



UiT Norges arktiske universitet

Helsevitenskapelig fakultet

Fekaltransplantasjon som behandling for inflammatoriske tarm- og leddsykdommer – en litteraturgjennomgang

Emilie Vorren Høgset

Masteroppgave i profesjonsstudiet medisin, MED-3950, mai 2023

Veileder: Gunnstein Bakland (UNN)

Biveileder: Rasmus Goll (IKM)

Innholdsfortegnelse

1	Bakgrunn	1
1.1	<i>Fekal mikrobiota transplantasjon</i>	1
1.2	<i>Inflammatorisk tarmsykdom</i>	2
1.2.1	Crohns sykdom	2
1.2.2	Ulcerøs kolitt	2
1.3	<i>Spondyloartritter</i>	3
1.4	<i>Genetikk</i>	4
1.5	<i>Det gastrointestinale mikrobiomet</i>	5
1.5.1	Sammenheng mellom det gastrointestinale mikrobiomet og autoimmunitet	6
1.5.2	Mekanismer for mikrobiomets vei til autoimmun sykdom	7
2	Formål	9
3	Metode og undersøkelse	9
3.1	<i>Datainnsamling</i>	9
3.2	<i>Seleksjonskriterier</i>	11
4	Resultat	13
4.1	<i>Moayyedi et al.</i>	16
4.2	<i>Rossen et al.</i>	16
4.3	<i>Costello et al. 2017 og 2019</i>	17
4.4	<i>Paramsothy et al.</i>	17
4.5	<i>Crothers et al. 2018 og 2021</i>	18
4.6	<i>Mahajan et al.</i>	18
4.7	<i>Midha et al.</i>	19
4.8	<i>Sood et al.</i>	19
4.9	<i>Schierova et al.</i>	19
4.10	<i>Sokol et al.</i>	20

4.11	<i>Brezina et al.</i>	20
4.12	<i>Fang et al.</i>	21
4.13	<i>Haifer et al.</i>	21
4.14	<i>Kragstnæs et al. 2021 og 2022</i>	22
4.15	<i>Deleu et al.</i>	22
4.16	<i>Kedia et al.</i>	23
4.17	<i>Shabat et al.</i>	23
4.18	<i>Tkach et al.</i>	23
5	Diskusjon	24
5.1	<i>FMT for Crohns sykdom</i>	26
5.2	<i>FMT for spondyloartritter</i>	26
	<i>Styrker og svakheter</i>	28
5.3		28
5.4	<i>Oppsummering</i>	28
6	Konklusjon	29
7	Kilder	29

Tabelliste

Tabell 1: <i>Søkestrategi i EMBASE og Medline</i>	11
Tabell 2: <i>Oversikt over inkluderte studier</i>	14
Tabell 3: <i>Aktive og gjennomførte FMT studier for SpA på ClinicalTrials.gov</i>	28

Figurliste

Figur 1: <i>Flytskjema for seleksjon</i>	13
---	-----------

Forord

Stadig mer forskning rettes mot mikrobiomet, sammenhengen mellom sykdomsutvikling og potensiale i behandling. Andreåret medisin skrev jeg oppgaven «*Hvordan kan mikrobiomet påvirke utviklingen av ankyloserende spondylitt, og hvilke behandlingsmetoder forskes det på i lys av dette?*». Veilederen min var revmatolog Gunnstein Bakland. Oppgaven åpnet min interesse for immunsystemets evne til å utvikle autoimmun sykdom, gjennom et samspill med bakteriene i tarmen.

Til masteroppgaven ønsket jeg å utforske dette fagfeltet nærmere. Jeg ville undersøke om fekaltransplantasjon har potensiale i behandling av autoimmun sykdom. Grunnet godt samarbeid i min tidligere oppgave, var jeg så heldig å få Gunnstein Bakland som veileder også ved denne masteroppgaven. Opprinnelig planla jeg å skrive om fekal mikrobiota transplantasjon ved ankyloserende spondylitt. Min veileder planla samtidig oppstart av en pilotstudie for denne behandlingen ved ankyloserende spondylitt i Tromsø. Grunnet tidsperspektivet var det ikke mulig å skrive om denne studien i min masteroppgave. Det ble derfor endret til en litteraturstudie. På grunn av begrenset forskning på feltet, var det nødvendig å utvide problemstillingen. Underveis ble det gjort flere endringer på søk og problemstilling. En stor takk til min veileder Gunnstein Bakland i denne prosessen. Mitt hovedfokus i denne oppgaven er fekaltransplantasjon i behandling av inflammatoriske ledd- og tarmsykdommer.

Pilotstudien har planlagt oppstart i år. Jeg vil også takke min biveileder Rasmus Goll som også deltar i prosjektet.

Mest av alt vil takke Gunnstein Bakland for veiledning og inspirasjon til denne oppgaven.

Emilie Vorren Høgset

Emilie Vorren Høgset

Bodø, mai 2023

Sammendrag

Bakgrunn: Fekal mikrobiota transplantasjon (FMT) er en ny og lovende behandling for inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Behandlingen har også kommet i søkelyset for spondyloartritter (SpA), en undergruppe av inflammatoriske artritter. Flere studier peker på hvordan dysbiose kan være årsak til sykdomsutvikling, og at normalisering av mikrobiomet kan bidra til å redusere inflammasjon. Formålet med denne oppgaven er å undersøke om FMT har potensiale i behandling av IBD og SpA, på bakgrunn av en sammenheng mellom mikrobiom og utvikling av inflammatorisk sykdom.

Metode: I denne oversiktsartikkelen ble det konstruert et litteratursøk for å finne studier som undersøker behandlingseffekt av FMT ved IBD og SpA. Søket ble gjennomført i Medline og EMBASE. Litteratursøket kombinerte søkeord for «inflammatoriske sykdommer», «fekal mikrobiota transplantasjon» og «randomiserte kontrollerte studier». Artikler som ikke svarte på eksklusjons- og inklusjonskriteriene, ble utelatt.

Resultater: 21 RCT ble funnet, 18 av disse undersøkte effekt av FMT ved UC, resterende ved CD og PsA. FMT hadde effekt i behandling av UC, men negative resultater for CD og PsA.

Konklusjon: FMT er en trygg behandling, som har vist gode resultater i behandling av UC. Få publiserte RCT undersøker effekten av behandlingen ved SpA og CD hos voksne pasienter. Det er nødvendig med mer forskning for å undersøke effekten.

