

Perttu Lahtinen, Reetta Satokari, Eero Mattila, Veli-Jukka Anttila ja Perttu Arkkila

Ulosteensiirron nykysuositukset ja uudet sovellukset

Suoliston mikrobiston epätasapaino (dysbioosi) liittyy moniin suolisto- ja yleissairauksiin. Uusiutuvan *Clostridium difficile* -infektion yhteydessä suoliston mikrobisto on osittain tuhoutunut yleensä mikrobi-lääkekuurin vuoksi eikä suojaa taudinaiheuttajilta. Ulosteensiirto terveeltä luovuttajalta palauttaa *C. difficile* -potilaille terveen mikrobiston ja on erittäin tehokas hoitokeino, sillä hoitovaste on yli 90 %. Uusiutuva *C. difficile* -infektio on toistaiseksi ainoa tutkimusnäyttöön perustuva ulosteensiirron aihe, mutta sen käyttöä muiden mikrobiston dysbioosiin liittyvien sairauksien hoidossa tutkitaan aktiivisesti. Ulosteensiirrolle on odotettavissa uusia käyttöaiheita, joista lupaavimmilta näyttävät haavainen paksusuolitulehdus, ärtyvän suolen oireyhtymä ja moniresistenttien bakteerien häätö. Tulevaisuudessa ulostekapselit ja valmisteet, joissa on hyödynnetty suolistosta eristettyjä bakteerikantoja, todennäköisesti korvaavat ulosteensiirron mikrobiston dysbioosin hoidossa.

Suolistamme asuttaa monimuotoinen mikrobisto, johon kuuluu bakteereja, viruksia, hiivoja ja alkueläimiä (1). Terveellä aikuisella valtaosa suoliston mikrobeista on anaerobisia bakteereja, ja populaation lajirikkaus on suuri, koostumus yksilöllinen ja melko vakaa. Mikrobisto elää rauhanomaista rinnakkaiseloa isäntänsä kanssa, tukee suoliston toimintaa ja antaa suojaa taudinaiheuttajia vastaan. Mikrobien rakenteet ja niiden tuottamat yhdisteet vaikuttavat myös immuuni- ja hormonijärjestelmien, suoli-aivoakselin ja aineenvaihdunnan signaalintireitteihin. Mikrobiston katsotaankin vaikuttavan terveyteen kokonaisvaltaisesti (2). Dysbioosi on liitetty moniin sairauksiin, ja mikrobistomuutosten ja sairauksien syy-yhteyksiä tutkitaan kiivaasti, samoin kuin mekanismien, joilla mikrobiston vaikutukset välittyvät (2).

Ravinto ja ympäristön mikrobikontaktit muokkaavat mikrobistomme. Urbanistuva, mikrobikontakteiltaan niukka elämäntapamme saattaa köyhdyttää suoliston mikrobistoa (3). Mikrobilääkkeet, erityisesti laajakirjoiset, tu-

hoavat suoliston mikrobistoa, ja toistuvien kuumien jälkeen sen palautuminen voi kestää kauan tai olla epätäydellistä (4).

Ulosteensiirto on radikaali tapa muokata mikrobistoa. Siinä terveen henkilön ulostetta viedään sairastuneen henkilön suolistoon – tavallisimmin ulosteesta tehty suspensio ruiskutetaan kolonoskopiassa paksusuoleen, mutta siirre voidaan antaa myös esimerkiksi gastroskopiassa tai peräruiskeena.

Ulosteensiirtoa on käytetty menestyksekkäästi toistuvan *C. difficile* -infektion hoidossa, ja sitä tutkitaan nykyisin monien muidenkin dysbioosiin liitettyjen sairauksien hoidon kannalta. Onnistunut ulosteensiirto voi palauttaa mikrobiston terveen koostumuksen ja muuttaa ainakin yli vuodeksi potilaan mikrobiston samankaltaiseksi kuin luovuttajan (5).

Nykysuositukset

Ulosteensiirrosta on hiljattain laadittu eurooppalainen suositus, jonka laadinnassa suomalaiset asiantuntijat ovat olleet keskeisesti mukana

(6). Suositus antaa tarkat ohjeet siirteen valmistamisesta, luovuttajan tutkimisesta ja vastaanottajan valmistelusta. Suosituksessa käydään läpi ulosteensiirron aiheet sekä kerrotaan monipuolisesti toimenpiteen menetelmällisistä näkökulmista. Ulosteensiirron pitkäaikaisturvallisuuden selvittämiseksi korostetaan ulosteensiirron saaneiden potilaiden seuranta sekä suositetaan kansallisten ulosteensiirtorekistereiden perustamista.

Luovuttajan seulontatutkimukset. Ulosteenluovuttajalta edellytettävät seulontatutkimukset ovat viime vuosien aikana lisääntyneet merkittävästi. Tavoitteena on estää tarttuvien tautien, resistenttien bakteerikantojen ja mikrobistoon liitettyjen sairauksien siirtyminen siirteen vastaanottajaan. Ulosteenluovuttaja testataan laajalla haastattelulla, jonka ydinkohdat on esitetty **TAULUKOSSA 1**. Jos haastattelussa ei ilmene vasta-aiheita, ohjelmoidaan laajasti laboratoriotutkimuksia (**TAULUKKO 2**) (6).

