhennetty versio potilaiden elämänlaatua mittaavasta kyselystä
UC	Ulcerative colitis	haavainen koliitti, haavainen paksusuolitulehdus

SISÄLTÖ

1. JOHDANTO 5
2. TULEHDUKSELLISET SUOLISTOSAIRAUDET 6
2.1 Tulehduksellisten suolistosairauksien määritelmä 6
2.1.1 Haavainen koliitti 6
2.1.2 Crohnin tauti 7
2.2 Tulehduksellisten suolistosairauksien liitännäissairaudet 7
2.3 Tulehduksellisten suolistosairauksien etiologia 8
2.3.1 Suolistomikrobiomi 8
2.3.2 Ravinto- ja ympäristötekijät 9
2.3.3 Geneettiset tekijät 10
2.4 Tulehduksellisten suolistosairauksien diagnostiikka 10
2.5 Tulehduksellisten suolistosairauksien hoito 12
3. ULOSTEENSIIRTO 13
3.1 Tavoitteet ja käyttökohteet 13
3.2 Luovuttaja ja turvallisuus 14
4. ULOSTEENSIIRTO JA TULEHDUKSELLISET SUOLISTOSAIRAUDET 15
4.1 Ulosteensiirto ja haavainen koliitti 15
4.2 Ulosteensiirto ja Crohnin tauti 22
4.3 Ulosteensiirto ja suolistomikrobiomin muutokset 28
5. POHDINTA 29
6. JOHTOPÄÄTÖKSET 32
LÄHTEET 33

1. JOHDANTO

Tulehdukselliset suolistotaudit ovat kroonisia ja etiologialtaan epäselviä sairauksia (Färkkilä ym. 2018). Tyypillisimmin tauteihin sairastutaan varhaisaikuisuudessa, noin 20–35-vuotiaana. Haavainen koliitti on ilmaantuvuudeltaan 2,5–3-kertainen Crohnin tautiin verrattuna, ja se on yleisempää miehillä kuin naisilla. Sen lisäksi, että tulehdukselliset suolistosairaudet ovat lisääntyneet erityisesti länsimaissa, tehdään Suomessa vuosittain noin 2 000 uutta tulehduksellisen suolistosairauden diagnoosia (Kolho ja Färkkilä 2017). Nopean yleistymisen vuoksi tulehduksellisia suolistosairauksia onkin jo alettu kutsua orastavaksi kansantaudiksemme. Vuonna 2019 Suomessa sairastavia oli yhteensä noin 50 000 (Tunturi 2020b).

Valtaosa tulehduksellisten suolistosairauksien hoitoon tarkoitetusta lääkkeistä tähtää tulehdusreaktion säätelyyn immuunijärjestelmän toimintaa muovaten (Vindigni ym. 2016). Vaikka lääkevaihtoehdot tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa ovat monipuolistuneet viimeisen kahden vuosikymmenen aikana, ei täysin parantavaa lääkehoitoa edelleenkään ole (Färkkilä ym. 2018). Tulehduksellisten suolistosairauksien hoitoon tarkoitettuihin lääkkeisiin liittyy myös huomioitavia haittavaikutuksia (Färkkilä ym. 2018), minkä lisäksi potilaat saattavat jäädä vasteetta (Caldeira ym. 2020).

Suolistomikrobiston roolia tulehduksellisten suolistosairauksien taustalla on tutkittu paljon (Färkkilä ym. 2018). Terveisiin verrattuna potilaiden suolistomikrobiston on havaittu kärsivän epätasapainotilasta, lajimonimuotoisuuden vähentyneen ja vastaavasti suolistopatogeenien määrän lisääntyneen. Ulosteensiirron tavoitteena on palauttaa sairastuneen henkilön suolistomikrobiston koostumus vakaammaksi, ja siksi sitä tutkitaankin suolistomikrobiston dysbioosiin liitettyjen sairauksien hoidossa (Lahtinen ym. 2019).

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää ulosteensiirron mahdollisuuksia haavaisen koliitin sekä Crohnin taudin hoidossa. Katsaus on koottu meta-analyysien, satunnaistettujen kontrollitutkimusten sekä prospektiivisten kohorttitutkimusten perusteella, joissa kohderyhmänä ovat olleet nuoret aikuiset tai aikuispotilaat. Sen lisäksi, että katsauksessa on tarkasteltu ulosteensiirron vaikutuksia tulehduksellisten suolistosairauksien tautiaktiivisuuteen, on siinä otettu huomioon ulosteensiirrosta seuranneet muutokset suolistomikrobiomissa.

2. TULEHDUKSELLISET SUOLISTOSAIRAUDET

2.1 Tulehduksellisten suolistosairauksien määritelmä

Tulehduksellisia suolistosairauksia (inflammatory bowel disease, IBD) ovat haavainen koliitti eli haavainen paksusuolitulehdus (Ulcerative colitis, UC), Crohnin tauti (Crohn's disease, CD) sekä mikroskooppiset koliitit eli kollageenikoliitti ja lymfosytaarinen kolitti (Färkkilä ym. 2018). Noin 10–15 %:lla tulehduksellisten suolistosairauksien tautitapauksista oireiluun liittyy sekä haavaisen koliitin että Crohnin taudin ominaisuuksia, jolloin kyseessä on luokittelematon tulehduksellinen suolistosairaus (IBD-unclassified, IBDU). Tulehduksellisille suolistosairauksille ominaista on oireiden pahenemisvaiheiden eli relapsien sekä itsestään syntyvien tai lääkehoidolla saavutettujen, oireettomien vaiheiden eli remissioiden, vuorottelu (Färkkilä ym. 2018).

2.1.1 Haavainen koliitti

Haavaisessa koliitissa tulehdus alkaa usein peräsuolesta, rajoittuen suolen limakalvoon joko peräsuolen, vasemmanpuoleisen paksusuolen tai koko paksusuolen alueelle (Färkkilä ym. 2018). Tauti voidaan luokitella tulehtuneen alueen perusteella peräsuolitulehdukseksi (proktiitti, n. 30–40 %:lla), vasemman paksusuolen tulehdukseksi (distaalinen kolitti, 40−50 %:lla) tai laaja-alaiseksi koliitiksi (pankoliitti, 20–30 %:lla). Jopa noin puolet proktiitista tai distaalisesta koliitista voi kehittyä pankoliitiksi. Anatomisen laajuuden lisäksi haavainen koliitti voidaan jakaa neljään eri vaikeusasteeseen: oireettomaan kliiniseen remissioon sekä lievään, keskivaikeaan tai vaikeaan koliittiin. Taudin etenemisen ohella muita liitännäisoireita ovat haavaumat, raju verenvuoto, koolonin toksinen laajentuma ja fulminantti koliitti (Chang 2020).

Tavallisin haavaisen koliitin oire on ripuli, minkä lisäksi yli 90 %:lla potilaista ilmenee verta ulosteessa (Färkkilä ym. 2018). Haavaiseen koliittiin liittyvät vatsakivut ovat usein mietoja ja epäselkeitä, ja ne sijoittuvat alavatsan vasemmalle puolelle. Laaja-alaiseen koliittiin voi liittyä verisen ripulin lisäksi yhtäkkistä ulostamistarvetta, limaisia eritteitä sekä kouristavia vatsakipuja, jotka rauhoittuvat ulostamisella. Myös yöllistä ulostamistarvetta voi esiintyä. Proktiittia indikoi edellä mainittujen oireiden ohella ummetus, kun taas vaikea-asteisessa tulehduksessa potilaalla voi ilmetä kuumeilua sekä laihtumista. Ennen taudin diagnoosia oireet ovat voineet kestää viikkoja, kuukausia tai pahimmillaan jopa vuosia, ja erityisesti relapsien aikaiset oireet saattavat vaikuttaa potilaan elämänlaatua heikentävästi (Färkkilä ym. 2018).

2.1.2 Crohnin tauti

Crohnin taudissa tulehdus voi esiintyä missä ruuansulatuskanavan osassa tahansa sekä levittäytyä suolen seinämän kaikkiin kerroksiin (Färkkilä ym. 2018). Tällöin suolen seinämä paksuuntuu ja siihen voi syntyä syviä haavaumia. Tauti voi myös tehdä suolen osasta toiseen tai muihin elimiin kehittyviä fisteleitä eli tulehduskanavia sekä johtaa striktuuroihin eli suoliahtaumiin (Tunturi 2020a). Diagnoosihetkellä inflammaatio paikannetaan ohutsuolesta noin kolmanneksella, paksusuolesta noin neljänneksellä, kun taas sekä ohut- että paksusuolesta noin puolella potilaista (Färkkilä ym. 2018). Vaikka tulehdus voi pysyä sijainniltaan muuttumattomana taudin edetessä, voi taudinkuva muuttua inflammaation jatkuessa johtaen fisteleihin ja striktuuroihin.

Crohnin taudin oireet vaihtelevat anatomisen sijainnin mukaan (Färkkilä ym. 2018). Sairaudelle luonteenomaista on ripuli, joka voi johtua joko tulehduksesta tai sappihappojen imeytymisen muutoksista ohutsuoleen paikantuvassa inflammaatiossa. Myös vatsakipuja, väsymystä, laihtumista ja kuumeilua voi esiintyä, kun taas ulosteen verisyyttä ilmenee pelkästään vasempaan paksusuoleen rajoittuvassa, distaalisessa inflammaatiossa (Färkkilä ym. 2018).

2.2 Tulehduksellisten suolistosairauksien liitännäissairaudet

Sekä haavaisen koliitin että Crohnin taudin taudinkuvaan liittyy liitännäissairauksia, eli suoliston ulkopuolella ilmeneviä oireita, joista käytetään nimitystä ekstraintestinaaliset manifestaatiot (Kolho ja Färkkilä 2017). Niistä tavallisimpia ovat ihon, silmien, suun, nivelten sekä maksan sairaudet, ja ne voivat joko liittyä taudin aktiivisuuteen tai olla siitä riippumattomia. Liitännäissairaudet voivat myös syntyä lääkkeellisen tai kirurgisen hoidon seurauksena. 20–50 %:lla potilaista todetaan vähintään yksi maha-suolikanavan ulkopuolella ilmenevä liitännäissairaus, joiden esiintyvyys nousee taudin jatkuessa ja jotka ovat yleisempiä Crohnin tautia sairastavilla. Maksan sisäisiä sekä ulkoisia sappiteitä vahingoittava tulehdus, primaarinen sklerosoiva kolangiitti (primary sclerosing cholangitis, PSC), on potilaiden ennusteen kannalta merkittävin liitännäissairaus. Krooniseen tulehdukseen liittyy myös suurentunut suolistosyöpien sekä sydän- ja verisuonitautien sairastumisriski (Färkkilä ym. 2018).

2.3 Tulehduksellisten suolistosairauksien etiologia

Tulehduksellisten suolistosairauksien tarkkaa syntymekanismia, eikä tauteihin liittyviä, yksittäisiä riskitekijöitä vielä täysin tunneta (Kolho ja Färkkilä 2017). Nykykäsityksen mukaan tautien kuitenkin oletetaan puhkeavan perinnöllisesti alttiille henkilölle suolistobakteereiden sekä ravitsemus- ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutuksesta, joiden katsotaan johtavan elimistön immuunijärjestelmän poikkeavaan toimintaan. Suolen permeabiliteetin arvellaan heikentyneen jonkin ulkoisen tekijän (esim. patogeenit, toksiinit, ravitsemustekijät) vaikutuksesta, johtaen immuunijärjestelmän toiminnan tavanomaista voimakkaampaan aktivaatioon ja reaktioon suoliston normaalia mikrobiflooraa vastaan (Kolho ja Färkkilä 2017).