Nøkkelord: fekal mikrobiota transplantasjon, inflammatorisk tarmsykdom, spondyloartritter, mikrobiom, randomiserte kontrollerte studier

Forkortelser

FMT – fekal mikrobiota transplantasjon

SpA – spondyloartritt

PsA – psoriasis artritt

AS – ankyloserende spondylitt

IBD – inflammatorisk tarmsykdom

UC – ulcerøs kolitt

CD – Crohns sykdom

IBS – irritable tarmsyndrom

CRP – C-reaktivt protein

HLA – vevsforlikelighetsmolekyl/humant leukocyt antigen

NOD – Nukleotidbindende oligomeriseringsdomeneholdig protein

IL-17/23 – interleukin-17/23

5-ASA – 5-aminosalisylsyre, inkludert mesalazin

RCT – randomisert kontrollert studie

1 Bakgrunn

1.1 Fekal mikrobiota transplantasjon

Fekal mikrobiota transplantasjon (FMT) er overføring av feces fra en frisk donor til en mottaker som er trolig har et endret mikrobiom som følge av sykdom (1). Mikrobiomet er en samling av mikrobiologiske organismer, oftest begrenset til bakterier, lokalisert til en overflate eller et anatomisk rom, som hud, tarm og lunge (2). Teorien ved FMT går ut på at mikrobiomet interagerer med immunsystemet, og at transplantat med «frisk» intestinalflora har mindre interaksjoner med immunsystemet, og dermed vil bidra til å redusere intestinal inflammasjon. På bakgrunn av dette vil FMT potensielt medføre generell bedring av symptomer, og muligens sykdom (3). Med andre ord; å gjenopprette balanse i mottakers intestinale mikrobiom, og dermed behandle sykdom (4, 5, 6). Behandlingen ble først utprøvd på pseudomembranøs kolitt i 1958 (7), og er i dag en etablert behandling for tilbakevendende eller resistent *Clostridium difficile* (4, 8), hvor over 90% av pasientene har klinisk resolusjon. En studie gjennomført ved Universitetssykehuset i Nord-Norge Harstad, viste gode resultater i effekt av FMT for behandling av irritabel tarmsyndrom (IBS) (9). Det er også oppnådd resultater i FMT-behandling for dyremodeller med artritt, som skaper optimisme om potensialet til behandlingen (6). Dyremodeller som lever i mikrobefritt miljø med predominans til Th2 cellerespons og økt antall regulatoriske T celler (Treg), viste forbedret cytokinprofil etter behandling av FMT (10). På bakgrunn av dette pågår flere studier av FMT ved ulike reumatiske sykdommer, inkludert pasienter med metotreksatresistent reumatoid artritt (RA). En gruppe pasienter med psoriasis artritt (PsA) som fikk FMT behandling for *C. Difficile*, viste samtidig bedring i sykdomsaktiviteten (11). I tillegg er det pågående studier for FMT behandling ved diabetes, allergisk sykdom, neurologisk sykdom og fedme (5).

Foreløpig er det ikke standardiserte prosedyrer for FMT behandling, men rammer for fremgangsmåte er likevel viktig for å sikre akseptabilitet og en trygg ved behandlingen. Donorseleksjon gjøres ved hjelp av screeningsintervju som utelukker donorer med en rekke sykdommer og nylig antibiotikabruk, før de videre selekteres ut ved avføringsanalyser. Etter screening samles avføring, og lagres fersk eller frossen. Studier har ikke vist stor forskjell i suksessraten mellom disse, men frossen avføring har den fordel at det kan lagres over en lengre periode. Videre tilblandes fysiologisk saltvann med løsningen, og glyserol tilsettes før

blandingen fryses (12). Det ferdige transplantatet kan videre administreres via nasogastrisk sonde, koloskopi, rektal sonde eller i kapselform til pasienten (7).

1.2 Inflammatorisk tarmsykdom

Inflammatorisk tarmsykdom (IBD) inkluderer Crohns sykdom (CD) og ulcerøs kolitt (UC). UC involverer tykktarmen, mens CD kan ramme hele gastrointestinaltraktus fra munn til perianalt område. Sykdommene har ulike patologiske og kliniske karakteristikk, men sykdomsårsak er fortsatt ukjent (13). De har delte kliniskpatologiske kjennetegn, som fluktuerende kronisk mønster, debut hos unge pasienter, akutte og kroniske infiltrater i lamina propria, samt ekstraintestinale manifestasjoner (14).

1.2.1 Crohns sykdom

Crohns sykdom er en progressiv, kronisk tilbakevendende gastrointestinal sykdom, med høy morbiditet og økonomisk byrde. I vestlige land rammer sykdommen 300 per 100 000 innbyggere. Sykdomsetiologien er multifaktoriell, men er trolig et resultat av samspill mellom genetikk, immunsystem og tarmens normalflora (15). De viktigste symptomene ved CD er magesmerter, diare, vekttap og fatigue (16). Symptomene er ikke direkte korrelert med sykdomsaktivitet, og CD progredierer også hos pasienter med lite symptomtrykk. Sykdommen diagnostiseres på bakgrunn av symptomer, radiologiske undersøkelser, endoskopi og histologiske kriterier, der endoskopisk undersøkelse er gullstandard (17). Behandling av CD har som mål å redusere symptomer og inflammasjon. En rekke ulike legemidler benyttes, inkludert antibiotika, 5-aminosalisylsyre (5-ASA), kortikosteroider, immundempende og biologisk medikamenter. Tradisjonelt sett har kortikosteroider vært en hjørnestein i behandling, men de siste årene har biologisk medisin fått en større rolle i behandling, spesielt hos pasienter med moderat til alvorlig sykdom. Nyere utvikling av behandling for sykdommen er i større grad også rettet mot det såkalte mikrobiomet (15).

1.2.2 Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt karakteriseres av tilbakevendende mukosal inflammasjon som rammer kolon og kan affisere deler av eller hele tykktarmen. Insidensen er i overkant av 400 per 100 000 innbyggere. Etiologien involverer interaksjoner mellom miljø, immunsystem, normalflora og

genetisk disposisjon (18). *Salmonella*- og *Campylobacter*-infeksjon er risikofaktorer for utvikling av sykdommen. Symptomene er magesmerter, diare og blod i avføring. C-reaktivt protein (CRP) og erytrocytt sedimentrate (ESR) er dårlige markører for detektering av UC, og diagnosen bør ikke ekskluderes på bakgrunn av normale blodprøvesvar. Derimot stilles diagnosen ved endoskopisk undersøkelse og biopsi (19). Førstelinjebehandling for UC er 5-aminosalisylsyre (5-ASA), men for pasienter med moderat til alvorlig sykdom brukes kortikosteroider i større grad. Immundepende brukes for å opprettholde sykdomsremisjon, i tillegg til biologisk medisin (18).