Ulosteensiirto *C. difficile* -infektion hoidon. Oiva esimerkki vahvasta dysbioosista on *C. difficile* -bakteerin aiheuttama enteriitti, jossa suoliston mikrobisto on osittain tuhoutunut yleensä mikrobilääkekuurin vuoksi eikä anna suojaa taudinaiheuttajaa vastaan (7). *C. difficile* -infektio saadaan hoidettua siihen tehoavalla mikrobilääkkeellä, mutta myös nämä mikrobilääkkeet vaurioittavat suoliston mikrobistoa, ja osalla potilaista infektio sekä enteriitti palaavat toistuvasti. Ulosteensiirto palauttaa suoleen terveen mikrobiyhteisön, jonka tuoma kolonisaatioresistenssi estää patogeenia uudelleen lisääntymästä.

Sekä eurooppalaiset että yhdysvaltalaiset suositukset ohjaavat tekemään ulosteensiirron toisen uusiutumisen jälkeen (6,8). Vaikeassa tai suuren uusiutumisriskin tilanteessa siirtoa voidaan harkita jo primaari-infektion jälkeen. Ulosteensiirto kertahoitona kolonoskopiaiteitse on tutkimuksissa johtanut keskimäärin 95 %:ssa tapauksista onnistuneeseen eradikaatioon – gastroskopiaiteitse on onnistuttu 88 %:ssa tapauksista, joskaan vertailevia tutkimuksia ei ole tehty (9).

Tärkeää on lopettaa *C. difficile* -infektion hoidossa käytettävä mikrobilääke 36–48 tuntia ennen siirtoa. Edeltävää mikrobilääkeannosta

TAULUKKO 1. Pääkohtia ulosteensiirron luovuttajan haastattelussa (6).

Infektiosairaudet

Historia tai todettu altistuminen jollekin seuraavista: HIV, B- tai C-hepatiittivirus, kuppa, ihmisen T-lymfotrooppinen virus I tai II (HTLV-I tai -II), malaria, afrikkalainen trypanosomiaasi (unitauti), tuberkuloosi

Todettu luovutushetkellä hoitamaton yleisinfektio

Huumeiden käyttö

Seksuaalinen riskikäyttäytyminen (seksikontaktit tunteuttomien, prostituutujen, huumeriippuvien, HIV:n kantajien, virushepatiitin kantajien tai kuppapotilaiden kanssa; prostituoituna toimiminen; seksivälitteinen infektio historiassa)

Kudos- tai elinsiirre

Verituotteiden vastaanottaminen viimeksi kuluneen vuoden aikana

Neulanpisto-onnettomuus viimeksi kuluneiden 6 kk:n aikana

Tatuoinnin, lävistyksen tai korvakorun ottaminen tai akupunktio viimeksi kuluneiden 6 kk:n aikana

Viimeaikainen sairaalahoito heikon hygieniatason alueella

Prionitaudin transmission riski

Viimeaikainen lois-, rotavirus-, *Giardia lamblia*- tai muu maha-suolikanavan infektio.

Matka trooppisiin maihin tai suuren infektio- tai turistiripuliriskin maihin viimeksi kuluneiden 6 kk:n aikana

Terveydenhuollon työntekijät (moniresistenttien eliöiden tartuntariskin poissulkemiseksi)

Eläinten kanssa työskentelevät (zoonosien riskin poissulkemiseksi)

Maha-suoliperäiset, metaboliset ja neurologiset sairaudet

Jokin maha-suolikanavan sairaus, kuten ärtyvän suolen oireyhtymä, tulehduksellinen suolistotauti, toiminnallinen krooninen ummetus tai keliakia

Krooninen systeeminen autoimmuunisairaus, johon liittyy maha-suolikanavan vaurio

Maha-suolikanavan syöpä, polyypit tai niiden suuri riski

Viimeaikainen ripuli tai ulosteiden verisyys

Neurologinen tai neurodegeneratiivinen sairaus

Psyykinen sairaus

Ylipaino ja lihavuus (painoindeksi yli 25 kg/m²)

Lääkkeet jotka saattavat vahingoittaa mikrobiston koostumusta

Kemoterapia, mikrobilääke- tai immunosuppressiohoito viimeksi kuluneiden 3 kk:n aikana

Säännöllinen lääkitys protonipumpin estäjillä

kannattanee myös vähentää siirronjälkeisten mikrobilääkejäämien minimoimiseksi.

Jos *C. difficile* -infektio uusiutuu ulosteensiirron jälkeen, hoitotulokset vastaavat primaari-infektiota. Tällöin potilasta voidaan hoitaa joko jaksottain annettavalla fidaksomisiinilla tai vankomysiinillä, jotka tarvittaessa yhdistetään uuteen ulosteensiirtoon (8).

Ulosteensiirto muiden sairauksien hoidossa

Krooniset tulehdukselliset suolistosairaudet. Erinomaiset tulokset *C. difficile* -infektion hoidossa ovat rohkaisseet tutkimaan ulosteensiirtoa muissakin dysbioosiin liittyvissä sairauksissa. Pisimmällä tutkimukset ovat haavaisen paksusuolitulehduksen osalta, sillä siihen liittyvä mikrobiston dysbioosi on todennettu lukuisissa tutkimuksissa (10). Haavaisesta paksusuolitulehduksesta on julkaistu neljä satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joissa kaikissa pyrittiin aktiivisen suolitulehduksen rauhoittamiseen ulosteensiirrolla (**TAULUKKO 3**) (11–14). Kolme neljästä tutkimuksesta totesi ulosteensiirron tehokkaaksi haavaisen paksusuolitulehduksen hoidoksi, ja näissä kolmessa ulosteensiirto tehtiin kolonoskopiassa tai toistetuin peräruiskein. Tuloksiltaan negatiiviseksi jääneessä tutkimuksessa ulosteensiirto tehtiin nenä-suoliletkun kautta (12). Tutkimuksissa oli 2–40 hoitokertaa, ja seuranta-aika oli 7–12 viikkoa.