2.3.1 Suolistomikrobiomi

Terveillä ihmisillä suoliston mikrobiomin, limakalvon suojarakenteen sekä immuunijärjestelmän kesken vallitsee tasapainotila, homeostasia (Vindigni ym. 2016). Tervettä suolistomikrobistoa vallitsevat anaerobit sekä mikrobiston koostumus on verrattain stabiili ja lajidiversiteetiltään runsas (Lahtinen ym. 2019). Normaali suolistomikrobiomi muodostuu yli 99 % neljästä bakteerien pääjaksosta: firmikuuteista, bakteroideista, proteobakteereista sekä akinetobakteereista (Kolho ja Färkkilä 2017).

Kroonista tulehduksellista suolistosairautta sairastavien potilaiden ja terveiden verrokkien suolistomikrobiomin koostumusta selvittäneissä tutkimuksissa on havaittu, että sairastuneiden suolistomikrobiomi poikkeaa terveiden verrokkien suoliston mikrobiomista (Kolho ja Färkkilä 2017). Tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla suolistomikrobiomin tasapainotila on häiriintynyt mikrobiomimuutosten, limakalvon suojarakenteen toimimattomuuden eli läpäisevyyden lisääntymisen sekä immuunijärjestelmän aktivoitumisen seurauksena (Vindigni ym. 2016). Dysbioosin lisäksi potilaiden suolistomikrobiomin lajidiversiteetti on matalampi, ja patogeenisten lajien määrä lisääntynyt (Färkkilä ym. 2018). Esimerkiksi Enterobacteraceae-heimoon kuuluvien mikrobien, kuten tunnettujen suolistopatogeenien *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp. ja *Escherichia coli* määrien on havaittu olevan toistuvasti koholla potilailla (Vindigni ym. 2016). Toisaalta firmikuuttien, bifidobakteerien ja voihapon tuottajien määrä on potilailla nähty vähentyneen (Kolho ja Färkkilä 2017). Tarkemmin suolistomikrobiomin muutoksista tulehduksellisissa suolistosairauksissa kuvataan taulukossa 1.

Suolistomikrobiomin roolin merkitys tulehduksellisten suolistosairauksien patogeneesissä on avartunut viime vuosina uusien, mikrobiston analyyseihin tarkoitettujen tutkimusmenetelmien kehittyessä (Kolho ja Färkkilä 2017, Färkkilä ym. 2018). Metodeina suolistomikrobiomin kartoittamiseen käytetään tällä hetkellä 16S rRNA-analyysia, pyrosekvensointia, guaniini-sytosiinisuhteiden profilointia sekä fylogenettisia mikrosirutekniikoita (Färkkilä ym. 2018). Vaikka suolistomikrobiomin tutkimus on laajentanut näkemystä tulehduksellisten suolistosairauksien syntymekanismista, hankaloittavat eri menetelmien heterogeenisyys, tiedon puuttuminen näytteiden säilytyksestä tai mikrobilääkkeiden käytöstä sekä bakteeriston epäjohdonmukainen luokittelu mikrobiomianalyysia (Kolho ja Färkkilä 2017).

Taulukko 1. Suolistomikrobiston muutokset tulehduksellisissa suolistosairauksissa (Kolho ja Färkkilä 2017)

	Haavainen koliitti	Crohnin tauti
Bakteroidit	-	-
Firmikuutit	-	-
Akkermansia muciniphila	-	-
Bifidobakteerit	-	-
Fekaalibakteerit	-	-
Klostridit	+	+
Proteobakteerit	+	+
Akinetobakteeri	+	ei tietoa
Fusobakteerit	ei tietoa	+

- = määrä vähentynyt; + = määrä kasvanut

2.3.2 Ravinto- ja ympäristötekijät

Tulehduksellisten suolistosairauksien riskitekijöistä ravinto- ja ympäristötekijöiden oletetaan vaikuttavan suoliston limakalvon suojarakenteen toimintaan sekä mikrobiomikoostumukseen (Vindigni ym. 2016). Epidemiologisissa tutkimuksissa on selvitetty näiden tekijöiden kuten synnytystavan, rintaruokinnan, ruokavalion, infektioiden, mikrobi- ja tulehduslääkkeiden käytön sekä tupakoinnin roolia tulehduksellisten suolistosairauksien patogeneesissä (Färkkilä ym. 2018). Edellä mainituista tekijöistä erityisesti lapsuudenaikainen mikrobilääkkeiden käyttö näyttäisi lisäävän sairastumisriskiä tulehduksellisiin suolistosairauksiin. Myös

tulehduskipulääkkeiden sekä ehkäisypillereiden käytön on havaittu lisäävän riskiä sairastua. Elintapatekijöistä tupakoinnin on osoitettu nostavan Crohnin taudin sairastumisriskiä kaksinkertaisesti sekä vaikuttavan taudin käyttäytymiseen. Ravintotekijöistä runsas eläinproteiinien kulutus on liitetty suurentuneeseen haavaisen koliitin sairastumisriskiin, kun taas runsas sokerin kulutus lisääntyneeseen Crohnin taudin sairastumisriskiin. Toisaalta runsaskuituisen ja paljon hedelmiä sisältävän ruokavalion on havaittu vähentävän riskiä sairastua.

2.3.3 Geneettiset tekijät

Noin 5–20 %:lla potilaista on todettu suvussa tulehduksellista suolistosairautta (Färkkilä ym. 2018). Ensimmäisen asteen sukulaisilla sairastumisriski on 10–15-kertainen sekä hieman suurempi Crohnin taudissa kuin haavaisessa koliitissa. Erityisesti varhaisessa iässä alkavien, vaikeampien tautimuotojen taustalta on löydetty geneettisiä puutteita immuunijärjestelmän toiminnassa (Kolho ja Färkkilä 2017). Sen lisäksi, että perimä ohjaa sekä immuunijärjestelmän että limakalvon suojarakenteen toimintaa (Vindigni ym. 2016), on geneettisten tekijöiden havaittu vaikuttavan suolistomikrobiomin koostumukseen (Kolho ja Färkkilä 2017). Kuitenkin vain noin kolmannes tulehduksellisten suolistosairauksien synnystä selittyy geneettisillä tekijöillä (Färkkilä ym. 2018).

2.4 Tulehduksellisten suolistosairauksien diagnostiikka

Sekä haavaisen koliitin että Crohnin taudin diagnoosi tehdään kliinisen kliinisen kuvan, laboratoriotutkimusten ja endoskopia- ja histologialöydösten perusteella, joiden ohella Crohnin taudin todentamiseksi tarvitaan myös kuvantamistutkimuksia (Färkkilä ym. 2018). Laboratoriotutkimuksiin kuuluvat tulehdusarvojen ja verenkuvan, kuten C-reaktiivisen proteiinin (C-reactive protein, CRP) ja laskon (erythrocyte sedimentation rate, ESR), hemoglobiinin ja albumiinin sekä ulosteen kalprotektiinitasojen mittaukset. Lievässä ja keskivaikeassa haavaisessa koliitissa lasko ja CRP voivat olla normaalitasolla, ja niiden nousu on Crohnin taudissa herkemmin yhteydessä taudin aktiivisuuteen kuin haavaisessa koliitissa. Crohnin tautiin sekä vaikeaan tai laaja-alaisen koliittiin voi myös liittyä anemiaa, tulehdusarvojen nousua, hypoalbuminemiaa sekä trombo- ja leukosytoosia. Ulostenäytteestä selvitettävä, neutrofiilien suolen luumeniin erittämä valkuaisaine, kalprotektiini, on suolistotulehduksen sensitiivinen markkeri, jonka tasot ovat taudin aktiivisen vaiheen aikana

usein huomattavan koholla. Sekä haavaisen koliitin että Crohnin taudin lopulliset diagnoosit tehdään endoskopiatutkimusten sekä niiden aikana otettujen biopsioiden mikroskooppisen tutkimuksen perusteella (Tunturi 2020a, Tunturi 2020b).

Haavaisen koliitin tyypillisin sekä kliinisiä että endoskooppisia löydöksiä määrittävä luokitteluasteikko on Mayo-score (Taulukko 2) (Färkkilä ym. 2018). Crohnin taudin kliinistä aktiivisuutta määritetään Harvey–Bradshaw'n indeksillä (Harvey-Bradshaw Index, HBI) (Taulukko 3), kun taas tutkimuksellisiin tarkoituksiin sovelletaan endoskopiassa käytettävää Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity -indeksiä (CDEIS). Niin kliinisessä kuin tutkimustyössäkin voidaan hyödyntää endoskooppisesti taudin aktiivisuutta määrittävää Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease -indeksiä (SES-CD) (Färkkilä ym. 2018).

Taulukko 2. Haavaisen koliitin Mayo-score (Schroeder ym. 1987, Färkkilä ym. 2018)

Muuttuja	Pisteytys
A. Ulostamistiheys*	0 = Normaali 1 = 1–2 kertaa tavanomaista useammin 2 = 3–4 kertaa tavanomaista useammin 3 = 5 tai useampia kertoja tavanomaista useammin
B. Ulosteen verisyys**	0 = Verta ei ulosteessa 1 = Verijuovia ulosteessa korkeintaan puolet ulostamisajasta 2 = Verta lähes koko ulostamisen ajan 3 = Uloste pelkkää verta
C. Endoskopialöydös	0 = Normaali tai inaktiivinen 1= Lievä: punoitus, vähentynyt verisuonikuvitus, lievä kosketusverenvuoto 2 = Keskivaikea: merkittävä punoitus, puuttuva verisuonikuvitus, kosketusverenvuoto, fibriinipeitteet, eroosiot 3 = Vaikea: äkillistä verenvuotoa, haavoja
D. Lääkärin kokonaisarvio***	0 = Normaali 1 = Lievä 2 = Keskivaikea 3 = Vaikea

Mayo-scoren kokonaispistemäärä: 0–12
*Subjektiivisesti arvioitu ulostamistiheyden taso.
** Kirjataan vaikeustasoltaan vuorokauden rajuimman veriulosteen perusteella.
***Sisältäen kriteerit A–C, potilaan oman arvion omasta terveydentilasta sekä muut, potilaan terveydentilaan liittyvät havainnot.

Taulukko 3. Crohnin taudin kliininen aktiivisuusluokitus (Harvey-Bradshaw'n indeksi, HBI, Simple Index) (Harvey ja Bradshaw 1980, Färkkilä ym. 2018)

	Muuttuja	Pisteytys*
A.	**Yleisvointi**	0=erittäin hyvä; 1=hieman odotettua huonompi; 2=heikko; 3=hyvin heikko; 4=erittäin heikko
B.	**Vatsakivut**	0=ei lainkaan; 1=lievä; 2=kohtuullinen; 3=ankara
C.	**Ripuliuloste**	Lukumäärä/vrk
D.	**Palpoitava resistenssi**	0=ei lainkaan; 1=epäilyttävä; 2=selkeä; 3=selkeä ja aristava
E.	**Liitännäisoireet**	Nivelkipu, suonikalvoston tulehdus, kyhmyruusu, aftahaavaumat, ihon märkäinen kuolio, peräaukon haavaumat, uudet fistelit, paiseet (1 piste/liitännäisoire)

*Pisteet osioista A–E lasketaan yhteen, jolloin saadaan HBI-arvo (summa).