1.3 Spondyloartritter

Spondyloartritter (SpA) er en gruppe inflammatoriske leddsykdommer karakterisert av leddinflammasjon i aksialskjelettet (ryggraden, bekkenet, toraks) og perifere ledd. Denne inflammasjonen manifesterer seg også systemisk og rammer andre organer (20). Typiske funn ved disse sykdommene er sakroiliitt, entesitt, artritt og daktylitt, sammen med overlappende ekstraartikulære manifestasjoner som uveitt, psoriasis og tarminflammasjon. Blant voksne deler man SpA inn i ankyloserende spondylitt (AS), IBD-assosiert artritt, psoriasis artritt (PsA), reaktiv artritt (ReA) og udifferensiert spondyloartritt (USpA). Artritt hos barn omtales som juvenil idiopatisk artritt (JIA), og av disse utgjør såkalt entesitt-relatert artritt (ERA) en stor gruppe (21, 22). Ifølge Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) sin klassifikasjon av SpA fra 2009 deler man sykdommen inn i axial SpA (axSpA) og perifer SpA (pSpA) (23). Klassifikasjonskriteriene definerer axSpA med undergruppene non-radiografisk axSpA (nr-axSpA) og radiografisk axSpA (r-axSpA). Sistnevnte gruppe tilsvarende AS (24), som er en kronisk inflammatorisk artritt som manifesterer seg i ryggraden og iliosakralledd (22). Alle grupper SpA har potensiale til å progrediere til AS (21).

Genetisk variabilitet og miljøfaktorer kan trigge patologiske signalveier involvert i patogenesen ved SpA. Likevel er ikke etiologien ved SpA fullstendig kartlagt (25). Nyere studier setter lys på hvordan bakterier kan være årsak og bidra til sykdomsutvikling. ReA er en undergruppe SpA som forekommer etter spesifikke gastrointestinale eller uretrale infeksjoner (21, 22).

Behandling for SpA inkluderer farmakologiske behandlingsmuligheter og inkluderer non-steroidal anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), immunsuppressiv og biologisk medisin, som TNF α -hemmere og IL-17-blokkere (5). Dagens behandling medfører symptomreduksjon, men bidrar det ikke til å kurere sykdommen (2).

1.4 Genetikk

Det er en familiær disposisjon knyttet til utvikling av SpA og IBD. Enkelte gener går på tvers av undergrupper ved SpA (25), og det er betydelig genetisk overlapp mellom AS, IBD og psoriasis (26). Felles gener er knyttet til patologiske signalveier, autofagi og molekyler koblet til antigenpresentering. IL17/23-aksen er en viktig del av den patofysiologiske utviklingen ved IBD og SpA, og det er delte gener relatert til aksene, inkludert loci koblet til interleukin-23-reseptor (IL23R) og interleukin-12-beta (IL12B) (27). Endoplasmatisk retikulum peptidase (ERAP)-1, et gen tilknyttet autofagi og antigenpresentasjon, er involvert i både IBD og SpA (27). Genetisk sett er det et skille mellom CD og UC, hvor gener involvert i autofagi er mer promonert ved CD. Dette inkluderer nukleotidbindende oligomeriseringsdomeneholdig protein 2 (NOD2), ATG16L1 og IRGM (28). En viktig genetisk disposisjon involvert i intracellulær antigenprosessering er HLA-B27, et såkalt vevsforlikelighetsmolekyl klasse I (Human Leukocyte Antigen, HLA) (10). Mange SpA pasienter er bærere av genet, som er assosiert med blant annet AS, ReA (27) og PsA, hvorav AS har sterkest assosiasjon til genet (22). HLA-B27 er også assosiert med økt intestinal permeabilitet (3, 10). Nyere studier har vist at HLA-B27 bidrar til å endre mikrobiomkomposisjonen hos SpA pasienter, inkludert PsA, axSpA og ERA (27, 29). HLA gener kan være relevant ved IBD, men er kun assosiert til UC (28). Andre genetiske faktorer som er av betydning for utvikling av autoimmune sykdommer er epigenetiske forandringer i arvematerialet. Dette inkluderer DNA-metylering, histonmodifisering og non-kodet RNA som har vist en rolle i interaksjonen mellom sykdom og miljø, og er avgjørende i genetiske basen av sykdommen (30, 31).

1.5 Det gastrointestinale mikrobiomet

Mikrobiomet betegnes som den totale mengde genmateriale og metabolsk materiale i økosystem som kohabiterer en organisme, for eksempel mennesker, og omfatter bakterier, virus, sopp og protozoer (8). Mikrobiomet befinner seg i gastrointestinaltraktus, men også andre deler av kroppen som luftveier, munn, hud og urinveier (6, 10). Det humane mikrobiomet kjennetegnes av signifikant mellommenneskelig variabilitet, som er avhengig av ulike faktorer som genetikk, diett, livsstil, helsestatus og hygiene, og indikerer at hvert individ har et unikt tarmfloramønster (6). Tarmfloraen er nødvendig for å utvikle og forme immunsystemet, og vertens genetikk spiller en rolle i etablering og forming av tarmfloraen (32). Dyremodeller som vokser opp i bakteriefattige omgivelser erverver ikke mikrobiomavtrykk, som medfører dårlig utvikling av immunresponsen, og videre til at flere cellelinjer ikke utvikles, inkludert B-celler, CD8 T-celler, T-hjelper-(Th)17 celler og T-regulatoriske (Treg)-celler (22).

En rekke mekanismer bidrar i kroppens forsvar mot patogene bakterier. Integritet av mukosa i tarmen, sur pH i magesekk, gallevæske, vedlikehold av tight-junctions mellom epiteliale celler, samt tilstedeværelse av sekreerte mikrobiologiske peptider, defensiner og cathelicidiner, og immunglobulin A, er førstelinjeforsvar mot invaderende bakterier. Immunforsvaret gjenkjenner normalt bakterieflora via pattern-recognition reseptor (PRR) på intestinale epiteliale celler, samt nukleotidbindende oligomeriseringsdomene (NOD)-like reseptor og toll-like reseptor (TLR). Binding og aktivering av PRR fører til en kaskadeaktivering av inflammatoriske signalveier (10). Ulike faktorer bidrar til å endre det gastrointestinale mikrobiomet, inkludert næringsvaner, antibiotikabruk, forstoppelse og gastrointestinale infeksjoner, og det kan da oppstå en uheldig sammensetning av mikrobiomet, såkalt dysbiose, i motsetning til det balanserte mikrobiomet, kalt eubiose (6).

Man kan undersøke sammensetningen i bakterieprøver ved å se på alfa- og betadiversiteten. Alfadiversitet er bakteriekomposisjonen i en og samme prøve, mens betadiversiteten sammenlikner bakteriesammensetning mellom ulike prøver (33). Analyser av tarmfloraen har kartlagt over 1150 bakteriearter, hvor *Firmicutes* utgjør størstedelen, etterfulgt av *Bacteroidetes* og *Actinobakterier*, og *Proteobakterier* utgjør mindre enn 1% (34).