Mielenkiintoinen havainto tehtiin kanadalaisessa tutkimuksessa, jossa suurin osa tehokkaaksi osoittautuneista hoidoista tehtiin yhden ja saman luovuttajan ulosteella, kun muiden luovuttajien ulosteella saadut tulokset jäivät huomattavasti heikommiksi (11). Satunnaisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa keskimäärin 28 % haavaista paksusuolitulehdusta sairastaneista pääsi kliiniseen remissioon ulosteensiirron saatuaan, lumesiirteen saaneista vastaavasti 9 %. Kliininen vaste todettiin hoitoryhmässä 49 %:lla ja lumeryhmässä 28 %:lla (15).

Näiden neljän tutkimuksen perusteella Euroopan tulehduksellisten suolisairauksien kattojärjestö (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO) toteaa suosituksessaan, että ulosteensiirto on lupaava paksusuolitulehduksen hoitomuoto, mutta lisää tutkimuksia

TAULUKKO 2. Ulosteenluovuttajan veri- ja ulostenäytteet tarttuvien tautien poissulkemiseksi (6)

Verikokeet 2 kk sisällä ennen luovutusta:	
Perusverikokeet	PVK + diffi, La, CRP, Alat, Afos, GT, INR, bil, Alb, Krea, Na, K
Kuppa	S-TRPA-Ab
HIV	S-HIVAgAb
B-hepatiitti	S-HBsAg ja S-HBcAb
C-hepatiitti	S-HCVAb
A-hepatiitti	S-HAVAbM
E-hepatiitti	S-HEVAb
Sytomegalovirus	P-CMVNh
Epstein-Barrin virus	P-EBVNH
Sokeri ja kolesteroli	fP-gluk, lipidit (jos ei otettuna vuoden sisällä)
Ulostenäytteet 2 kk sisällä ennen luovutusta:	
Tavalliset uloste bakteerit	F-BaktVIP
<i>Clostridium difficile</i>	F-CldTNhO
Helikobakteeri	F-HepyAg
Norovirus	F-NoroNhO
Parasiitit	F-ParaNh
Madonmunat	F-Para-O x 3
Moniresistentit bakteerit	MDRsVi ja VREVi
MRSA	MRSAVi perineumnäyte
Suolitulehdus ja -syöpä	FOBT ja F-calpro (vuoden sisällä) tai kolonoskopia (viime vuosina)

tarvitaan parhaan protokollan määrittämiseksi. Paras siirteenantoreitti, luovuttajan mikrobistolta toivottavat ominaisuudet, hoidon optimaalinen ajoitus ja siirteiden antamisen tiheys vaativat lisäselvityksiä (16).

Haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa voidaan joutua paksusuolen poistoon, mikäli potilas on menettänyt vasteen lääkehoitoihin. Myös kolektomian jälkeisen ohutsuolisäiliön eli J-pussin tulehduksen hoitoon on kokeiltu ulosteensiirtoa yksittäistapauksissa ja alle kymmenen potilaan sarjoissa (17,18). HYKS:ssä on meneillään kontrolloitu tutkimus ulosteensiirrosta J-pussitulehduksen hoidossa.

Crohnin taudin hoitoa ulosteensiirrolla on tutkittu vähemmän kuin haavaisen paksusuolitulehduksen – lumekontrolloituja tutkimuksia ei vielä ole julkaistu. Yksittäistapauksista ja pienistä sarjoista saatu tieto on toistaiseksi ollut

TAULUKKO 3. Ulosteensiirron mahdollisia uusia käyttöaiheita (11–14,19,20,27,28,31–33).