2.5 Tulehduksellisten suolistosairauksien hoito

Tulehduksellisen suolistosairauksien hoitoon käytetään tällä hetkellä pääasiassa immuunijärjestelmän toimintaa muokkaavia lääkkeitä (Vindigni ym. 2016). Hoidon tavoitteena on saavuttaa taudin remissio elimistön immuunijärjestelmän toimintaa säädellen (Caldeira ym. 2020). Muita lääkehoidon päämääriä remission lisäksi ovat limakalvon paraneminen, liitännäissairauksien ehkäiseminen sekä potilaan elämänlaadun kohentaminen (Färkkilä ym. 2018). Lääkityksen valintaan vaikuttavat sairauden vaikeusaste, anatominen laajuus ja sijainti sekä erityisesti Crohnin taudissa sairauden etenemisriski, jota ennustavat muiden muassa tupakointi, taudin laaja-alaisuus sekä maha-suolikanavan ulkopuoliset oireet.

Tulehduksellisten suolistosairauksien remission saavuttamiseksi käytetään kortikosteroideja (budesonidi, prednisoni, prednisoloni), kun taas remission ylläpitohoitoon ne eivät sovellu (Färkkilä ym. 2018). Lievän tai korkeintaan keskivaikean koliitin sekä remissioinduktioon että ylläpitohoitoon käytetään ensisijaisesti kuitenkin 5-aminosalisyylihappo (5-ASA) -lääkitystä, kun taas Crohnin taudin remissioinduktioon käytetään pääsääntöisesti kortikosteroideja. Kortikosteroidihoitoon reagoimattomien ja erityisesti vaikeampia tautimuotoja sairastavien koliittipotilaiden remissioinduktioon sekä ylläpitohoitoon, mutta myös Crohnin taudin remissiohoitoon riippumatta tautimuodosta, käytetään puolestaan immunomodulatiivisia (tiopuriini, atsatiopriini ja 6-merkaptopuriini) tai biologisia lääkkeitä (TNF-salpaaja, vedolitsumabi, ustekinumabi, adalimumabi) (Färkkilä ym. 2018).

Noin puolet haavaista koliittia sairastavista potilaista tarvitsee leikkaushoitoa (Färkkilä ym. 2018). Taudin diagnoosi varhaisessa iässä, taudin pitkä kesto sekä taudin esiintyminen paksusuolen limakalvolla kauttaaltaan ennustavat leikkaushoidon tarvetta. Tavallisin leikkaushoidon syy on kroonisen haavaisen koliitin paheneminen, jolloin vaste lääkkeisiin on heikentynyt tai kortisonihoidon tarve on jatkuvaa, eivätkä biologiset lääkkeet tehoa. Aihetta leikkaushoidolle on, mikäli kortisonilääkitys on jatkunut puolen vuoden ajan, sillä kortisonin käyttöön liittyy runsaasti erilaisia sivuvaikutuksia, kuten luuston haurastumista glukoositasapainon häiriöitä, ruokahalumuutoksia sekä uni- ja iho-ongelmia. Yleensä päätös leikkaushoidosta tehdään harkiten, ja vain akuutissa, henkeä vaarantavassa tulehduksessa leikkaus saatetaan joutua tekemään kiireellisesti. Alle 65-vuotiaille potilaille tehdään leikkauksessa proktokolektomia (paksusuolen poisto) sekä ileoanaalinen suoliliitos, jossa ohutsuolen loppuosasta rakennettu suolisäiliö liitetään peräaukkoon tai tehdään tarvittaessa ohutsuoliavanne. Iäkkäämmille potilaille suositellaan puolestaan tehtäväksi proktokolektomiaa ja pääteileostomiaa (ohutsuoliavanne) (Färkkilä ym. 2018).

Crohnin tautia sairastavista 70–80 % tarvitsee kirurgista hoitoa (Färkkilä ym. 2018). Vaikka leikkaushoidolla ei pystytä vaikuttamaan taudin luonnolliseen kulkuun, pyritään sen avulla hillitsemään lääkehoitoon reagoimattoman tautimuodon komplikaatioita. Useimmiten leikkausta tarvitsevat potilaat ovat nuoria. Toisin kuin haavaisen koliitin leikkaushoidossa, Crohnin taudin kirurgisessa hoidossa pyritään säilyttämään suolta mahdollisuuksien mukaisesti. Leikkauksessa poistetaan sairas osa suolesta ja liitetään suolen päät yhteen. Suolenpuhkeama sekä siihen liittyvä vatsakalvotulehdus ja suolitukos vaativat kiireellistä leikkaushoitoa, kun taas suunniteltujen leikkausten aiheita ovat suoliahtaumat ja -fistelit, verenvuodosta johtuva anemia ja punasolusiirtojen tarve sekä Crohnin tautiin liittyvä syöpä tai sen esiaste (Färkkilä ym. 2018).

3. ULOSTEENSIIRTO

3.1 Tavoitteet ja käyttökohteet

Ulosteensiirrolla tarkoitetaan terveeltä luovuttajalta peräisin olevan ulosteen viemistä sairastuneen potilaan maha-suolikanavaan, jonka tarkoituksena on hoitaa suolistomikrobiotan muutoksista johtuvaa sairautta (Cammarota ym. 2017). Ulostesiirron tavoitteena on palauttaa terve mikrobiyhteisö sairastuneen potilaan suolistoon, minkä myötä kolonisaatioresistenssi

ehkäisee patogeenisia bakteereja lisääntymästä edelleen suolistossa (Lahtinen ym. 2019). Tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla ulosteensiirto nähdään keinona, jolla pyritään muuttamaan potilaan suolistomikrobisto tasapainoisemmaksi sekä samalla kontrolloimaan taudinkulkua (Imdad ym. 2018).

Tällä hetkellä ulosteensiirto on hyväksytty ainoastaan uusiutuvan *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttaman infektion hoidossa, eikä muiden tautien hoitoon ulosteensiirtoa suositella toteutettavaksi muuten kuin tutkimusasetelmissa (Cammarota ym. 2017, Lahtinen ym. 2019). Myöskään suolistomikrobiston pysyvyydestä muilla kuin *C. difficile* -potilailla ei toistaiseksi ole tarkkaa tutkimusnäyttöä (Lahtinen ym. 2019). *C. difficile* -infektion hoidossa ulosteensiirron vasteen on kuitenkin havaittu olevan yli 90 %, mikä on laajentanut tutkimustyötä muidenkin dysbioosiin liitettyjen maha-suolikanavan sairauksien, kuten tulehduksellisten suolistosairauksien potentiaaliseksi käyttöaiheeksi (Lahtinen ym. 2019, Caldeira ym. 2020).

3.2 Luovuttaja ja turvallisuus

Eurooppalaisen asiantuntijapaneelin kokoama suositus sisältää tutkimusnäyttöön perustuvan ohjeistuksen ulostesiirteen käyttöaiheista, luovuttajien valinnasta, ulostemateriaalin käsittelystä sekä kliinisen toimenpiteen käytänteistä ja ulosteensiirtoa toteuttavaa tahoa koskevista vaatimuksista (Cammarota ym. 2017, Lahtinen ym. 2019). Luovuttajien seulontatutkimusten tavoitteena on ehkäistä ulosteensiirron kautta mahdollisesti välittyviä haittoja (Cammarota ym. 2017), kuten mikrobiston kautta välittyvien sairauksien sekä vastustuskykyisten bakteerikantojen siirtymistä potilaaseen (Lahtinen ym. 2019). Ensin mahdollinen ulosteenluovuttaja testataan tautihistoriaa sekä elintapoja kartoittavalla kyselyllä, jonka jälkeen tehdään veri- ja ulostenäytteiden laboratoriotutkimukset, mikäli vasta-aiheita ei haastattelussa ilmene.

Seuloutuneen luovuttajan ulostetta kerätään 30−50 g joko käytettäväksi heti tai myöhempää käyttöä varten (Imdad ym. 2018). Mikäli ulostemateriaali käytetään tuoreena, tulee toimenpide suorittaa kuuden tunnin sisällä ulostamisesta (Cammarota ym. 2017). Ulostemateriaali sekoitetaan joko suolaliuokseen tai steriiliin veteen ja se siivilöidään suurempikokoisten partikkeleiden erottelemiseksi. Jos ulostemateriaali jäädytetään myöhempää käyttöä varten, se säilytetään -80ºC asteessa ja toimenpidepäivänä pakastettu ulostemateriaali sulatetaan 37ºC-asteisessa vesihauteessa. Varsinaisessa toimenpiteessä ulostesiirre toimitetaan potilaan maha-

suolikanavaan joko peräruiskeena, kolonoskopiassa (paksusuolen tähystys) tai gastroskopiassa (mahalaukun tähystys) (Lahtinen ym. 2019). Suolistosta eristettyjä bakteerikantoja sisältävien ulostekapseleiden uskotaan myös yleistyvän tulevaisuudessa.

Kuten muihinkin lääkehoitoihin, myös ulostesiirtohoitoon voi liittyä sivuvaikutuksia. *C. difficile* -potilailla yleisimpiä lyhytkestoisia haittavaikutuksia ovat olleet lievät maha-suolikanavan oireet sekä kuumeilu (Cammarota ym. 2017, Lahtinen ym. 2019). Tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavilla edellä mainittujen oireiden lisäksi myös tautitilan heikentymistä on raportoitu (Cammarota ym. 2017). Joitakin pitkäaikaissairauksia on myös esiintynyt ulosteensiirron jälkeen, vaikkakin syy-seuraussuhde ulosteensiirtoon on edelleen epäselvä (Cammarota ym. 2017, Lahtinen ym. 2019).

4. ULOSTEENSIIRTO JA TULEHDUKSELLISET SUOLISTOSAIRAUDET

Ulosteensiirron tehokkuutta ja turvallisuutta sekä haavaisen koliitin että Crohnin taudin hoidossa on arvioitu vain parissa meta-analyysissa (Paramsothy ym. 2017b, Caldeira ym. 2020). Caldeira ym. (2020) molemmat tautimuodot huomioineen meta-analyysin tulokset perustuivat 36 määrälliseen tutkimukseen, joista yhdeksän (n=355) oli tutkimusasetelmaltaan satunnaistettuja, kontrolloituja tutkimuksia (randomized controlled trial, RCT). RCT-tutkimuksiin perustuneen analyysin mukaan sekä kliininen remissio että kliininen vaste saavutettiin yli 1,5-kertaisesti ulosteensiirron saaneilla kontrolliryhmään verrattuna. Analyysin mukaan kliinisen remission taso ulosteensiirron saaneilla oli 46 % ja kliinisen vasteen taso 54,4 %. Paramsothy kollegoineen (2017b) puolestaan tarkastelivat meta-analyysissaan tautimuotoja erikseen. Taulukoihin on koottu yhteenveto ulosteensiirtoa haavaisen koliitin (Taulukko 4) ja Crohnin taudin (Taulukko 5) hoidossa käsitelleistä tutkimuksista.

4.1 Ulosteensiirto ja haavainen koliitti

Imdad kollegoineen (2018) kokoamassa meta-analyysissa käsiteltiin neljää RCT-tutkimusta (n=277), jotka koskivat ulosteensiirtoa aktiivisen haavaisen koliitin hoidossa (Imdad ym. 2018). Meta-analyysin perusteella ulosteensiirron saaneilla kliinisen remission taso 8-viikkoisten seurantajaksojen jälkeen oli kaksinkertainen (37 %) kontrolliryhmään (18 %) verrattuna. Lisäksi interventioryhmässä saavutettiin kliininen vaste 1,7-kertaisesti ja endoskooppisesti

todettu remissio lähes kolme kertaa useammin kuin kontrolliryhmässä. Sivuvaikutukset olivat yhtä yleisiä molemmissa ryhmissä.