1.5.1 Sammenheng mellom det gastrointestinale mikrobiomet og autoimmunitet

Nyere forskning har vist en sammenheng mellom forstyrrelser i det gastrointestinale mikrobiomet og autoimmunitet. Homeostasen til intestinale celler er viktig i regulering og produksjon av antistoffer mot mikrober i tarmen. Initial kolonisering av vertens mukosaoverflate i barndommen spiller en kritisk rolle i vekst og utviklingen av den humane immunresponsen (30). Toleransen for enkelte mikrober kan bli brutt ved infeksjon (10). Bakterier kan delta i dannelse av proinflammatoriske faktorer ved å interagere med immunforsvaret. Dysbioserelaterte forandringer kan endre funksjonell aktivitet av ulike intestinale immunceller, inkludert lymfoide celler, mucosa-assosierte T-celler, NK-celler, T-hjelper celler og regulatoriske T-celler. Dysbiose er påvist ved en rekke inflammatoriske leddsykdommer, inkludert AS, revmatoid artritt (RA) (6), i tillegg til andre sykdommer som IBD, matallergi og overvekt (35).

Sammenhengen mellom SpA og tarminflammasjon tyder på en interaksjon mellom tarm og ledd i sykdomsopatogenesen, og betegnes ofte som den såkalte «tarm-ledd»-aksen. Begrepet brukes for å forklare de patologiske mekanismene ved SpA (20). Transgene rotter med HLA-B27 som vokste opp i bakteriefritt miljø utviklet ikke artritt eller kolitt. En foreslått mekanisme er at HLA-B27 predisponerer til utvikling av autoimmunitet ved å endre mikrobiomet, men tilstedeværelse av mikrobiom er nødvendig for å trigge sykdom (29).

IBD er bare tilstede hos 7% av SpA pasienter, men subklinisk intestinal tarminflammasjon er langt mer vanlig blant denne pasientgruppen (21). Studier på voksne og barn med SpA som undersøkes med coloskopi og non-invasive avføringsmarkører for intestinalinflammasjon, har demonstrert at to tredeler av pasientene har en varierende grad av intestinal inflammasjon (21). AS og IBD sees ofte i de samme familiene, og slektninger som har AS vil utvikle IBD tre ganger mer frekvent sammenliknet med personer som ikke er i slekt (36).

1.5.2 Mekanismer for mikrobiomets vei til autoimmun sykdom

Mikrobiomet påvirker immunsystemet på ulike vis, og er en viktig del av forming og utvikling av immunsystemet. Mulige mekanismer for interaksjon med immunforsvaret er molekylær mimikry, stimulering av immunresponser og destruksjon av tight junctions (5, 6).

1.5.2.1 Molekylær mimikry

Molekylær mimikry defineres som en sekvens med strukturelle likheter mellom fremmede antigener og selv-antigener. De fremmede antigenene kommer oftest fra patogene mikrober, som indirekte aktiverer B-celler som produserer antistoffer (5, 6). HLA-B27 er viktig i denne modellen da enkelte mikrobepeptider etterlikner molekylet. HLA-B27-spesifikke CD8+ cytotoksiske T-lymfocytter kan utvikle reaktivitet som respons på kryssaktivering. Resultatet er autoimmunitet, med inflammasjon og skade på vev (3, 10). Det er også vist at HLA-B27 kan interagere direkte med gram-negative bakterier gjennom vevsetterlikning (10).

1.5.2.2 IL-23/17 akselen

Interleukin (IL)-17 og IL-23 har vist seg å være viktige cytokiner for utvikling av intestinal inflammasjon (37). Under normale forhold er IL-23 en viktig regulator for mukosal immunitet, mediering av antimikrobielle responser og beskyttelse mot ekstracellulære bakterier i tarmepitelet (3). Cytokinene har en viktig rolle i å regulere vert-immunrespons. Dendritiske celler og makrofager sekreterer IL-23, som videre stimulerer produksjon av IL-22 og T-celledifferensiering til Th17-celler, med påfølgende IL-17 produksjon (6). Disse cytokinene vil videre rekruttere nøytrofile og stimulere antimikrobiell produksjon og mucin, for å kontrollere infeksjon og inflammasjon. IL-23 regulerer modning av autoreaktive Th17 celler, som induserer kronisk inflammasjon ved å stimulere IL-17, IL-6 og TNF produksjon i nøytrofile lymfocytter og makrofager (10). Serumnivåer av IL-23 er påvist økt hos SpA pasienter, og er assosiert med utvikling av entesitt og andre komplikasjoner ved sykdommen (10). IL-17 målt i serum hos pasienter med aktiv UC og CD har i studier vært økt sammenliknet med frisk kontroll. Infeksiøse mikrober er assosiert med oppregulering av

Th17 respons, og dermed en dysregulert immunresponsen. Eksisterende biologisk medikamentell behandling er rettet mot denne aksen (38).

Som tidligere nevnt vil enkelte gener påvirke IL-17/23 aksen. Genetiske studier basert på AS pasienter med IBD påviste at 20 av 31 gener assosiert med AS, også er assosiert med IBD. De fleste av disse genene er relatert til IL-23 veien (36). HLA-B27 har trolig også en påvirkning på IL-23/17 aksen, og dimerisering av HLA-B27 fører til stress og autofagi, gjennom en aktivering av CD4+ T-celler, som induserer utskilling av de proinflammatoriske cytokinene IL-23, IL17 og TNF α (4, 10, 29).

1.5.2.3 Økt tarmpermeabilitet

Tarmveggen er en viktig biologisk barriere mot normal flora og patogene mikrober, og vedlikeholder vert-mikrobe interaksjoner som bidrar til å opprettholde vevshomeostasen. Epitelcellene holdes sammen av tight-junctions, og dårlig funksjon av disse kan føre til økt intestinal permeabilitet, og bakterier og bakterieprodukter vil trenger inn til tarmepitelet (5, 8). Dysbiose i intestinaltraktus kan medføre skade på mukosalbarrieren og øke penetrans av normalt mikrobiom (5). Studier har vist at enkelte gener kan gi en økt intestinal permeabilitet, som fører i en kontinuerlig antigenstimulering av effektor T-celler (3, 10). Produksjon av proinflammatoriske cytokiner som TNF α og IL-1 β har vist å ødelegge den intestinale epiteliale barrieren, som fører til lekkasje av patogener og mikrobeprodukter som lipopolysakkarider (LPS) (6). Tarmdysbiose og økt tarmpermeabilitet kan dermed ha en viktig rolle i debut og progresjon av autoimmun sykdom (7). FMT kan bidra til å redusere intestinal permeabilitet ved å øke produksjon av kortkjedede fettsyrer (SCFA). SCFA er hovedkilden til energi hos tarmepitelcellene. Økt konsentrasjon av disse stoffene vil bidra til å øke integriteten mellom tarmcellene, og redusere den intestinale gjennomtrengeligheten (39).