Käyttöaihe	Tutkimus	Päätulokset	Viite
Haavainen paksu-suolitulehdus	RCT (n = 75) Vaikeus: lievistä vaikeaan, peräruiske kerran viikossa 6 viikon ajan	Endoskooppinen remissio viikolla 7 hoitoryhmässä 24 % vs lumeryhmässä 5 % (p = 0,03) Tuloksia paransivat taudin alle vuoden kesto ja onnistunut luovuttajan valinta	(11)
Haavainen paksu-suolitulehdus	RCT (n = 48) Vaikeus: lievistä keskivaikeaan, siirre nenä-suoliletkuun kahdesti 3 viikon välein	Endoskooppisen ja kliinisen remission yhteenlaskettu pisteytys viikolla 12 hoitoryhmässä 30,4 % vs lumeryhmässä 20,0 % (p = 0,51)	(12)
Haavainen paksu-suolitulehdus	RCT (n = 85) Vaikeus: lievistä vaikeaan, siirre kolonoskopiassa ja peräruiske 5 päivänä viikossa 8 viikon ajan	Kliininen remissio ja endoskooppinen vaste viikolla 8 aktiivihitoryhmässä 27 % vs lumeryhmässä 8 % (p = 0,021)	(13)
Haavainen paksu-suolitulehdus (julkaistu vain tiivistelmänä)	RCT (n = 73) Vaikeus: lievistä vaikeaan, siirre kolonoskopiassa sekä 2 peräruiskeena viikon kuluessa	Kliininen remissio ja endoskooppinen vaste viikolla 8 aktiivihitoryhmässä 32 % vs lumeryhmässä 9 % (p = 0,02) Endoskooppinen remissio 55 % vs 17 % (p = 0,01)	(14)
Ärtyvän suolen oireyhtymä	RCT (n = 83; 55 aktiivista ja 28 lumehoittoa), siirre kolonoskopiassa	Oireiden lievittyminen 3 kk:n kuluttua aloituksesta (75 IBS-SSS-pistettä vähemmän) hoitoryhmässä 65 % vs lumeryhmässä 43 % (p = 0,049)	(27)
Ummetus	RCT, ei lumekontrollia (n = 60) Siirre nenä-suoliletkun kautta 6 peräkäikäsena päivänä	Oireiden korjaantuminen vuoden seurannassa (suoli toimii vähintään kolmesti viikossa) 36,7 % vs 13,3 % (p = 0,04)	(28)
Moniresistenttien bakteerien häätö	Kontrolloimaton kohorttitutkimus (n = 20) Yhteensä 25 siirtoa, siirre nenä-suoliletkuun 1–3 kertaa	Kaikkien resistenttien bakteerien häätö 1 kk:n kuluessa aloituksesta onnistui 15:ssä 25 ulosteensiirrosta (60 %), 15 potilaalla 20:stä	(31)
Moniresistenttien bakteerien häätö (ESBL-enterobakteerit)	Potilassarja (n = 15) Siirre nenä-suoliletkuun 1–2 kertaa 4 viikon välein, ei mikrobilääke-esihoitoa	Ensimmäisen siirron jälkeen bakteeri eradikoitui kolmelta 15:stä (20 %) ja toisen siirron saaneista neljältä seitsemästä (43 %) 4 viikon seurannassa	(20)
Moniresistenttien bakteerien häätö <i>Salmonella</i> (n = 2), ESBL (n = 1)	Potilassarja (n = 3) Siirre kolonoskopiassa	Kaikkien kolmen mikrobilääkeresistentit bakteerit eradikoituivat onnistuneesti	(33)
MRSA-infektio, enterokoliitti	Potilassarja (n = 5) Siirto 3 peräkäikäsena päivänä nenä-suoliletkuun tai stoomaan, 3 vrk:n vankomysiinihoito	Kaikkien viiden MRSA eradikoitui ja infektio parani 3 kk:n seurannassa MRSA-näyte pysyi negatiivisena	(32)
VRE:n ja CPE:n häätö	Potilassarja (n = 17) Siirre nenä-suoliletkuun	Viikon kuluttua aloituksesta CPE oli eradikoitunut kolmelta kahdeksasta. VRE kolmelta yhdeksästä 3 kk:n seurannassa eradikaatio onnistui neljällä kahdeksasta CPE- ja seitsemällä kahdeksasta VRE-potilaasta	(19)

RCT = satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, ESBL = laajakirjojen beetalaktamaasi, MRSA = metisilliinille resistentti *Staphylococcus aureus*, VRE = vankomysiinille resistentti enterokokki, CPE = karbapenemaaseja tuottava enterobakteeri

ristiriitaista, ja tuloksia lumekontrolloiduista tutkimuksista odotetaan (17,18).

Toiminnalliset vatsavaivat. Ärtyvän suolen oireyhtymä on yleinen toiminnallinen vatsavaiva, jolle ovat ominaisia suolen toiminnan poikkeavuudet ja suoliston toimintaan liittyvät vatsakivut. Potilaiden ulosteen mikrobistoon liittyy poikkeavuuksia, ja dysbioosin katsotaan todennäköisesti vaikuttavan ärtyvän suolen

oireyhtymän etiologiaan (26). Lumekontrollidussa norjalaistutkimuksessa kolonoskopiassa annettu ulosteensiirto helpotti ärtyvän suolen oireyhtymästä kärsivien potilaiden oireita merkittävästi (27). Tutkimus käsitteli ripulipainotteista ja sekamuotoista ärtyvän suolen oireyhtymää, eikä tutkimuksessa ollut mukana ummetuspainotteisesta oireyhtymästä kärsiviä potilaita.

Myös ummetuspainotteisesta toiminnallisesta vatsavaivasta kärsivät saattavat hyötyä mikrobiston rikastamisesta ulosteensiirrolla. Kroonista toiminnallista ummetusta potevien potilaiden kiinalaistutkimuksessa nenä-suoliletkun kautta annettu ulosteensiirto yhdessä tavanomaisen hoidon kanssa osoittautui merkittävästi tehokkaammaksi kuin pelkkä tavanomainen hoito (28). HYKS:ssä on meneillään ärtyvän suolen oireyhtymästä kärsiviä potilaita käsittelevä lumekontrolloitu tutkimus.

Mikrobilääkeresistenttien bakteerien häätö. Ulosteperäiset moniresistentit enterobakteerit voivat aiheuttaa esimerkiksi virtsatieinfektioita ja hankalia infektioita tehohoito-, immunosuppressio- ja leikkauspotilaille. Tyyppillisiä ulosteen moniresistenttejä bakteereja ovat *Escherichia coli*- ja *Klebsiella*-bakteereiden kannat, jotka tuottavat laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL) ja karbapenemaaseja tuottavat enterobakteerit (CPE). Koska resistenssigeenit sijaitsevat yleensä bakteerin plasmidissa, ne voivat ulosteessa siirtyä yhdestä gramnegatiivisesta bakteerilajista toiseen. Enterobakteerien lisäksi muutkin ulosteessa esiintyvät gramnegatiiviset basillit, kuten *Pseudomonas*- ja *Acinetobacter*-lajit, voivat sisältää resistenssigeenejä. Uloste toimii grampositiivisista bakteereista myös vankomysiinille resistenttien enterokokkien (VRE) reservuaarina.