Paramsothy ym. (2017b) meta-analyysi sisälsi yhteensä 41 ulosteensiirtoa haavaisen koliitin hoidossa käsitellyttä tutkimusta (Paramsothy ym. 2017b). Meta-analyysin ensisijaiseksi päätemuuttujaksi määritettiin kliininen remissio, jonka saavutti kaiken kaikkiaan 36 % ulosteensiirron saaneista. Pelkkien kohorttitutkimusten perusteella 33 % saavutti remission ja kliinisen vasteen 52 %. Neljän RCT-tutkimuksen (n=140) perusteella ulosteensiirrosta havaittiin olevan yli kaksinkertainen hyöty sekä kliinisen remission että vasteen saavuttamiseksi. Tulokset osoittivat, että useammat ulosteensiirron toimenpidekerrat sekä antoreitti maha-suolikanavan alaosan kautta lisäsivät remission todennäköisyyttä. Kaikissa tuloksissa heterogeenisyys oli kohtuullista, eikä julkaisuharhaa tutkimuksiin liittynyt. Samankaltaisiin tuloksiin pääsi myös Caldeira tutkimusryhmineen (2020), sillä he havaitsivat meta-analyysissaan kliinisen remission olleen 35 % ja vasteen 54,6 % ulosteensiirtohoidon saaneista, haavaista koliittia sairastavista potilaista, mutta tulos ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä.

Ulosteensiirron vaikutusta sekä turvallisuutta selvittäneessä RCT-tutkimuksessa (Moayyedi ym. 2015) annettiin haavaista koliittia sairastaville potilaille joko uloste- (n=38) tai lumesiirre (n=37) peräruiskeena kerran viikossa 6 viikon ajan. Ensisijaisena päätemuuttujana pidettiin haavaisen koliitin remissiota (Mayo-score ≤ 2; Mayo-scoren endoskopialöydös = 0) viikolla 7. Interventiojakson jälkeen ulosteensiirron saaneet (24 %) olivat saavuttaneet taudin remission useammin kuin kontrolliryhmässä (5 %). Oireiden helpottumisessa ja elämänlaatua mitanneissa tuloksissa ei kuitenkaan ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä. Sen sijaan ne potilaat, joilla diagnoosi oli tehty hiljattain (enintään vuoden sisällä), vastasivat hoitoon todennäköisemmin kuin ne, joilla diagnoosi oli saatu aiemmin.

Rossen ym. (2015) tutkivat ulosteensiirtoa potilailla, joiden tautimuoto oli miedon ja kohtuullisesti aktiivisen välillä (Rossen ym. 2015). Interventioryhmään kuuluneet potilaat (n=23) saivat ulosteensiirron ja kontrolliryhmä (n=25) lumesiirteen maha-suolikanavan yläosan kautta. Sama toimenpide toistettiin kolmen viikon kuluttua. Ensisijaisena päätemuuttujana tutkimuksessa oli kliininen remissio haavaisen koliitin kliinistä aktiivisuutta määrittävän indeksin (the Simple Clinical Colitis Activity Index, SCCAI) sekä Mayo-scoren endoskopialöydösten perusteella viikolla 12. Tutkimustulosten perusteella ulosteensiirrolla ei havaittu olevan merkitsevää hyötyä kliinisen eikä endoskooppisen remission saavuttamiseksi.

Wei ym. (2016) tutkimuksen tarkoituksena oli kartoittaa liukoisen kuidun, pektiinin, vaikutusta ulosteensiirron tehokkuuteen sekä vakaamman mikrobidiversiteetin ylläpitoon haavaista koliittia sairastavilla potilailla (Wei ym. 2016). Tutkittavat (n=20) jaettiin kahteen ryhmään, joista kaikki saivat ulosteensiirron kolonoskopiassa. Toinen ryhmistä (n=10) sai suun kautta nautittavaa pektiinilisää viiden vuorokauden ajan ulosteensiirron jälkeen. Ensisijaisen päätemuuttujan eli kliinisen remission (Mayo-score ≤ 2) viikolla 12 saavutti 30 % pelkän ulosteensiirron ja 40 % sekä ulosteensiirron että pektiinihoidon saaneista. Kliinisen vasteen saavuttaneita oli 70 % pelkän ulosteensiirron, kun taas 60 % ulosteensiirron sekä pektiinilisän saaneista. Vaikka merkitseviä eroja ryhmien välillä ei havaittu tulehdusmarkkereiden, ulosteen kalprotektiinitasojen eikä potilaiden elämänlaatua mitanneen kyselyn (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) tuloksissa, olivat tulokset Mayo-scoren osalta merkitsevästi matalammat pektiiniä saaneiden ryhmässä viikkojen 4 ja 12 mittauksissa. Lisäksi molempien ryhmien tuloksissa havaittiin, että Mayo-scoren tasot olivat pienimmillään viikolla 4, mutta kohosivat viikolle 12 saavuttaessa.

Paramsothy ym. (2017a) halusivat selvittää tiheästi annetun, useammalta luovuttajalta peräisin olevan ulostesiirron vaikutusta aktiivisen haavaisen koliitin hoitoon (Paramsothy ym. 2017a). Intervention ensimmäinen toimenpide tehtiin kolonoskopiassa, jonka jälkeen hoito toistettiin peräruiskeena viitenä päivänä viikossa seuraavan 8 viikon ajan. Kaksoissokkoutetun interventiojakson jälkeen tutkimusta jatkettiin sokkouttamattomaan tutkimukseen, jossa aiemmin kontrolliryhmässä (n=40) olleet saivat myös ulostesiirtohoidon. Ensisijaiseksi päätemuuttujaksi määritettiin steroiditon, kliininen remissio sekä hoitovaste viikolla 8, joka hoitoaieanalyysin (intention-to-treat, ITT) perusteella saavutettiin interventioryhmässä (n=41) yli kolme kertaa todennäköisemmin kuin kontrolliryhmässä. Jo viikolla 4 kliininen vaste oli merkitsevästi runsaampaa ulosteensiirron saaneilla, mutta merkitsevää eroa ei havaittu kliinisen remission osalta. Sen sijaan viikolla 8 ulosteensiirron saaneet olivat saavuttaneet sekä kliinisen remission että vasteen yli kaksi kertaa useammin kuin kontrolliryhmässä olleet potilaat. Myös endoskooppisesti määritetyn vasteen taso havaittiin interventioryhmässä jopa kolminkertaiseksi, kun taas endoskooppisessa remissiossa ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa.

Costellon ym. (2019) tutkimuksen tavoitteena oli selvittää lyhytkestoisen ulostesiirtohoidon tehoa haavaisen koliitin remission saavuttamiseksi (Costello ym. 2019). Tässä RCT-tutkimuksessa potilaat saivat ensin joko anaerobisesti käsitellyn ulostesiirteen (n=38) tai

lumesiirteen (n=35) kolonoskopiassa. Toimenpiteen jälkeen potilaille annettiin kaksi peräruisketta noin viikon sisällä ensimmäisestä ulosteensiirteestä ja heitä seurattiin kahdeksan viikon ajan. Alun perin kontrolliryhmään kuuluneet potilaat saivat saman hoitokokonaisuuden viikon 8 jälkeen, ja heidän seurantajaksonsa kesti 12 kuukautta. Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana pidettiin steroiditonta remissiota (Mayo-score ≤ 2; Mayo-scoren endoskopialöydös ≤ 1) viikolla 8, jonka saavutti 32 % interventioryhmästä ja 9 % kontrolliryhmästä. Sekä kliinisen remission että vasteen tasot olivat yli nelinkertaiset interventioryhmässä verrattuna lumesiirteen saaneisiin. Lisäksi Mayo-score-pisteet olivat laskeneet kaksi kertaa enemmän interventio- kuin kontrolliryhmässä kahdeksan viikon aikana.

Sood ym. (2019) tutkimuksessa selvitettiin puolestaan ulosteensiirron vaikutusta haavaista koliittia sairastavien potilaiden remission pysyvyyteen (Sood ym. 2019) Ensisijaiseksi päätemuuttujaksi määritettiin steroidittoman, kliinisen remission pysyvyys (Mayo-score ≤ 2; Mayo-scoren osittaiset pisteet ≤ 1). Toissijaisena päätepisteenä pidettiin sekä endoskooppista (Mayo-score endoskopialöydös = 0) että histologista remissiota viikolla 48. Ennen tutkimusta potilaita oli hoidettu lääkityksellä ja he olivat saaneet ulosteensiirron seitsemän kertaa kolonoskopiassa remission saavuttamiseksi. Kliinisen remission saavuttaneet potilaat jaettiin interventio- (n=31) ja kontrolliryhmään (n=30), joissa he saivat joko uloste- tai lumesiirteen kolonoskopiassa 8 viikon välein, yhteensä 48 viikon ajan. Lopputuloksena havaittiin, että ensisijaisen päätemuuttujan saavutti suurempi osuus ulosteensiirron saaneista, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Sen sijaan toissijaisista päätemuuttujista sekä endoskooppisen että histologisen remission saavutti merkitsevästi useammin ulosteensiirron kuin lumesiirron saaneet. Seurantajakson jälkeen interventioryhmässä olleilla potilailla havaittiin myös enemmän endoskooppisesti todettua limakalvon kunnon paranemista. Vastaavasti tulehdusmarkkereiden (ESR ja CRP) tasot olivat merkitsevästi korkeammat kontrolli- kuin interventioryhmässä tutkimusjakson jälkeen.

Adler kumppaineineen (2019) halusivat kartoittaa kapselimuotoisen ulostesiirron siedettävyyttä ja turvallisuutta haavaisen koliitin ylläpitohoidossa (Adler ym. 2019). Tutkittaville (n=15) oli annettu ensin yksittäinen ulosteensiirto kolonoskopiassa, jonka jälkeen tutkittavat saivat 10 kapselimuotoista siirrettä viikoittain yhteensä 6 viikon ajan. Taudin hoitoon tarkoitettua lääkitystä jatkettiin. Ensisijaiseksi päätemuuttujaksi asetettiin hoidon turvallisuutta määrittävä, Yhdysvaltain terveysviraston luokitus, jolla kartoitettiin sivuvaikutusten tai hoidon tarpeen lisääntymistä. Myös Mayo-scoren osittaisia pisteitä seurattiin. Tutkimusjakson aikana vakavia sivuvaikutuksia tai lääkehoidon tarpeen lisääntymistä ei esiintynyt, mutta neljä potilasta koki

lieviä maha-suolikanavan oireita. Kaksi sivuvaikutuksia saaneista potilaista keskeytti hoidon seurantajaksolla ja lopulta 11 potilasta suoritti hoidon loppuun asti. Vaikka heillä Mayo-scoren osapisteiden keskiarvo väheni 23 prosenttia, ei tulos ollut tilastollisesti merkitsevä.

Myös Cold kollegoineen (2019) tutkivat kapselimuotoisen, useammalta luovuttajalta peräisin olevan ulostemateriaalin vaikutusta aktiiviseen haavaiseen koliittiin (Cold ym. 2019). Tutkittavat (n=7) saivat ulosteensiirron kapselimuodossa (25 kpl/vrk) 50 vuorokauden ajan muun lääkityksen ohella. Tutkimukselle ei määritetty karkeita päätemuuttujia, mutta ulosteensiirron vaikutusta seurattiin kuuden kuukauden ajan SCCAI-indeksillä. Myös ulosteen kalprotektiinitasoja sekä mikrobidiversiteettiä selvitettiin ulostenäytteistä, ja potilaiden elämänlaatua kartoitettiin IBDQ-kyselyllä. Jo kahden viikon jälkeen 85,7 % potilaista saavutti kliinisen vasteen, jonka kaikki tutkittavat saavuttivat viikolle 4 mennessä. Neljän viikon jälkeen 71,4 % potilaista oli saavuttanut remission (SCCAI $\leq$ 2). 57,1 % potilaista oli edelleen remissiossa kuusi kuukautta kestäneen seurantajakson jälkeen. Sen lisäksi, että IBDQ-kyselyn tulokset paranivat jokaisella kontrollikerralla, myös ulosteen kalprotektiinin mediaaniarvo väheni merkitsevästi toimenpidejakson aikana. Vakavia sivuvaikutuksia ei tutkimuksessa raportoitu.