2 Formål

Formålet med denne litteraturstudien er å bruke et systematisk søk for å utforske om fekal mikrobiota transplantasjon har potensiale i behandling av spondyloartritter og inflammatorisk tarmsykdom, på bakgrunn av en sammenheng mellom mikrobiomet og utvikling av inflammatorisk sykdom.

3 Metode og undersøkelse

3.1 Datainnsamling

Et systematisk litteratursøk ble gjort i Medline og Embase for å identifisere artikler som omtaler FMT ved IBD og SpA. Tabell 1 viser oppbyggingen av søket med både frie søkeord og MeSH termer. Søket er tredelt, hvor første del av søket viser søkeord relatert til «inflammatoriske sykdommer», andre del har søkeord knyttet til «fekaltransplanatasjon», som videre kombineres med termer for «randomiserte kontrollerte studier». Søket ble utvidet ved å kombinere trunkering og fritekstsøk sammen med frie søkeord. Trunkering, som sees i tabell 1 merket med *, bidrar til å finne søkeord med alle endringer knyttet til stammen av ordet. Fritekstsøk ble bruk for å finne søkeordet i tittel, abstrakt og nøkkelord i artikler, og er skrevet som «ti,ab,kw» bak søkeordet. I tillegg ble betegnelsen «adj3» skrevet mellom søkeord, slik at man finner artikler som omtaler søkeordene kombinert, men med opptil tre ord mellom disse. Begrepene i hver kolonne ble satt sammen av "OR", og kolonnene ble videre kombinert med "AND". Betegnelsen «exp», står for «explore», og bidrar til å utvide søket ytterligere. Søket ble ikke periodebegrenset.

Tabell 1. Søkestrategi i EMBASE og Medline.

1	Autoimmune diseases/
2	Autoantibodies/
3	Autoimmunity/
4	rheumatic disease/
5	exp spondylitis/
6	Spondyloart*.ti,ab,kw.
7	ankylosing spondylitis/
8	psoriatic arthritis/
9	Psoriasis/
10	rheumatoid arthritis/
11	Crohn Disease/
12	ulcerative colitis/
13	Joint pain.ti,kw,ab.
14	inflammatory bowel disease/
15	ibd/
16	1-15/or
17	fecal microbiota transplantation/
18	Microbiota Transplantation, Fecal/
19	Transplantation, Fecal Microbiota/
20	Intestinal Microbiome Transplant/
21	transplant, intestinal microbiota/
22	Donor feces infusion/
23	Infusion, Donor Feces/
24	Fecal Transplant/
25	transplant, fecal/
26	17-25/or
27	randomized controlled trial/
28	randomized controlled trials/
29	27 or 28
30	16 and 26 and 29

3.2 Seleksjonskriterier

Litteratursøket som ble gjennomført i EMBASE og Medline gjennom Ovid, i perioden mars-mai 2023. Siste søk ble gjennomført 18.05.23. Artikkene ble eksportert til EndNote X9 og ekskludert basert på tittel og abstrakt. Resterende artikler ble lest gjennom i fulltekst for å videre vurdere om de møtte inklusjonskriteriene. Det var ingen restriksjoner relatert til geografisk lokalisasjon eller sykdomsstadium hos deltakerne i studiene, men begrenset studien til voksne pasienter. Artikkene ble vurdert ut fra relevans til problemstillingen.

Inklusjonskriterier:

- Randomiserte kontrollerte studier
- Engelsk, norsk, svensk eller dansk språk
- Fulltekst tilgjengelig gjennom UiT sine lisenser

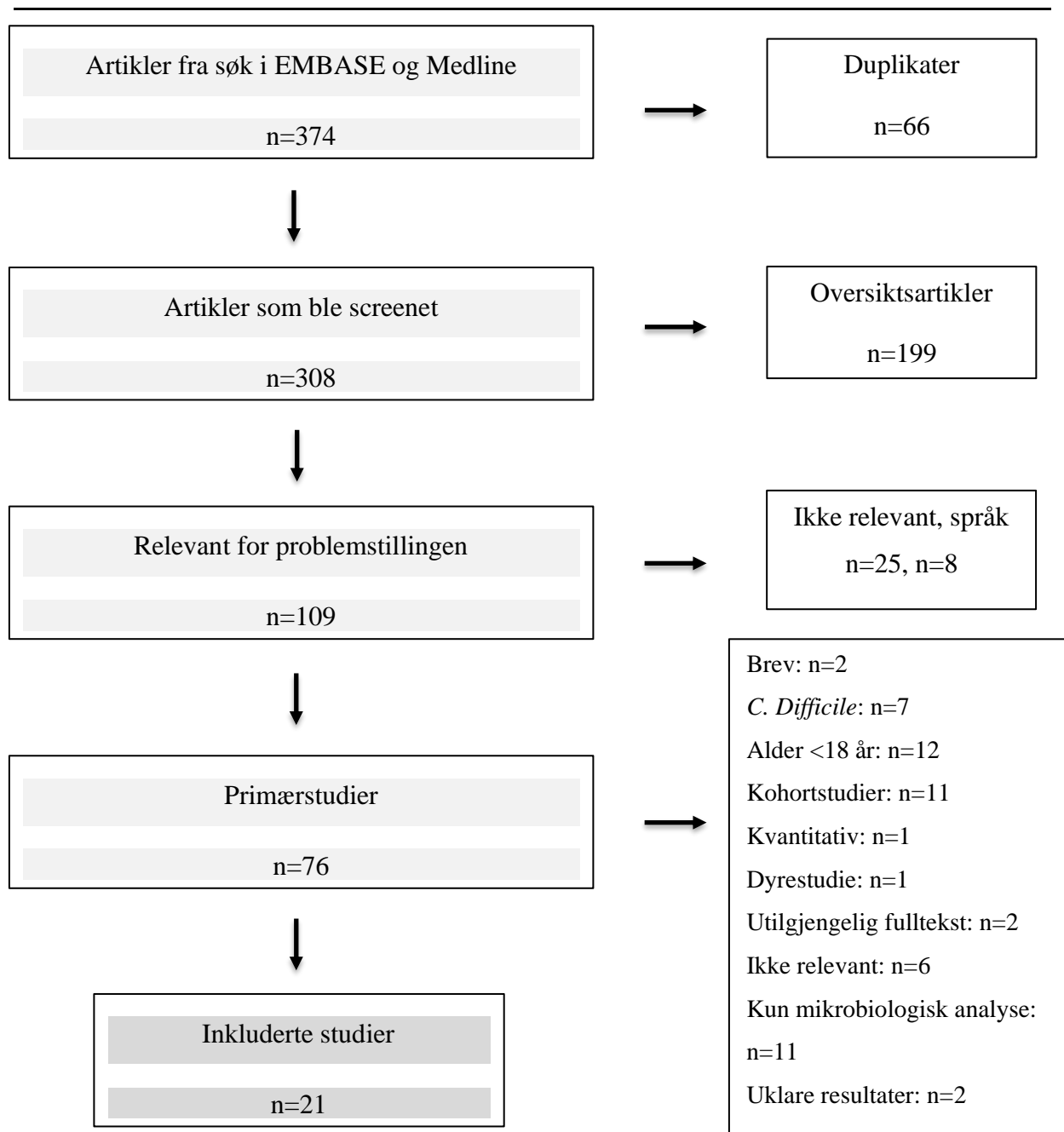
Eksklusjonskriterier:

- Studier som ikke er relevant for problemstillingen
- Oversiktsartikler og case-studier (n=2)
- Artikler publisert før 2018
- Alder <18 år
- Non-kliniske studier som dyrestudier, molekylærbiologi og cytologi
- FMT behandling grunnet *Clostridium difficile* infeksjon
- Studien fokuserer på sekundærtilstander til SpA og IBD, inkludert kirurgiske og ernæringsmessige

Innledende søk ga 374 artikler. Etter duplikatfjerning var 308 artikler gjenstående. Videre gjennomlesning av tittel og abstrakt førte til fjerning av 199 oversiktsartikler, 24 artikler hadde manglende relevans og 8 artikler på annet språk. Totalt 76 artikler gjennomlest i fulltekst, hvorav 55 artikler ble fjernet grunnet: To artikler var brev, syv studier inkluderte pasienter med *C. Difficile*, tolv studier undersøkte barnepopulasjon, elleve kohortstudier ble

ekskludert, en artikkel var kvantitativ studie, seks artikler var ikke relevant for problemstillingen, elleve studier hadde kun mikrobiologisk analyse uten mål på kliniske utfall, en dyrestudie, to var utilgjengelige i fulltekst og to studier var ekskludert grunnet inkonklusive resultater. Etter selektering var det 21 artikler inkludert i studien, som vises ved flytskjema i Figur 1.

Figur 1. Flytskjema til seleksjon



4 Resultat

Tabell 2: Oversikt over inkluderte studier

Referanse	Tittel	Deltagere (c+k)	Hva ble målt?	Resultater
Moayyedi, Surette, Kim, et al. Canada 2015	Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial	75 (38+37)	Mayo score* Endoskopi Avføringsanalyse Inflammatoriske prøver	FMT gir bedre klinisk effekt enn placebo for UC.
Rossen, Fuentes, Van Der Spek, et al. Nederland 2015	Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis	50 (25+25)	Mayo score Endoskopi SCCAI score* Avføringsanalyse	FMT hadde ikke bedre utfall enn placebo.
Costello, Huges, Waters Bryant, et al. Australia 2017 og 2019	Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial	73 (38+35)	Mayo score Endoskopi	FMT hadde bedre effekt enn placebo for steroidfri remisjon. Vedvarende remisjon hos 42% ved 12 mnd.
Paramsothy, Kamm, Kaakoush, et al. Australia 2017	Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial	85 (42+43)	Mayo score Endoskopi Avføringsanalyse Fecal calprotectin, Inflammatoriske blodprøver	FMT hadde bedre utfall enn placebo. Økt mikrobiologisk diversitet ble målt etter FMT.
Crothers, Kassam, Smith, et al. USA 2018 og 2021	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Control Pilot Trial of Fecal Microbiota Transplantation Capsules from Rationally Selected Donors in Active Ulcerative Colitis	12 (6+6)	Mayo score Endoskopi Histologi Inflammatoriske blodprøver, qPCR Fecal laktoferritin IBDQ* Gass kromatografi	FMT ga i større grad reduksjon av sykdomsaktivitet sammenliknet med placebo.
Mahajan, Midha, Metha, et al.	Faecal microbiota transplantation for maintenance of clinical	43 (22+21)	Mayo score Endoskopisk Histologi	Vedlikeholdsbehandling av FMT bidrar til å opprettholde klinisk remisjon ved UC.

India 2018	remission in patients with active ulcerative colitis: A randomised control trial			
Midha, Singh, Mahajan, et al. India 2018	Maintenance with faecal microbiota transplantation enhances deep remission in patients with ulcerative colitis in clinical remission	28	Mayo score Endoskopi Histologi	FMT gruppen klarte i større grad å bevare klinisk remisjon av UC
Sood, Mahajan, Singh India 2019	Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients with Ulcerative Colitis: A Pilot Study	61 (31+30)	Mayo score Endoskopi, Histologi	FMT kom ut bedre enn placebo, og bidro til histologisk og endoskopisk remisjon.
Schierova, Brezina, Mrazek, et al. Tjekkia 2020	Gut microbiome changes in patients with active left-sided ulcerative colitis after fecal microbiome transplantation and topical 5-aminosalicylic acid therapy	16 (8+8)	Mayo score Endoskopi Avføringsanalyse	5-ASA behandling hadde bedre effekt enn FMT.
Sokol, Landman, Seksik, et al. Frankrike 2020	Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: A pilot randomized controlled study	17 (8+9)	Avføringsanalyse Inflammatoriske blodprøver	FMT kom ikke ut bedre enn placebo, og behov for steroidbehandling var lik for gruppene
Brezina, Bajer, Wohl, et al. Tjekkia 2021	Fecal Microbial Transplantation versus Mesalamine Enema for Treatment of Active Left-Sided Ulcerative Colitis—Results of a Randomized Controlled Trial	45 (23+22)	Mayo score Endoskopi Avføringsanalyse	FMT var ikke bedre enn 5-ASA behandling.
Fang, Fu, Li, et al. Kina 2021	Long-term efficacy and safety of monotherapy with a single fresh fecal microbiota transplant for recurrent active ulcerative colitis: a prospective randomized pilot study	20 (10+10)	Mayo score Endoskopi Avføringsanalyse	90% I FMT gruppen og 50% av placebogruppen hadde klinisk remisjon ved uke 8.
Haifer, Saikal, Paramsothy, et al.	Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a	35 (16+19)	Mayo score Endoskopi Histologi	FMT hadde bedre utfall enn placebo. FMT pasienter som fortsatte med daglig oral FMT