Resistenttien bakteerien ulostekantajuutta ei voida poistaa mikrobilääkkeillä. Itse asiassa mikrobilääkehoidot usein pidentävät ulostekantajuuden kestoja. Siksi moniresistenttien bakteereiden ulostekantajuuden häätömisestä ulosteensiirrolla on tullut mielenkiintoinen tutkimuskohde (29). Ulosteensiirrolla hoidettujen *C. difficile* -potilaiden ulosteen sisältämien bakteerien resistenssigeenien yleisyyttä on tutkittu, ja ulosteensiirto näyttäisi vähentävän ulosteen bakteerikantojen sisältämien mikrobilääkeresistenssigeenien yleisyyttä (30).

Ulosteensiirrolla on saatu myös häädettyä moniresistenttejä suolistobakteerikantoja pienissä potilassarjoissa tai etenevässä tutkimussarjassa sellaisilta potilailta, joilla on ollut suuri riski saada moniresistenttien mikrobien aiheuttama infektio. Tällaisia potilaita ovat muun muassa veritauteja sairastavat tai muut

immunosuppressiopotilaat, joista 60 %:lla moniresistentti bakteerikolonisaatio on saatu ulosteensiirron jälkeen häviämään (29).

Ulosteensiirrolla on voitu hävittää suoliston grampositiivisista bakteereista VRE-kantoja ja CPE-kantoja sekä hoitaa metisilliinille resistentin *Staphylococcus aureus* (MRSA) -bakteerin aiheuttamia enterokoliitteja (19,31,32). Monien muidenkin mikrobilääkeresistenttien bakteerien onnistuneista eradikaatioista on raportoitu, esimerkiksi New Delhi -metallobeetalaktamaasi 1 -*Klebsiella pneumoniae*, mikrobilääkeresistentin *Acinetobacter baumannii*, karbapenemaasia tuottavan *Pseudomonas aeruginosa* sekä ESBL-entsyymiä tuottavien *E. coli* ja *K. pneumoniae* (17,20,33). Lisäksi *Salmonellan* ulostekantajuus on hoidettu kahdelta mikrobilääkehoitoon reagoimattomalta potilaalta (33). Pelkkää kantajuutta ei ole syytä hoitaa ulosteensiirrolla, ja spontaania eradikointumista on syytä odottaa yleensä noin vuoden ajan. Ulosteensiirtoa voidaan harkita potilaille, joilla on toistuvia resistenttien ulosteperäisten bakteereiden aiheuttamia vakavia infektioita.

Muut käyttöaiheet. Mikrobiston yhteys metaboliseen oireyhtymään, diabetekseen ja lihavuuteen on herättänyt runsaasti keskustelua. Mikrobiston vaikutus painon lisääntymiseen on osoitettu hiirillä (34). Ihmisillä tehtyjä tutkimuksia on vielä niukasti. Pienessä 18 potilaan lumekontrolloidussa tutkimuksessa todettiin insuliiniherkkyyden parantuneen kuusi viikkoa ulosteensiirron jälkeen (35). HYKS:ssä ja Päijät-Hämeen keskussairaalassa tutkitaan ulosteensiirtoa lihavuuden hoitona.

Maksakooma on maksakirroosin myöhäiskomplikaatio, jonka keskeinen syy on suolen mikrobiston aineenvaihduntatuotteiden kuten ammoniumin kertyminen verenkiertoon. Maksakoomaa hoidetaan laktuloosilla ja mikrobilääkkeillä, joita annetaan ammoniumia tuottavien suolistobakteerien vähentämiseksi.

Viiden kuukauden seurantatutkimuksessa ulosteensiirto esti lumetta tehokkaammin 20 potilaan maksakoomavaiheita. Myös haittapahtumia oli ulosteensiirtoryhmässä vähemmän (21). Ulosteen mikrobisto saattaa vaikuttaa B-hepatiitin hoitotulokseen. Nykyinen lääkehoito käytännössä supprimoi viruksen

Ydinasiat

- » Ulostensiirron ainoa virallinen käyttöaihe on toistuva *Clostridium difficile* -infektio.
- » Ulostensiirtoa tutkitaan aktiivisesti moniin uusiin käyttöaiheisiin.
- » Ulostensiirtotutkimuksista saadaan tietoa mikrobiston ja sairauksien syy-yhteyksistä.

mutta johtaa harvoin viruksen eradikaatioon. Ulostensiirto näytti tehostavan B-hepatiittipotilaiden B-hepatiittiantigeenin (HBeAg) vähenemistä veressä pelkkään antiviraaliseen lääkitykseen verrattuna, ja osalta siirteen saaneista HBeAg hävisi kokonaan (22).