Taulukko 4. Tutkimustuloksia ulosteensiirrosta haavaisen koliitin hoidossa

Viite (maa)	Tutkimusasetelma	N	Tutkimusmenetelmät	Päätemuuttuja	Tärkeimmät tulokset
Moayyedi ym. 2015 (Kanada)	RCT	75 (FMT: 38)	Uloste- tai lumesiirre peräruiskeena kerran viikossa 6 viikon ajan	Remissio (Mayo-score ≤ 2; Mayo-scoren endoskopialöydös = 0) viikolla 7.	Ulosteensiirron saaneet saavuttivat remission useammin kuin lumesiirteen saaneet.
Rossen ym. 2015 (Alankomaat)	RCT	48 (FMT: 23)	Uloste- tai lumesiirre maha-suolikanavan yläosan kautta. Toimenpide toistettiin 3 viikon kuluttua	Kliininen remissio (SCCAI ≤ 2; Mayo-scoren endoskopialöydös-pisteiden väheneminen ≥ 1) viikolla 12.	Ei merkitsevää eroa tuloksissa interventio- ja kontrolliryhmien välillä.
Wei ym. 2016 (Kiina)	RCT/ prospektiivinen kohorttitutkimus	20 (FMT: 10; FMTP: 10)	Kaikille tutkittaville yksittäinen ulosteensiirre kolonoskopiassa; FMTP-ryhmälle pektiinilisä 5 vuorokauden ajan ulosteensiirron jälkeen.	Kliininen remissio (Mayo-score ≤ 2) viikolla 12.	Remission saavutti 30 % FMT-ryhmästä ja 40 % FMTP-ryhmästä. Mayo-score merkitsevästi matalampi FMTP-ryhmässä viikoilla 4 ja 12.
Paramsothy ym. 2017a (Australia)	RCT	80 (FMT: 4)	Uloste- tai lumesiirre kolonoskopiassa; Peräruiskeet 5x/vko 8 viikon ajan (= yht. 40 peräruisketta)	Steroiditon, kliininen remissio sekä endoskooppinen remissio tai vaste viikolla 8.	Kliininen remissio, kliininen vaste sekä endoskooppinen vaste saavutettiin interventioryhmässä useammin.
Costello ym. 2019 (Australia)	RCT	73 (FMT: 38)	Uloste- tai lumesiirre kolonoskopiassa; 2 peräruisketta seuraavan 7 vuorokauden sisällä	Steroiditon remissio (Mayo-score ≤ 2; Mayo-scoren endoskopialöydös ≤ 1) viikolla 8	Sekä kliininen remissio että vaste saavutettiin useammin interventioryhmässä.
Sood ym. 2019 (Intia)	RCT	61 (FMT: 31)	Lääkityksellä sekä ulosteensiirroilla saavutetun remission jälkeen potilaat saivat uloste -tai lumesiirteen kolonoskopiassa 8 viikon välein, yhteensä 48 viikon ajan.	Steroidittoman, kliinisen remission pysyvyys (Mayo-score ≤ 2; Mayo-scoren kaikki osapisteet ≤ 1) viikolla 48.	Ulosteensiirron saaneet saavuttivat sekä endoskooppisen että histologisen remission useammin. Kontrolliryhmässä tulehdusmarkkerien tasot korkeammat viikolla 48.

Viite (maa)	Tutkimusasetelma	N	Tutkimusmenetelmät	Päätemuuttuja	Tärkeimmät tulokset
Adler ym. 2019 (Yhdysvallat)	Prospektiivinen kohorttitutkimus	15	Kolonoskopiassa annetun ulosteensiirron jälkeen 10 kapselimuotoista ulostesiirrettä viikoittain 6 viikon ajan.	Hoidon turvallisuutta kartoittava, Yhdysvaltain terveysviraston luokitus ≥ 2 (sivuvaikutusten ilmeneminen tai hoidon tarpeen lisääntyminen)	Vakavia sivuvaikutuksia tai lääkehoidon tarpeen lisääntymistä ei esiintynyt tutkimusjaksolla.
Cold ym. 2019 (Tanska)	Prospektiivinen kohorttitutkimus	7	Kapselimuotoinen ulostesiirre 50 vrk ajan muun lääkityksen ohella; annos 25 kapselia/vrk.	Ei määritetty päätemuuttujia, mutta 6 kk ajan seurattiin ulosteensiirron vaikutusta mittaamalla SCCAI-, FCal- ja IBDQ-tasoja. Myös suoliston mikrobidiversiteetin muutoksia analysoitiin.	Neljän viikon jälkeen 71,4 % potilaista oli saavuttanut remission (SCCAI ≤ 2). 57,1 % potilaista oli edelleen remissiossa kuusi kuukautta kestäneen seurantajakson jälkeen.

RCT, randomized controlled trial, satunnaistettu kontrollitutkimus; FMT, fecal microbiota transplantation, ulosteensiirto; SCCAI, the Simple Clinical Colitis Activity Index, haavaisen koliitin kliininen aktiivisuusindeksi; FMTP, FMT combined with pectin, ulosteensiirto yhdistettynä pektiinilisään; FCal, fecal calprotectin, ulosteen kalprotektiini; IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavien potilaiden elämänlaatua mittaava kysely

4.2 Ulosteensiirto ja Crohnin tauti

Sekä Caldeiran ym. (2020) että Paramsothyn ym. (2017b) meta-analyyseissa tarkasteltiin ulosteensiirtoa myös Crohnin taudin hoidossa. Paramsothyn kollegoineen (2017b) kokoama meta-analyysi sisälsi yhteensä 11 tutkimusta (n=83), joiden yhdistettyjen tulosten perusteella 50,5 % potilaista saavutti kliinisen remission ulosteensiirrolla. Pelkkien kohorttitutkimusten perusteella potilaista 52 % saavutti remission, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kliinisen vasteen kuitenkin tavoitti kohorttitutkimusten perusteella 63 % potilaista. Caldeira ym. (2020) puolestaan havaitsivat remission 47,6 % ja vasteen 57,9 % Crohnin tautia sairastavista potilaista, mutta tämäkään tulos ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä.

Cui ym. (2015) tutkivat ulosteensiirron soveltuvuutta, tehokkuutta sekä turvallisuutta jatkuvan Crohnin taudin hoidossa (Cui ym. 2015). Tutkittavien (n=30) tuli lopettaa oma lääkitys viikkoa ennen toimenpidettä, mutta ulosteensiirron jälkeen he saivat mesalatsiinia (5-ASA) taudin helpottumisen ja remission vahvistamiseksi. Ulosteensiirto annettiin gastroskopiassa. Taudin aktiivisuutta määritettiin HBI-kriteeristöllä perustuen vatsaoireisiin, tutkimuslöydöksiin sekä suoliston ulkopuolisiin oireisiin. Vakavia sivuvaikutuksia ei ilmaantunut toimenpiteen aikana, eikä 6–15 kuukautta kestäneellä seurantajaksolla. Tulosten mukaan HBI-tasot laskivat jokaisessa mittauspisteissä viikon jälkeen ulosteensiirrosta. Ensimmäisen viikon jälkeen tautitilan kohentumista koki 83,3 % ja remission 60 % potilaista osoittaen, että vaste saavutettiin nopeasti. Kliininen parantuminen (86,7 %) sekä remissio (76,7 %) saavuttivat huipun kuukauden jälkeen. Lisäksi CRP-tasot olivat laskeneet merkitsevästi viikon jälkeen, minkä lisäksi ESR-tasot vähenivät kuukauden jälkeen toimenpiteestä.

Vaughnin ym. (2016) tarkoituksena oli määrittää ulosteensiirron vaikutusta aktiivista Crohnin tautia sairastavien potilaiden (n=19) hoidossa, jotka saivat yksittäisen ulosteensiirteen kolonoskopiassa (Vaughn ym. 2016). Potilaiden mikrobidiversiteettiä, mukoosan T-solujen fenotyyppiä sekä kliinisiä ja inflammatorisia parametreja määritettiin yli 12 viikkoa sekä ulosteensiirron turvallisuutta yli 26 viikon ajan. Viikolla 4 58 % tutkittavista oli saavuttanut kliinisen vasteen, joka pysyi viikolle 8 42 %:lla ja viikolle 12 32 %:lla potilaista. Lisäksi sekä HBI-tasot että elämänlaatua mitanneen kyselyn (short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, sIBDQ) tulokset kohenivat merkitsevästi ulosteensiirron jälkeen, kun taas CRP- ja CDEIS-tasoissa ei tapahtunut merkitseviä muutoksia. Tutkittavilla havaittiin säätelijä-T-solujen lisääntymistä lamina propriassa 12 viikkoa ulosteensiirron jälkeen, joskin eroa vasteen saaneiden ja ei-saaneiden välillä ei ollut. Lisäksi lisääntyneeseen energia-aineenvaihduntaan

sekä solurakenteisiin liittyvien metaboliareittien tehostumista havaittiin vasteen saaneilla. Tavallisimmin tutkimuksessa raportoitu sivuvaikutus oli maha-suolikanavan oire, mieto vatsakramppi tai ummetus. Vakavia sivuvaikutuksia ei havaittu 26-viikkoisen tutkimusjakson aikana.

Wang ym. (2018) sen sijaan tutkivat ulosteensiirtoon liittyviä, lyhyen ajan vaikutuksia sekä mahdollisia pitkäaikaisvaikutuksia (Wang ym. 2018). Tutkimuksessa (n=139) haluttiin myös selvittää, eroavatko mikrobiotan manuaalinen ja automaattinen eristysmenetelmä toisistaan sivuvaikutusten tai hoidon tehokkuuden kannalta. Kahden vuoden jälkeen seurannassa oli 106, ja viiden vuoden jälkeen 32 potilasta. Sivuvaikutuksia määritettiin viisiportaisen Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) -kriteeristön mukaisesti, kun taas ulosteensiirron tehokkuutta analysoitiin HBI-kriteeristöllä perustuen vatsaoireisiin, tutkimuslöydöksiin sekä suoliston ulkopuolisiin oireisiin. Kliinistä vastetta indikoi HBI-tason väheneminen > 3, kun taas remissiota tarkoitti HBI ≤ 4 kuukauden jälkeen ulosteensiirrosta. Toimenpide toteutettiin maha-suolikanavan yläosan kautta. Viikon jälkeen ulosteensiirrosta yhteensä 13,6 % ulosteensiirroista liittyi sivuvaikutuksia, joista 84 % liittyi todennäköisesti ulosteensiirtoon. Kaikista sivuvaikutuksista suurin osa hävisi itsestään ja vain 16 % jouduttiin lääkitsemään. Sen lisäksi, ettei viikon jälkeen havaittu enää sivuvaikutuksia, ei seurantajaksolla yhtään vakavaa haittaa raportoitu. Vaikka mikrobiotan eristysmenetelmien ei havaittu vaikuttavan ulosteensiirron tehokkuuteen, todettiin manuaalisen eristysmenetelmän altistavan sivuvaikutuksille yli kolminkertaisesti. Tulosten perusteella havaittiin myös, että kuukauden mittainen seurantajakso näyttäisi olevan suositeltavaa ulosteensiirrosta seuraavien sivuvaikutusten määrittämiseksi.