Australia 2021	randomised, double-blind, placebo-controlled trial			hadde vedvarende klinisk remisjon.
Kragstnæs, Kjeldsen, Horn et al. Danmark 2021 og 2022	Safety and efficacy of faecal microbiota transplantation for active peripheral psoriatic arthritis: an exploratory randomized placebo-controlled trial	31 (15+16)	HAQ-DI*, ACR20 respons CRP, fekal kalprotektin, avføringsanalyse	FMT hadde ikke bedre effekt enn placebo. Ingen forskjell i intestinal permeabilitet mellom donor og FMT pasienter.
Deleu, Caenepeel, Arnauts, et al. Belgia 2022	Standardized Fecal Microbiota Transplantation through Microbiome-Guided Donor Selection in Active Ulcerative Colitis Patients: a Randomized, Placebo-Controlled Intervention Study	66 (30+36)	Kliniske parametrier, avføringsanalyse	Det var ingen forskjell i steroidfri remisjon mellom donor-FMT og autolog-FMT ved uke 8
Kedia, Virmani, Vuyyuru, et al. India 2022	Faecal microbiota transplantation with anti- inflammatory diet (FMT-AID) followed by anti-inflammatory diet alone is effective in inducing and maintaining remission over 1 year in mild to moderate ulcerative colitis: a randomised controlled trial	66 (35+31)	SCCAI Endoskopi Avføringsanalyse Inflammatoriske blodprøver	FMT kombinert med antiinflammatorisk diett hadde bedre utfall enn standard medikamentell behandling.
Shabat, Scaldeferri, Zittan, et al. Israel 2022	Use of Faecal Transplantation with a Novel Diet for Mild to Moderate Active Ulcerative Colitis: The CRAFT UC Randomised Controlled Trial	62 (17+19+15)	Avføringsanalyse, kliniske parameter	Tilpasset diett alene for UC hadde bedre utfall enn FMT og FMT med tilpasset diett.
Tkach, Dorofeyev, Kuzenko, et al. Ukraina 2023	Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation via colonoscopy as add-on therapy in patients with mild-to- moderate ulcerative colitis: A randomized clinical trial	53 (26+27)	Kliniske parameter, fekal kalprotektin Avføringsanalyse	Signifikant reduksjon av fekal kalprotektin i FMT gruppen, samt økt mikrobiomdiversitet

*Mayo score: Mayo score ≤ 2 er betegnet som klinisk remisjon. avføringsfrekvens, rektal blødning, og behandlerens vurdering, for å evaluere. Det gjøres en endoskopisk vurdering av tarmslimhinnen som også scores. Total Mayo score varierer fra 0 til 12 poeng. Det er en skala som brukes i vurdering av sykdomsaktivitet i placebokontrollerte studier for UC (40).

*Inflammatoriske blodprøver: leukocytter, nøytrofile, C-reaktivt protein (CRP).

*SCCAI score – simple clinical colitis activity index: et klinisk spørreskjema som vurderer omfang av symptomer: avføringsfrekvens, avførings-urge, blod i avføring, generell helse og ekstrakoloniske manifestasjoner (41).

*IBDQ score – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: et spørreskjema som fokuserer på livskvalitetsmessige dimensjoner, inkludert magesymptomer, sosiale og emosjonelle (40).

*HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire-Disability Index: et spørreskjema som vurderer pasienters uforhet, og går på en skala fra 0 til 3 (42).

*Behandlingsnaiv: har aldri gjennomgått en behandling for en bestemt sykdom.

4.1 Moayyedi et al.

I studien *Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial* blir effektiviteten av FMT for UC, demonstrert gjennom ukentlige behandlingsinfusjoner av FMT eller placebo over 7 uker. 75 pasienter deltok i studien. 24% av FMT pasientene hadde bedring ved studieslutt, sammenliknet med 5% av placebogruppen. 9 pasienter i FMT gruppen ved uke 7 hadde fortsatt sykdomsbedring, signifikant høyere enn placebogruppen med 2 pasienter. 7 av disse pasientene fikk avføring fra samme donor. Avføringen til FMT gruppen fikk større mikrobiologisk diversitet etter infusjoner. Det var ingen signifikant forskjell i CRP mellom gruppene, og heller ingen forskjell i forekomst av alvorlige uønskede hendelser (43).

4.2 Rossen et al.

Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis er en dobbel-blindet randomisert studie som undersøker effekten av FMT hos pasienter med UC. Nasoduodenal infusjon av FMT eller placebo ble gitt ved uke 0 og 6. Av 50 pasienter som deltok, mottok 23 pasienter FMT fra 15 ulike donorer og 25 mottok autolog FMT som placebo. Ved uke 12 viste studien ingen signifikant forskjell i klinisk og endoskopisk bedring mellom gruppene. Mikrobiomdiversiteten økte hos pasienter som responderte på behandling i begge gruppene (44).

4.3 Costello et al. 2017 og 2019

Den randomiserte, dobbel-blindede, placebo-kontrollerte studien *Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial* undersøker effekten av FMT for aktiv UC. 73 pasienter ble inkludert og randomisert til å motta FMT fra donor eller autolog FMT. Behandlingen ble gitt via koloskopi tre ganger i løpet av 7 dager, og deltagerne ble fulgt opp i 8 uker. 32% av FMT gruppen hadde en klinisk bedring. Steroidfri remisjon ble tilstrebet hos 55% FMT pasienter, sammenliknet med 17% i placebogruppen. Det var ingen forskjell i forekomst av uheldige hendelser i FMT og placebogruppen (45).

Pasientene som hadde remisjon ved uke 8, ble fulgt videre. 42% hadde fortsatt remisjon ved 12 mnd oppfølging (46).

4.4 Paramsothy et al.

Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial er en dobbel-blindet, randomisert, placebo-kontrollert studie som undersøker effekten av doseringsintensiv, multidonor FMT-behandling for UC. 81 pasienter fikk infusjon av FMT eller placebo 5 ganger i uken i 8 uker. Avføring fra tre til syv donorer ble brukt til FMT. 27% av FMT pasienter og 8% av placebo hadde klinisk og endoskopisk bedring ved uke 8, og FMT hadde signifikant bedring på sykdom hos UC pasienter. 44% av denne gruppen hadde vedvarende klinisk remisjon ved uke 16. Inflammatoriske blodprøver og IBDQ score var lik mellom gruppene. Mikrobiologisk diversitet økte hos FMT gruppen og persisterte etter transplantasjon (47).

Forskerne laget en åpen studiegruppe gruppe for pasienter i placebogruppen som ønsket FMT-behandling. Resultatene viste ingen forskjell i effektivitet mellom åpen og blindet FMT behandling (47).

4.5 Crothers et al. 2018 og 2021

Studien *A Double-Blind, Randomized, Placebo-Control Pilot Trial of Fecal Microbiota Transplantation Capsules from Rationally Selected Donors in Active Ulcerative Colitis* er en dobbel-blindet, randomisert og placebo-kontrollert studie hos pasienter med mild til moderat UC. Studiegruppen besto av 15 pasienter, derav 7 i FMT gruppen og 8 som fikk placebo, og ble fulgt opp i 18 uker. FMT ble gitt fra to donorer. Tre pasienter ble ekskludert grunnet mangel på endoskopisk aktivitet. Alle i studien ble prebehandlet med antibiotikakur i 7 dager. FMT ga i større grad sykdomsbedring hos UC pasienter. 66% av FMT gruppen hadde redusert histologisk inflammasjon ved uke 12. Fekal laktoferritin var positiv i 50% av FMT, sammenliknet med 100% av placebogruppen. Forekomst av uheldige hendelser var lik mellom gruppene, og ingen alvorlige hendelser av prosedyren (48).