Ulostensiirrosta on julkaistu lumekontrollimattomia potilassarjoja useiden eri sairauksien tai tilojen, esimerkiksi autismin, MS-taudin ja väsymysoireyhtymän sekä hematologisista sairauksista akuutin käänteishyljinnän hoidossa, ja myös mikrobiston diversiteetin palauttamista ulostensiirrolla allogeenisen kantasolujensiirron jälkeen on tutkittu (17,23–25). On kuitenkin huomioitava, että virhelähteiden mahdollisuus on suuri, eikä päätelmiä ulostensiirron hyödyistä näissä käyttöaiheissa voida tehdä ennen kuin saadaan tuloksia kunnollisista lumekontrolloiduista tutkimuksista. Käynnissä olevien ja rekisteröityjen ulostensiirtotutkimusten käyttöaiheita on esitetty **TAULUKOSSA 4**.

Ulostepankit ja -kapselit. Ulostensiirtohoitot aloitettiin käyttämällä luovuttajina potilaiden lähiomaisia ja valmistamalla siirre tuoreesta ulosteesta. Sittemmin on siirrytty käyttämään vakituksia luovuttajia ja pakastettuja siirteitä. Pakastesiirteet tehoavat uusiutuvaan *C. difficile* -infektioon yhtä hyvin kuin tuoresiirteet (9,36). Ulostepankit helpottavat ja nopeuttavat hoidon toteuttamista, vähentävät luovuttajan testaamisen aiheuttamia kustannuksia ja parantavat hoidon saatavuutta.

Maailmalla suurin ulostepankki on Yhdysvalloissa vuodesta 2012 toiminut yksityinen voittoja tavoittelematon OpenBiome, joka on

toimittanut jo noin 30 000 siirrettä eri puolille maata (37). Muissakin maissa, muun muassa Ranskassa, Isossa-Britanniassa ja Alankomaissa on perustettu kansallisia ulostepankkeja (38,39). Suomessa ulostepankit ovat toistaiseksi pienimuotoisia, hoitoyksikkökohtaisia muutaman tai muutaman kymmenen siirteen varastoja, jotka ovat olleet *C. difficile* -potilaiden hoidon kannalta riittäviä.

Ulostensiirtohoitoa on annettu myös kapselina, joihin on pakattu joko tuoretta tai kylmäkuivattua ulostetta (40). Hoidon teho on verrattavissa endoskopiategite annettavaan hoitoon, ja sen etuna on kapselien nielemisen helppous (40). Ulostekapselien käyttöä rajoittaa kuitenkin niiden työläs valmistaminen. Tulevaisuudessa suolistosta eristettyjä bakteerikantoja ja niiden sekoituksia käytettäneen niin *C. difficile* -infektion kuin muidenkin sairauksien hoidossa. Nykyisin kaupallisesti saatavilla olevat maitohappobakteerivalmisteet ja muut probiootit eivät ole riittävän tehokkaita *C. difficile* -infektion hoidossa.

Uusissa bakteerivalmisteissa hyödynnetään tulevaisuudessa laajempaa suolistobakteerien kirjoa, erityisesti anaerobisia suolen mikrobistossa esiintyviä valtalajeja. Ulostensiirtotutkimukset ja niiden yhteydessä potilaille ennen siirtoa ja sen jälkeen tehdyt mikrobiston analyysit edistävät bakteerihoidon kehitystyötä, sillä ne antavat vihjeitä avainlajeista, joihin hoidon teho perustuu (7). Bakteerihoidosta on jo saatu lupaavia tuloksia (41). Alalla toimii myös useita yrityksiä, joten kaupallisia bakteerikapselaita voitaneen lähitulevaisuudessa odottaa markkinoille.

Haasteita ja avoimia kysymyksiä

Ulostensiirtoon menetelmänä liittyy useita muuttujia. Siirteen antamisreitti sekä hoitokertojen määrä ja aikataulu ovat tutkimuksissa vaihdelleet. *C. difficile* -infektion hoidossa riittää yleensä yksi siirre, mutta aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus näyttäisi edellyttävän toistettuja hoitoja. Ulostensiirrolla muille kuin *C. difficile* -potilaille aikaansaadun mikrobistomuutoksen pysyvyys ei ole vielä tiedossa. Mikrobilääke-esihoito, suolen tyhjennys sekä

suolen limakalvon kunto saattavat vaikuttaa siirretyn mikrobiston säilymiseen, mutta tutkimustietoa tästä ei vielä ole. Optimaalisen ulosteensiirtoprotokollan selvittämisessä eri sairauksien hoitamiseksi on vielä runsaasti tutkimussarkaa.

Ulosteensiirtoon voi liittyä haittavaikutuksena ohimeneviä lieviä maha-suolikanavan oireita sekä lämmön nousua. Myös vakavia haittoja, kuten suolen puhkeama, bakteremia ja kuolema, on raportoitu, mutta nämä näyttävät liittyneen pikemmin tähystykseen tai sedaatioon kuin itse ulosteensiirtoon (6). Kroonisia sairauksia on ulosteensiirron jälkeen niin puhjennut kuin parantunutkin, mutta kausaalinen suhde ulosteensiirtoon on epäselvä (6). Lume-kontrolloituja tutkimuksia on vielä niukalti, ja niissä haittavaikutukset ovat olleet suunnilleen samoja kuin lumehoidon. Tutkimusryhmämme julkaiseman neljän vuoden seurantatutkimuksen perusteella ulosteensiirto on turvallinen myös pitkäaikaisesti, mutta varmistavia laajempia seurantatutkimuksia tarvitaan vielä (42).