Gutinin ym. (2019) tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää yksittäisen ulosteensiirron kliinisiä ja endoskooppisia vaikutuksia Crohnin tautia sairastaville potilaille, ja mitä muutoksia suolistomikrobiomissa hoidon seurauksena ilmenee (Gutin ym. 2019). Tutkittaville (n=10) annettiin ulosteensiirto kolonoskopiassa. Ensisijaiseksi päätemuuttujaksi asetettiin kliininen vaste (HBI-pisteiden väheneminen ≥ 3) kuukauden aikana ulosteensiirrosta, jonka saavutti 30 % potilaista. Lisäksi yksi potilas saavutti kliinisen remission kuukauden aikana ulosteensiirrosta. Tulokset osoittivat, ettei tilastollisesti merkitseviä muutoksia tapahtunut kliinisissä parametreissa riippumatta siitä, saavutettiinko vaste vai ei. Myöskään SES–CD-tasot eivät olleet muuttuneet merkitsevästi niillä potilaalla, joille toistettiin kolonoskopiatutkimus kuukauden kuluttua ulosteensiirrosta. Kaksi potilasta koki merkittäviä haittavaikutuksia, jotka

vaativat lisääntynyttä hoidon tarvetta, ja joiden vuoksi tutkimus jouduttiin keskeyttämään ennenaikaisesti.

Li kumppaneineen (2019) pyrkivät selvittämään optimaalista ajoitusta toistetulle ulosteensiirron hoitojaksolle pitkäaikaisten kliinisten vaikutusten ylläpitämiseksi (Li ym. 2019). Tutkimuksen lopulliseen analyysiin sisältyi 69 kahdesti ulostesiirron saanutta ja ensimmäisestä ulostesiirrosta hyötynyttä potilasta. Ensisijaisena päätemuuttujana pidettiin kliinisen vasteen kestoa molempien ulosteensiirtojen kertojen jälkeen, mikä tarkoitti vasteen pysymisaikaa ulosteensiirron ja taudin uusiutumisen tai tautiin liittyvän oireilun välillä. Lisäksi ulosteen mikrobiotan koostumusta sekä virtsan metabolomiikkaa analysoitiin seurantajakson aikana. Molemmat ulosteensiirrot annettiin ruoansulatuskanavan yläosan kautta. Potilaita lääkittiin mesalatsiinilla sekä alkutilanteessa että seurantajakson aikana. Neljän viikon jälkeen ensimmäisestä ulosteensiirrosta 68 % saavutti remission ja 91 % vasteen HBI-indeksillä määrittäen. Loput potilaat kokivat osittaisen vasteen neljän viikon jälkeen, minkä lisäksi tautiin liittyvä oireilu oli helpottunut. Myös HBI-tasot olivat laskeneet merkitsevästi verrattuna alkutilanteeseen (4,12 ± 1,69 vs. 8,51 ± 2,55) ja juuri ennen toista ulosteensiirtoa HBI-tasot olivat edelleen alempana kuin alkutilanteen tasot (5,48 ± 2,92 vs. 8,51 ± 2,55). Vasteen pysymisen mediaaniaika ensimmäisen ulosteensiirron jälkeen 69 potilaalla oli 125 vuorokautta, kun taas toisen ulosteensiirron jälkeen 56 potilaalla 176,5 vuorokautta. Vaikka kliininen vaste pysyi kauemmin toisen hoitokerran jälkeen, ei ero ensimmäiseen pysymisaikaan nähden ollut merkitsevä. Vakavia haittavaikutuksia ei havaittu toimenpiteiden aikana, niiden jälkeen eikä seurantajakson aikana.

Sokol tutkimusryhmineen (2020) tutkivat ulosteensiirron vaikutusta remission pysyvyyteen Crohnin tautia sairastavilla potilailla (Sokol ym. 2020). Ennen ulosteensiirtoa potilaat saivat kortikosteroideja suun kautta ja remission saavuttaessaan heidät jaettiin satunnaistetusti kahteen ryhmään. Toinen ryhmä (n=8) sai ulosteensiirron ja toinen (n=9) lumesiirteen kolonoskopiassa. Ensisijaisena päätemuuttujana pidettiin terveen mikrobiotan kiinnittymistä potilaan suolistoon 6 viikon jälkeen ulosteensiirrosta, jota yksikään tutkittavista ei kuitenkaan saavuttanut. Vaikka viikoilla 10 ja 24 steroiditon, kliininen remissio saavutettiin useammin interventio- kuin kontrolliryhmässä, ei tulos ollut tilastollisesti merkitsevä. CDEIS-tasot sen sijaan vähenivät merkitsevästi kuuden viikon jälkeen ulosteensiirrosta interventioryhmässä, muttei kontrolliryhmässä. Lisäksi ulosteensiirron saaneilla CRP-tasot pysyivät vakaana kuuden viikon jälkeen, kun taas kontrolliryhmässä ne olivat nousseet merkitsevästi.

Yang ym. (2020) halusivat määrittää eri menetelmin annetun ulosteensiirron tehokkuutta ja turvallisuutta Crohnin taudin hoidossa (Yang ym. 2020). 31 tutkittavasta osa (n=16) sai ulosteensiirron gastroskopiassa ja osa kolonoskopiassa (n=15). Toinen ulosteensiirto annettiin viikon kuluttua ensimmäisestä toimenpiteestä. Ensisijaisena päätemuuttujana oli kliininen remissio Crohnin taudin kliinistä aktiivisuutta määrittävällä indeksillä (Crohn's Disease Activity Index, CDAI), kliininen vaste (CDAI-tason lasku > 100) tai endoskooppinen remissio (SES–CD-pisteiden väheneminen 0–2 tai > 50 %) viikolla 8. Kaiken kaikkiaan 77,8 % potilaista saavutti kliinisen vasteen ja 66,7 % kliinisen remission jo kahden viikon jälkeen ulosteensiirrosta. Merkitseviä eroja antoreittien tai ulosteenluovuttajien ominaisuuksien kesken ei ryhmien välillä havaittu. 8-viikkoisen seurantajakson aikana kliinisen remission, CDAI-, CRP- ja ESR-tasot muuttuivat; remissiohuippu nähtiin viikolla 2, kun taas CDAI saavutti pienimmän tasonsa viikon jälkeen toimenpiteestä. Sekä CRP- että ESR-tasot vähenivät seurantajakson aikana, CRP-tasojen saavuttaessa parhaimmat arvonsa viikolla 2 ja ESR-tasojen viikolla 4. Yksikään potilaista ei kuitenkaan tavoittanut SES–CD-tasojen vähenemistä vaadittujen arvojen mukaisesti tarkoittaen, ettei endoskooppista remissiota saavutettu.

Taulukko 5. Tutkimustuloksia ulosteensiirrosta Crohnin taudin hoidossa

Viite (maa)	Tutkimusasetelma	N	Tutkimusmenetelmät	Päätemuuttuja	Tärkeimmät tulokset
Cui ym. 2015 (Kiina)	Prospektiivinen kohorttitutkimus	30	Yksittäinen ulosteensiirto gastroskopiassa.	Ei määritetty päätemuuttujia. Kliinistä tautitilan paranemista (HBI > 3) sekä remissiota (HBI ≤ 4) seurattiin 15 kk ajan.	Kuukauden jälkeen ulosteensiirrosta tautitilan parantuminen 86,7 %:lla ja kliininen remissio 76,7 %:lla potilaista. Tulehdusmarkkerit (CRP, ESR) laskivat merkitsevästi.
Vaughn ym. 2016 (Yhdysvallat)	Prospektiivinen kohorttitutkimus	19	Yksittäinen ulosteensiirto kolonoskopiassa.	Kliininen vaste (HBI > 3) ilman lisälääkityksen tarvetta 4 viikkoa ulosteensiirron jälkeen.	58 % potilaista saavutti kliinisen vasteen. HBI-tasot sekä potilaiden elämänlaatu sIBDQ-kyselyllä mitaten parantuivat koko tutkimusjakson ajan.
Wang ym. 2018 (Kiina)	Prospektiivinen kohorttitutkimus	Alussa 139; 2v. 106; 5v. 32	Ulosteensiirto tehtiin gastroskopiassa. Ulostesiirteet oli käsitelty joko manuaalisesti tai automaattisesti.	Ei määritetty päätemuuttujia. Kliinistä vastetta indikoi HBI-pisteiden väheneminen > 3. Kliininen remissio (HBI ≤ 4) 1 kk jälkeen ulosteensiirrosta.	Suurin osa sivuvaikutuksista ilmeni ensimmäisen viikon aikana ulosteensiirrosta; kuukauden jälkeen ei haittoja raportoitu lainkaan. Haittavaikutukset liittyivät manuaalisesti käsiteltyyn siirteeseen.
Gutin ym. 2019 (Yhdysvallat)	Prospektiivinen kohorttitutkimus	10	Yksittäinen ulosteensiirto kolonoskopiassa.	Kliininen vaste (HBI -pisteiden väheneminen ≥ 3) 1 kk jälkeen ulosteensiirrosta	30 % potilaasta saavutti ensisijaisen päätemuuttujan. Ei merkitseviä eroja kliinisissä parametreissa (HBI, CRP, ESR, ulostustiheys, FCal kivut) vasteen saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden välillä.
Li ym. 2019 (Kiina)	Prospektiivinen kohorttitutkimus	69	Molemmat ulosteensiirrot maha-suolikanavan yläosan kautta.	Kliinisen vasteen ylläpitoaika molempien ulostesiirtojen jälkeen (ts. aikajakso ensimmäisen ulosteensiirron ja taudin uusiutumisen/oireilun välillä)	Ylläpitoajan mediaani ensimmäisen ulosteensiirron jälkeen 69 potilaalla 125 vrk; toisen ulosteensiirron jälkeen 56 potilaalla 176,5 vrk. HBI-tasot laskivat ensimmäisen 4 viikon aikana.

Viite (maa)	Tutkimusasetelma	N	Tutkimusmenetelmät	Päätemuuttuja	Tärkeimmät tulokset
Sokol ym. 2020 (Ranska)	RCT	17 (FMT: 8)	Kortikosteroidilääkityksellä saavutetun remission jälkeen potilaat saivat joko uloste- tai lumesiirteen kolonoskopiassa.	Luovuttajan mikrobiotan kiinnittyminen potilaan suolistoon 6 viikon jälkeen ulosteensiirrosta.	Yksikään tutkittavista ei saavuttanut ensisijaista päätemuuttujaa. Interventioryhmässä CRP-tasot pysyivät muuttumattomina, kun taas kontrolliryhmässä ne nousivat. Vastaavasti CDEIS-tasot laskivat ulosteensiirron saaneilla, muttei lumesiirteen saaneilla.
Yang ym. 2020 (Kiina)	RCT	31 (GG: 15; CG: 16)	GG-ryhmä sai ulosteensiirron gastroskopiassa, CG-ryhmä kolonoskopiassa. Toimenpiteet toistettiin viikon kuluttua.	Kliininen remissio (CDAI < 150), vaste (CDAI väheneminen > 100) tai endoskooppinen remissio (SES-CD-pisteiden väheneminen 0-2 tai > 50 %) viikolla 8.	77,8 % potilaista saavutti kliinisen vasteen ja 66,7 % kliinisen remission kahden viikon jälkeen ulosteensiirrosta. Sekä CRP- ja ESR-tasot vähenivät. Merkitsevää eroa eri antoreittien välillä ei ilmennyt.