Vaikka terveyteen edullisesti vaikuttavia bakteerilajeja tunnistetaan jatkuvasti lisää, ei täysin tiedetä, mikä tekijä ulosteessa on olennaisin bakteerien eradikaation tai immunologisten vaikutusten aikaansaamiseksi. Ulosteensiirron vaikutuksia selvittäessä on siten syytä ottaa huomioon sekä ulosteen bakteerit että muut mikrobit, kuten bakteriofagit ja muu viromi.

Lopuksi

Ulosteensiirto on nykyisin indisoitu virallisesti ainoastaan toistuvan *C. difficile* -infektion hoitoon, jossa se on todettu erittäin tehokkaaksi ja turvallisuudeltaan suotuisaksi (6,7). Kaikkien muiden dysbioosiin liitettyjen sairauksien osalta hoito on vielä kokeellista, ja sitä suositetaan ainoastaan tutkimusasetelmassa (6). Suomessa ja monissa muissa maissa, joissa ulostetta ei lueta lääkkeeksi, ulosteensiirtotutkimuksia on mahdollista tehdä tutkijalähtöisesti, jolloin toimintaan ei liity kaupallisia intressejä.

Ulosteensiirron aiheet todennäköisesti lisääntyvät jossain vaiheessa, ja pidämme tärkeänä muutoksen pitämistä hallittuna. Jos ulos-

TAULUKKO 4. Käynnissä olevien ja rekisteröityjen ulosteensiirtotutkimusten käyttöaiheita (clinicaltrials.org).

Suolistosairaudet
<i>Clostridium difficile</i> -infektio
Haavainen paksusuolitulehdus
Crohnin tauti
J-pussitulehdus
Mikroskooppinen paksusuolitulehdus
Ärtävän suolen oireyhtymä
Ummetus
Krooninen intestinaalinen pseudo-obstruktio
Infektiosairaudet
Moniresistenttien bakteerien eradikaatio
Moniresistenttien bakteerien aiheuttamat infektiot
HIV-potilaiden mikrobiston dysbioosi
Reumataudit
Psoriaasiartriitti
Spondylartropatia
Hematologiset ja syöpätaudit
Käänteishyljintä
Kantasolujensiirron jälkeisten komplikaatioiden ehkäisy
Leukemia
Metastasoitunut melanooma
Aineenvaihduntaan liittyvät sairaudet ja tilat
Lihavuus
Tyypin 2 diabetes
Metabolinen oireyhtymä
Maksa- ja haimasairaudet
Maksakirroosi
Maksaenkefalopatia
Rasvamaksatulehdus
Alkoholimaksatulehdus
B-hepatiitti
Primaarinen sklerosoiva kolangiitti
Haimatulehdus
Neurologiset ja psykiatriset sairaudet
Autismi
Epilepsia
Parkinsonin tauti
Masennus
Kaksisuuntainen mielialahäiriö

teensiirtoa harkitaan muusta kuin käyttöaiheen mukaisesta syystä, tulee asiaa pohtia perusteellisesti ja moniammatillisesti – hoito tulee dokumentoida tarkasti mikrobiston muutokset mukaan lukien (8).

Yhtenäisten toimintatapojen kehittämiseksi olemme perustaneet kansallisen ulosteensiirto-työryhmän, johon olemme pyytäneet kaikkia Suomessa ulosteensiirtoja tekeviä lääkäreitä liittymään. Ulostensiirron turvallisuuden ja saatavuuden parantamisen lisäksi olemme aloittamassa tutkimusta, johon pyydämme mukaan jokaista ulosteensiirtopotilasta selvittääksemme ulosteensiirron vaikutusmekanismeja. Yhtenäisesti toimimalla ja kehittyviä kansain-

välisiä suosituksia seuraamalla voimme jatkaa tämän lupaavan hoitomuodon kehittämistä ja estää sitä joutumasta marginaaliin. ■

* * *

Kiitämme Suomen Akatemiaa, Sigrid Juseliuksen Säätiötä, Päivikki ja Sakari Sohlbergin säätiötä, Paulon Säätiötä ja Mary ja Georg C. Ehrnroothin säätiötä sekä Vatsatautien tutkimussäätiötä ja Valtion tutkimusrahoitusta tuesta mikrobisto- ja ulosteensiirtotutkimuksille.

PERTTU LAHTINEN, LL, gastroenterologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Gastroenterologian klinikka, PHKS

REETTA SATOKARI, dosentti, mikrobiologi, Suolistomikrobisto-tutkimusryhmän johtaja
Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

EERO MATTILA, LT, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri

VELI-JUKKA ANTTILA, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri
Infektiosairauksien klinikka, HYKS

PERTTU ARKKILA, dosentti, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Gastroenterologian klinikka, HYKS

SIDONNAISUUDET

Perttu Lahtinen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Takeda, Vifor Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD, Abbvie, Takeda, Ferring, Tillots, Biocodex, Gilead)

Reetta Satokari: Luento-/asiantuntijapalkkio (Roche)

Eero Mattila: Luento-/asiantuntijapalkkio (Merck Global Advisory Board, MSD, CSL Behring), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD, CSL Behring), muut sidonnaisuudet (Osakeomistus Orion)

Veli-Jukka Anttila: Apuraha (Pfizer, GSK, MSD), luento-/asiantuntijapalkkio (MSD, Pfizer, Astellas, Unimed Pharma)

Perttu Arkkila: Luento-/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Cook Medicals, MSD, OrionPharma, Ratiopharma, Tillots Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Genfit, Cook Medical)

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SUMMARY

Current recommendations and status of new indications of fecal microbiota transplantation

Alterations in gut microbiota (dysbiosis) are associated with many gastrointestinal as well as systemic diseases. In recurrent *Clostridium difficile* infection (rCDI) the gut microbiota is damaged and does not provide colonization resistance against the pathogen. Fecal microbiota transplantation from a healthy donor restores the healthy microbiota of a rCDI patient and cures the infection with a success rate of over 90%. For the time being, recurrent CDI is the only indication for fecal transplantation but numerous studies with dysbiosis-associated new indications are on-going. The most promising new indications are ulcerative colitis, irritable bowel syndrome and eradication of multiresistant organisms. Fecal capsules and preparations with strains of intestinal bacteria may replace endoscopically administered fecal microbiota transplantation in the future.