HBI, Harvey-Bradshaw index, Crohnin taudin kliininen aktiivisuusluokitus; CRP, c-reactive protein, C-reaktiivinen proteiini; ESR, erythrocyte sedimention rate, lasko; sIBDQ, short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, lyhennetty versio potilaiden elämänlaatua kartoittavasta kyselystä; FCal, fecal calprotectin, ulosteen kalprotektiini; RCT, randomized controlled trial, satunnaistettu kontrollitutkimus; FMT, fecal microbiota transplantation, ulosteensiirto; CDEIS, Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, Crohnin taudin vaikeusastetta endoskopiassa määritettävä indeksi; GG, gastroscopy group, ulosteensiirron gastroskopiassa saanut ryhmä; CG, colonoscopy group, ulosteensiirron kolonoskopiassa saanut ryhmä; CDAI, Crohn's Disease Activity Index, Crohnin taudin kliininen aktiivisuusindeksi; SES-CD, Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, Crohnin taudin tautiaktiivisuutta endoskooppisesti määritettävä indeksi

4.3 Ulosteensiirto ja suolistomikrobiomin muutokset

Useissa ulosteensiirtohoidon vaikutusta selvittäneissä tutkimuksissa tarkasteltiin tautitilan muutosten lisäksi ulostesiirron aikaansaamia muutoksia potilaan suolistomikrobiomissa. Lähes poikkeuksetta tutkimuksissa hyödynnettiin mikrobiotan profilointiin 16S rRNA-sekvensointimenetelmää.

Tutkimuksissa havaittiin potilaiden suolistomikrobiston diversiteetin vähentyneen verrattuna terveisiin luovuttajiin (Li ym. 2019, Yang ym. 2020). Sekä Costello ym. (2019) että Paramsothy ym. (2017a) täsmensivät eri luovuttajilta yhdistetyn ulostemateriaalin olleen mikrobidiversiteetiltään monipuolisinta, kun taas potilailla monimuotoisuus oli köyhintä. Lisäksi alkutilanteessa potilailla todettiin pääjaksojen *Fusobacteria* lisääntyneisyyttä ja *Firmicutes* vähentyneisyyttä luovuttajiin verrattuna (Li ym. 2019). Heimoihin *Fusobacteriaceae, Enterobacteriaceae* ja *Veillonellaceae* kuuluvien bakteerien määrät havaittiin taasen lisääntyneen potilailla (Vaughn ym. 2016, Li ym. 2019).

Mikrobidiversiteetin havaittiin kuitenkin rikastuvan ulosteensiirron saaneilla (Vaughn ym. 2016, Paramsothy ym. 2017a, Li ym. 2019, Sokol ym. 2020, Yang ym. 2020). Myös Moayyedi ym. (2015) havaitsivat diversiteetin kasvaneen ulosteensiirron saaneilla interventiojakson jälkeen, ja kun ulostesiirtohoidon saaneiden potilaiden ja ulosteenluovuttajien kesken vertailtiin mikrobiotakoostumusta, oli interventioryhmän mikrobiotakoostumus enemmän todellisen luovuttajan kuin satunnaisen luovuttajan kaltainen. Yang'n ym. (2020) tutkimuksessa mikrobiotadiversiteetin muutosta tarkastelevien indeksien arvot nousivat jo kahden viikon jälkeen ulosteensiirrosta osoittaen, että ulosteensiirrolla oli suotuisa vaikutus sekä remission kannalta että suoliston mikrobiotakoostumuksen muovaamiseksi luovuttajan suuntaan.

Costello kollegoineen (2019) havaitsivat, että ulosteensiirron saaneilla diversiteetissä rikastuneet ja hoitovasteen kannalta suotuisiin tuloksiin yhteydessä olleet mikrobit olivat anaerobeja, joista *Anaerofilum pentosovorans* ja *Bacteroides coprophilus* -lajien lisääntynyt määrä liittyi selkeimmin tautitilan lieventymiseen. Li ym. (2019) tutkimuksessa *Faecalibacterium* lisääntyi ulostesiirtohoidon saaneilla, jonka Paramsothy kollegoineen ym. (2017a) edelleen yhdistivät intervention jälkeiseen remissioon. Moayyedi ym. (2015) tutkimuksen huomattavimmat muutokset liittyivät luovuttajan B (*Lachnospiraceae, Ruminococcus*) ja luovuttajan A (*Escherichia, Streptococcus*) mikrobien rikastumisella, joista

luovuttajan B bakteeriprofiili yhdistettiin onnistuneeseen ulosteensiirtoon. Myös Sokol tutkimusryhmineen (2020) yhdistivät heimon *Ruminococcaceae* remission säilymiseen.

Coldin ym. (2019) tutkimuksessa selvisi, että vasteetta jääneiden tutkittavien mikrobiotakoostumus oli alkutilanteessa luovuttajiensa kaltainen, kun taas vasteen saaneiden ja luovuttajien mikrobiotat erosivat toisistaan huomattavammin. Samantyyliseen analyysiin päätyivät myös Gutin ym. (2019), sillä ulosteensiirtohoitoon reagoinneilla havaittiin alhaisempi diversiteetti tutkimuksen alussa. Lisäksi vasteen saavuttaneilla mikrobiota muuttui luovuttajan kaltaiseksi huomattavammin kuin vasteetta jääneillä (Vaughn ym. 2016, Cold ym. 2019). Lajitasolla luovuttajien ja vasteen saavuttaneiden kesken mikrobiotat olivat keskenään kaltaisemmat verrattuna vasteetta jääneisiin sekä neljän että kahdeksan viikon jälkeen ulosteensiirrosta (Vaughn ym. 2016). Vasteen saavuttaneilla heimoihin *Enterobacteriaceae* ja *Bifidobacterium* kuuluvat suvut olivat aluksi runsaampia, kun taas vasteetta jääneillä *Ruminococcaceae* ja *Lachnospiraceae* olivat runsaampia ennen ulosteensiirtoa (Gutin ym. 2019). Vasteen saaneilla *Lachnospiraceae* lisääntyi, mutta vasteetta jääneillä *Ruminococcaceae* sekä *Bacteroides* olivat puolestaan runsaampia hoidon jälkeen.

5. POHDINTA

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli tarkastella ulosteensiirtoa tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa nykyisen tutkimusnäytön valossa. Esiteltyjen meta-analyysien tulokset osoittivat ulostesiirron hyödyn lumesiirteeseen verrattuna erityisesti haavaisen koliitin hoidossa, ja kliinisen remission taso oli vähintään kaksinkertainen kontrolliryhmään verrattuna. Lisäksi Paramsothy ym. (2017b) havaitsivat ulosteensiirron saaneiden potilaiden saavuttaneen sekä kliinisen remission että kliinisen vasteen yli kaksinkertaisesti lumesiirteen saaneisiin verrattuna. Sen sijaan satunnaistettuja kontrollitutkimuksia ulosteensiirrosta Crohnin taudin hoidossa on vasta vähän, eikä meta-analyyseja ulosteensiirron vaikutuksista ainoastaan tämän sairauden hoidossa ole vielä koottu. Vaikka Caldeira ym. (2020) havaitsivat meta-analyysissaan, että Crohnin tautia sairastavista potilaista useampi näytti hyötyvän ulosteensiirrosta koliittipotilaisiin verrattuna, ei tulos ollut tilastollisesti merkitsevä. Sen lisäksi, että Paramsothy kollegoineen (2017b) totesivat, ettei tulos ulostesiirtohoidon ja Crohnin taudin kliinisen remission välillä saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä, näytti analyysiin myös liittyvän julkaisuharhaa. Meta-analyyseissa myös todettiin, että Rossen ym. (2015) tutkimus

lisäsi heterogeenisyyttä ja kun se poistettiin analyyseista, ulosteensiirron ja haavaisen koliitin remission sekä vasteen välinen yhteys kasvoi merkitsevästi.

Sekä tutkittavien että luovuttajien määrä, taudin vaikeusaste, ulosteen- ja lumesiirteen ominaisuudet, toimenpiteeseen liittyvät yksityiskohdat sekä seurantajakson pituudet vaihtelivat tutkimusten kesken. Lähes poikkeuksetta tutkimusten otoskoot jäivät marginaalisiksi, ja erityisesti Cold ym. (2019), Costello ym. (2019), Li ym. (2019), Sokol ym. (2020) sekä Sood ym. (2020) ilmoittivat tilastollisen voiman jääneen tutkimuksissaan riittämättömäksi. Ulosteenluovuttajien määrä yksittäistä potilasta kohden vaihtelivat yhdestä luovuttajasta Paramsothy ym. (2017a) 3–7 luovuttajaan. Tuntemattomilta ulosteenluovuttajilta peräisin oleva, jäädytetty ulostemateriaali havaittiin meta-analyysissa tehokkaammaksi potilaalle tutun luovuttajan tuoreeseen ulostemateriaaliin verraten (Caldeira ym. 2020). Lumesiirteinä RCT-tutkimuksissa käytettiin joko suolaliuosta, potilaan omasta ulosteesta valmistettua siirrettä tai steriiliä vettä. Suurimmassa osassa tutkimuksista potilaille tehtiin suolihuuhtelu ennen ulostesiirron toimenpidettä ja muuttumattomana pysynyttä lääkitystä sai jatkaa tutkimusten aikana. Anti- tai probiootteja ei saanut kuitenkaan käyttää. Onkin esitetty, että ulostesiirtoa edeltävä mikrobilääke-esihoito, suolen tyhjennys sekä limakalvon kunto saattavat vaikuttaa siirretyn mikrobiston säilymiseen (Lahtinen ym. 2019).

Myös ulosteen- ja lumesiirteiden antoreitit vaihtelivat sekä eri tutkimusten että yksittäisten interventioiden sisällä. Pääasiassa ulosteensiirrot tehtiin joko gastro- tai kolonoskopiassa. Useita hoitokertoja sisältäneissä tutkimuksissa ensimmäinen siirre annettiin kolonoskopiassa, kun taas seuraavat siirteet peräruiskeina (Paramsothy ym. 2017a, Costello ym. 2019). Vertailu gastro- tai kolonoskopiassa annettavan ulostesiirron vaikutuksesta Crohnin taudin hoidossa ei kuitenkaan tuottanut merkitseviä eroja eri antoreittien välillä (Yang ym. 2020). Sen sijaan Paramsothy kollegoineen (2017b) huomasivat maha-suolikanavan alaosan kautta annetun ulosteensiirron hieman nostaneen remission tasoa koliittipotilailla. Sekä kahden kapselimuotoista ulostesiirrettä tutkineen kohorttitutkimuksen (Adler ym. 2019, Cold ym. 2019) että Caldeira ym. (2020) meta-analyysin tulosten perusteella kyseinen hoitomuoto osoittautui potentiaaliseksi ja verrattain turvalliseksi.

Sen lisäksi, että hoitoannosten määrät vaihtelivat yhdestä toimenpiteestä Paramsothy ym. (2017a) 40 hoitoannokseen, poikkesivat myös tutkimusten seurantajaksot kahdeksasta viikosta jopa viiteen vuoteen (Wang ym. 2018). Yang ym. (2020) havaitsivat remissiohuipun jo viikolla 2 ja lisäksi Wei ym. (2016) totesivat Mayo-score-pisteiden olleen matalimmillaan viikolla 4,

mutta kohosivat viikolle 12 saavuttaessa. Paramsothy ym. (2017a) tutkimuksessa kliininen vaste todettiin ulosteensiirron saaneilla merkitsevästi useammin jo viikolla 4. Vaikka tutkimustulosten perusteella ulostesiirron vaikutukset ilmenevät varsin nopeasti, saattavat hyödyt olla verrattain lyhytaikaisia. Vaughn ym. (2016) nostivatkin esille, että pitkäaikaisten hyötyjen saavuttamiseksi useammat hoitokerrat voisivat olla tarpeen sekä mikrobiotan kiinnittymisen että tulehduksen hillitsemisen edistämiseksi. Myös Cammarota ym. (2017) totesivat useampien hoitokertojen lisäävän ulostesiirtohoidon onnistumistasoa. Li ym. (2019) ehdottivat, että toinen ulostesiirto olisi suositeltavaa antaa 3–4 kuukauden kuluessa ensimmäisestä. Lisäksi toinen hoitokerta pidensi kliinisen vasteen pysymisaikaa noin kahdella kuukaudella, minkä perusteella tietyin aikavälein annettu ulostesiirtohoito saattaisi lykätä taudin relapsia.