KIRJALLISUUTTA

- Salonen A. Ihmisen mikrobiomit. *Duodecim* 2013;129:2341–8.
- Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med* 2016;22:1079–89.
- Hahtela T, Hanski I, von Hertzen L, ym. Luontoaskel tarttumattomien tulehdus-tautien torjumiseksi. *Duodecim* 2017;133:19–26.
- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, ym. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010;156:3216–23.
- Jalanka J, Mattila E, Jouhten H, ym. Long-term effects on luminal and mucosal microbiota and commonly acquired taxa in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Medicine* 2016;14:155.
- Camaroto G, Ianiro G, Tilg H, ym. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017;66:569–80.
- Arkkila P, Mattila E, Anttila VJ. Ulosteensiirto *Clostridium difficile* -infektion hoito-na. *Duodecim* 2013;129:1671–9.
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, ym. Clinical practice guidelines for clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66:987–94.
- Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, ym. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:479–93.
- Satokari R. Contentious host-microbiota relationship in inflammatory bowel disease – can foes become friends again? *Scand J Gastroenterol* 2015;50:34–42.
- Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, ym. Faecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:102–9.
- Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, ym. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149:110–8.
- Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, ym. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:1218–28.
- Costello S, Waters O, Bryant R, ym. Short duration, low intensity pooled faecal microbiota transplantation induces remission in patients with mild-moderately active ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *J Crohns Colitis* 2017;11(Suppl 1):S23.
- Costello SP, Soo W, Bryant RV, ym. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:213–24.
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, ym. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2017;11:769–84.
- Cohen NA, Maharshak N. Novel indications for fecal microbial transplantation: update and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2017;62:1131–45.
- Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* 2017;8:238–52.
- Dinh A, Fessi H, Duran C, ym. Clearance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae vs vancomycin-resistant enterococci carriage after faecal microbiota transplant: a prospective comparative study. *J Hosp Infect* 2018;99:481–6.
- Singh R, de Groot PF, Geerlings SE, ym. Faecal microbiota transplantation against intestinal colonization by extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: a proof of principle study. *BMC Res Notes* 2018;11:190.
- Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, ym. Faecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Hepatology* 2017;66:1727–38.
- Ren YD, Ye ZS, Yang LZ, ym. Faecal microbiota transplantation induces hepatitis B virus e-antigen (HBeAg) clearance in patients with positive HBeAg after long-term antiviral therapy. *Hepatology* 2017;65:1765–8.
- Kang DW, Adams JB, Gregory AC, ym. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017;5:10.
- Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, ym. Faecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood* 2016;128:2083–88.
- DeFilipp Z, Peled JU, Li S, ym. Third-party fecal microbiota transplantation following allo-HCT reconstitutes microbiome diversity. *Blood Adv* 2018;2:745–53.
- Enck P, Aziz Q, Barbara B, ym. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16014.
- Johnsen PH, Hilpösch F, Cavanagh JP, ym. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:17–24.
- Tian H, Ge X, Nie Y, ym. Faecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: a randomized, clinical trial. *PLoS One* 2017;12:e0171308.
- David B, Batista R, Michelson H, ym. Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage? *J Hosp Infect.* 2017;95:433–7.
- Jouhten H, Mattila E, Arkkila P, ym. Reduction of antibiotic resistance genes in intestinal microbiota of patients with recurrent *Clostridium difficile* infection after fecal microbiota transplantation. *Clin Infect Dis* 2016;63:710–1.
- Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, ym. Faecal microbiota transplantation in patients with blood disorders inhibits gut colonization with antibiotic-resistant bacteria: results of a prospective, single-center study. *Clin Infect Dis* 2017;65:364–70.
- Wei Y, Gong J, Zhu W, Guo D, ym. Faecal microbiota transplantation restores dysbiosis in patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* enterocolitis. *BMC Infect Dis* 2015;15:265.
- Lahtinen P, Mattila E, Anttila VJ, ym. Faecal microbiota transplantation in patients with *Clostridium difficile* and significant comorbidities as well as in patients with new indications: a case series. *World J Gastroenterol* 2017;23:7174–84.
- Ridaura VK. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341:1241214.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, ym. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913–6.
- Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, ym. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection – an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:46–53.
- Openbiome. www.openbiome.org.
- Nederlandse Donor Feces Bank (NDFB). www.ndfb.nl.
- Amirtha T. Microbiome research. Banking on stool despite an uncertain future. *Science* 2016;352:1261–2.
- Kao D, Roach B, Silva M, ym. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1985–93.
- Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, ym. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 2013;1:3.
- Jalanka J, Hillamaa A, Satokari R, ym. The long-term effects of faecal microbiota transplantation for gastrointestinal symptoms and general health in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:371–9.