Caldeiran ym. (2020) sekä Paramsothy ym. (2017b) meta-analyysien mukaan yleisimpiä ulosteensiirtoon liitettyjä sivuvaikutuksia olivat ripuli, vatsakivut, huonovointisuus, ilmavaivat sekä kuume, jotka raportoitiin lieviksi ja ohimeneviksi. Caldeira ym. (2020) havaitsivat jäädytetystä ulosteesta valmistettuun siirteeseen liittyvän eniten sivuvaikutuksia. Lisäksi haavaista koliittia sairastaneet (36,9 %) kokivat merkitsevästi enemmän haittavaikutuksia verrattuna Crohnin tautia sairastaviin potilaisiin (5,8 %). Imdad ym. (2018) meta-analyysin tulosten perusteella yleisin ulosteensiirtoon liittynyt, vakavin sivuvaikutus oli suonensisäiseen kortikosteroidilääkitykseen tai kirurgiseen toimenpiteeseen johtanut, haavaisen koliitin paheneminen. Muita raportoituja, vakavia haittoja olivat yksittäiset aspiraatiokeuhkokuume, sytomegalovirus sekä kuolemaan johtanut verenmyrkytys ja toksinen koolonin laajentuma (Paramsothy ym. 2017b). Kaiken kaikkiaan vakavia sivuvaikutuksia havaittiin tutkimuksissa kuitenkin verrattain vähän. Kontrolliryhmien puute tutkimuksissa hankaloittaa sivuvaikutusten määrittämistä; mitkä oireet johtuvat ulosteensiirrosta ja mitkä itse taudin luonnollisesta kulusta tai lumevaikutuksesta (Vaughn ym. 2016, Paramsothy ym. 2017b).

Diagnostisista kriteereistä haavaista koliittia tarkastelleissa tutkimuksissa ensisijaisten päätemuuttujien eli pääasiassa kliinisen remission määrittelyyn käytettiin useimmiten Mayo score-luokitusta sekä siihen pohjautuvia alapisteytyksiä (mm. Mayo-scoren endoskopialöydös). Rossen ym. (2015) tutkimuksessa kliinisen remission saavuttamista arvioitiin SCCAI-indeksin avulla, jota myös Cold ym. (2019) ja Costello ym. (2019) hyödynsivät. Crohnin tautia käsitelleissä tutkimuksissa hyödynnettiin puolestaan HBI- tai CDAI-indeksejä kliinisten muutosten määrittelyyn, kun taas endoskooppisten muutosten tunnistamiseen hyödynnettiin joko CDEIS- tai SES-CD-kriteeristöä. Sivuvaikutusten havainnointiin käytettiin CTCAE-

kriteeristöä ja potilaiden elämänlaadun kartoittamiseen IBDQ-kyselyä. Laboratoriotutkimuksista plasman CRP-, ESR- sekä ulosteen kalprotektiinitasoja tarkasteltiin useimmin.

Ulostesiirron vaikutuksia suolistomikrobiomin koostumukseen selvitettiin useassa tutkimuksessa. Merkittävimmät muutokset pääjaksotasolla tapahtuivat firmikuuttien ja bakteroidien määrän lisääntymisessä. Sen lisäksi, että lajidiversiteetissä havaittiin rikastumista, raportoitiin mikrobiotakoostumuksen muuttumista luovuttajien kaltaisiksi erityisesti vasteen saaneilla. Lisäksi Gutin ym. (2019) havaitsivat, että ulosteensiirtohoidolla vasteen saavuttaneilla mikrobiomin monimuotoisuus oli alkutilanteessa köyhempi. Toisaalta Cold ym. (2019) totesivat, että vasteetta jääneiden tutkittavien mikrobiota oli alkutilanteessa enemmän luovuttajiensa kaltainen. Molemmissa tutkimuksissa havaittiin, että bakteerikoostumus muuttui enemmän vasteen saavuttaneilla kuin vastetta jääneillä, minkä perusteella ulosteensiirrolla saattaisi olla hyötyä nimenomaan niille potilaille, joiden suolistomikrobiota on ennen hoitoa epätasapainoisin.

6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella ulosteensiirto vaikuttaisi olevan potentiaalinen käyttökohde erityisesti haavaisen koliitin hoidossa. Sen sijaan Crohnin taudin hoidossa tutkimusnäyttö ulosteensiirron eduista kliiniseen remissioon tai vasteeseen jäi vajavaiseksi. Lisäksi hoitovaste jäi selkeästi matalammalle tasolle tulehduksellisten suolistosairauksien kuin *C. difficile* -infektion hoidossa. Hoitoannosten optimimäärän, kuten myös ulosteensiirteen antoreitin, potilaan esivalmistelun sekä pitkäaikaisvaikutusten selvittämiseksi tarvitaan edelleen laadukasta, RCT-asetelmaan pohjautuvaa tutkimusnäyttöä. Vaikka tarkasteltujen tutkimustulosten perusteella ulosteensiirtohoidolla näyttäisi olevan suolistomikrobiomia muovaava vaikutus, tutkimusta kaivataan myös optimaalisimman ulostesiirteen koostumuksen sekä siirrettävän bakteerikannan tai bakteerikantojen yhdistelmän selvittämiseksi (Kolho ja Färkkilä 2017).

LÄHTEET

Adler E, Tabaa A, Kassam Z, Zydek M, Terdiman J, El-Nachef N. Capsule-Delivered Fecal Microbiota Transplant Is Safe and Well Tolerated in Patients with Ulcerative Colitis. Dig Dis Sci 2019;64:2452-2454.

Caldeira LdF, Borba HH, Tonin FS, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2020;15:p.e0238910-e0238910

Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, Sokol H, Arkkila P, Pintus C, Hart A, Segal J, Aloi M, Masucci L, Molinaro A, Scaldaferri F, Gasbarrini G, Lopez-Sanroman A, Link A, de Groot P, de Vos W,M., Högenauer C, Malfertheiner P, Mattila E, Milosavljević T, Nieuwdorp M, Sanguinetti M, Simren M, Gasbarrini A. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut 2017;66:569-580.

Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. N Engl J Med 2020;383:2652-2664.

Cold F, Browne PD, Günther S, Halkjaer SI, Petersen AM, Al-Gibouri Z, Hansen LH, Christensen AH. Multidonor FMT capsules improve symptoms and decrease fecal calprotectin in ulcerative colitis patients while treated–an open-label pilot study. Scand J Gastroenterol 2019;54:289-296.

Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, Katsikeros R, Makanyanga J, Campaniello MA, Mavrangelos C, Rosewarne CP, Bickley C, Peters C, Schoeman MN, Conlon MA, Roberts-Thomson IC, Andrews JM. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321:156-164.

Cui B, Feng Q, Wang H, Wang M, Peng Z, Li P, Huang G, Liu Z, Wu P, Fan Z, Ji G, Wang X, Wu K, Fan D, Zhang F. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: Safety, feasibility, and efficacy trial results. J Gastroenterol Hepatol 2015;30:51-58.

Färkkilä M, Heikkinen M, Isoniemi H, Puolakkainen P, Arkkila P. Gastroenterologia ja hepatologia. Helsinki: Duodecim 2018.

Gutin L, Piceno Y, Fadrosh D, Lynch K, Zydek M, Kassam Z, LaMere B, Terdiman J, Ma A, Somsouk M, Lynch S, El-Nachef N. Fecal microbiota transplant for Crohn disease: A study evaluating safety, efficacy, and microbiome profile. United European Gastroenterology Journal 2019;7:807-814.

Harvey RF, Bradshaw JM. A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY. The Lancet 1980;315:514.

Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, Acra S. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;.

Kolho K, Färkkilä M. Tulehdukselliset suolistosairaudet - mikä vialla? Duodecim 2017;133:1701-1709.

Lahtinen P, Satokari R, Mattila E, Anttila V, Arkkila P. Ulosteensiirron nykysuositukset ja uudet sovellukset. 2019;135:165-173.

Li P, Zhang T, Xiao Y, Tian L, Cui B, Ji G, Liu Y-, Zhang F. Timing for the second fecal microbiota transplantation to maintain the long-term benefit from the first treatment for Crohn's disease. Appl Microbiol Biotechnol 2019;103:349-360.

Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. Gastroenterology 2015;149:102-109.e6.

Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. The Lancet 2017a;389:1218-1228.

Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, Castaño-Rodríguez N. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2017b;11:1180-1199.

Rossen NG, Fuentes S, van der Spek, Mirjam J., Tijssen JG, Hartman JHA, Duflou A, Löwenberg M, van den Brink, Gijs R., Mathus-Vliegen EMH, de Vos WM, Zoetendal EG, D'Haens GR, Ponsioen CY. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2015;149:110-118.e4.

Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. N Engl J Med 1987;317:1625-1629.

Sokol H, Landman C, Seksik P, Berard L, Montil M, Nion-Larmurier I, Bourrier A, Le Gall G, Lalande V, De Rougemont A, Kirchgesner J, Daguenel A, Cachanado M, Rousseau A, Drouet É, Rosenzwajg M, Hagege H, Dray X, Klatzman D, Marteau P, Beaugerie L, Simon T. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. Microbiome 2020;8:12.

Sood A, Mahajan R, Singh A, Midha V, Mehta V, Narang V, Singh T, Singh Pannu A. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Pilot Study. J Crohns Colitis 2019;13:1311-1317.

Tunturi S. Crohnin tauti (regionaalinen enteriitti). 2020a. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk01110 (luettu Tammikuu 28, 2021).

Tunturi S. Haavainen paksusuolitulehdus (colitis ulcerosa). 2020b. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00088 (luettu Tammikuu 28, 2021).

Vaughn BP, Vatanen T, Allegretti JR, Bai A, Xavier RJ, Korzenik J, Gevers D, Ting A, Robson SC, Moss AC. Increased Intestinal Microbial Diversity Following Fecal Microbiota Transplant for Active Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis 2016;22:2182-2190.

Vindigni SM, Zisman TL, Suskind DL, Damman CJ. The intestinal microbiome, barrier function, and immune system in inflammatory bowel disease: a tripartite pathophysiological circuit with implications for new therapeutic directions. Therap Adv Gastroenterol 2016;9:606-625.

Wang H, Cui B, Li Q, Ding X, Li P, Zhang T, Yang X, Ji G, Zhang F. The Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Crohn’s Disease: Findings from A Long-Term Study. Adv Ther 2018;35:1935-1944.

Wei Y, Gong J, Zhu W, Tian H, Ding C, Gu L, Li N, Li J. Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora. BMC Microbiol 2016;16:255.

Yang Z, Bu C, Yuan W, Shen Z, Quan Y, Wu S, Zhu C, Wang X. Fecal Microbiota Transplant via Endoscopic Delivering Through Small Intestine and Colon: No Difference for Crohn’s Disease. Dig Dis Sci 2020;65:150-157.