Mikrobiologisk diversitet i avføringen ble endret, og liknet på donorkomposisjonen. Denne endringen vedvarte opptil 20 uker etter FMT administrering. Likevel er indikerer ikke grad av donor-feces korrelasjon med klinisk bedring etter FMT (49).

4.6 Mahajan et al.

Effekten av vedlikeholdsbehandling med FMT for UC blir undersøkt i studien *Faecal microbiota transplantation for maintenance of clinical remission in patients with active ulcerative colitis: A randomised control trial*. Denne randomiserte, placebo-kontrollerte studien tar for seg UC pasienter som allerede har mottatt FMT behandling med klinisk remisjon. Studien fulgte 43 UC pasienter i 48 uker, hvorav 22 fikk FMT-behandling og 21 placebo ved koloskopisk infusjon. Studien viste at gjentatt FMT-behandling for UC kolitt kan bidra til å vedlikeholde reduksjon av tarminflammasjon. FMT bidro til å redusere behovet for steroidbehandling, samt bedring av endoskopiske funn og histologisk inflammasjon (50).

4.7 Midha et al.

I den randomiserte, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerte studie *Maintenance with faecal microbiota transplantation enhances deep remission in patients with ulcerative colitis in clinical remission* ble effekten av FMT undersøkt hos pasienter med UC pasienter i klinisk remisjon. 28 pasienter ble delt i en FMT gruppe og en placebogruppe, og fulgt opp i 48 uker. FMT gruppen klarte i større grad å bevare sykdomsremisjon og hadde i mindre grad endoskopiske endringer sammenliknet med placebogruppen (51).

4.8 Sood et al.

Nytten av FMT som vedlikeholdsbehandling for UC pasienter i stabil sykdomsfase ble undersøkt i studien *Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients with Ulcerative Colitis: A Pilot Study*. Som i studien til Mahajan et al., rekrutterte forskerne i denne studien også pasienter som allerede hadde fått FMT, for å observere om pasientene hadde nytte av gjentatt FMT behandling. 61 pasienter fikk koloskopisk infusjon med FMT eller placebo hver 8. uke i 48 uker. FMT gruppen mottok avføring fra samme donor. FMT viste histologisk og endoskopisk bedring, men bidro ikke å redusere behovet for kortikosteroidbehandling. Inflammatoriske markører var signifikant høyere i placebogruppen ved uke 48. Det var ingen alvorlige uheldige hendelser i FMT gruppen (52).

4.9 Schierova et al.

Studien *Gut microbiome changes in patients with active left-sided ulcerative colitis after fecal microbiome transplantation and topical 5-aminosalicylic acid therapy* er en randomisert kontrollert studie som sammenligner FMT behandling med antiinflammatorisk 5-ASA behandling for UC. 16 pasienter randomisert i to grupper, hvor 8 pasienter fikk FMT og 8 fikk 5-ASA. FMT, som ble gitt fra samme donor, ble administrert koloskopisk 5 ganger i løpet av den første uken, så en gang hver uke frem til uke 6. For 5-ASA gruppen ble 4 gram mesalamin administrert daglig i 2 uker, så hver andre dag frem til uke 6. Mayo score ble brukt

til å vurdere deltagerne som responderende eller ikke responderende på behandling, ved uke 6 og 12 av studien. 5-ASA behandling kom bedre ut i denne studien med 50% sykdomsremisjon, sammenliknet med 38% hos FMT pasientene. Over halvparten av deltagerne i hver gruppe hadde klinisk respons, men bare et fåtall viste endoskopisk bedring. Fecesanalyse viste ingen signifikant forskjell i alfa- eller betadiversiteten mellom de to gruppene (53).

4.10 Sokol et al.

Sokol et al. Publiserte den første RCT på FMT-behandling for CD; *Fecal microbiota transplantation in crohn's disease: A pilot randomized, single-blind, shamcontrolled trial*. Pasienter med aktiv sykdom ble selektert og kortikosteroidbehandlet før studiestart. 17 pasienter ble selektert til å motta FMT eller autolog FMT som placebo via koloskopi. Pasientene ble fulgt opp i 24 uker. FMT førte ikke til redusert behov for steroider, men ga signifikant endoskopisk bedring og reduksjon av CRP og nøytrofile. Mikrobiomkomposisjonen hos FMT pasienter var tilnærmet lik basalnivået ved avføringsanalyse gjort 6 uker etter transplantasjon. Av fem alvorlige hendelser, utgjorde fire av disse forverring av kolitt. Det var ingen forskjell i forekomst av uheldige hendelser mellom FMT og placebo (54).

4.11 Brezina et al.

Som i studien til Schierova et al., undersøker studien *Fecal Microbial Transplantation versus Mesalamine Enema for Treatment of Active Left-Sided Ulcerative Colitis—Results of a Randomized Controlled Trial* også effektivitet i FMT behandling for UC, sammenliknet med dagens 5-ASA behandling. 45 pasienter ble randomisert til 5-ASA behandling eller FMT. FMT ble administrert koloskopisk, med fem infusjoner første uke, etterfulgt av en ukentlig infusjon i 5 uker. 5-ASA gruppen fikk 4 gram mesalamin daglig i to uker, så hver annen dag i to uker. Over halvparten av FMT gruppen viste klinisk bedring ved uke 12, men FMT behandling ga likevel ikke signifikant bedring sammenliknet med 5-ASA behandling.

Fekalanalyse viste økt alfadiversitet i mikrobiomet til begge gruppene. Forekomst av uheldige hendelser var lik i gruppene (55).

4.12 Fang et al.

Den randomiserte, placebo-kontrollerte studien *Long-term efficacy and safety of monotherapy with a single fresh fecal microbiota transplant for recurrent active ulcerative colitis: a prospective randomized pilot study* undersøker langtidseffekten av FMT for UC. 20 pasienter ble randomisert i en FMT gruppe og en placebogruppe. 90% som mottok FMT og 50% av placebogruppen hadde klinisk remisjon ved uke 8. Det var ingen signifikant forskjell i gruppene etter 6 måneder etter behandling, og median remisjonstid var 24 måneder for begge gruppene. Det var signifikante forskjell i alfadiversiteten mellom UC pasienter og friske donorer. Ingen alvorlige uheldige hendelser forekom i studien. (56).

4.13 Haifer et al.

Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial er en RCT som undersøker effekt av FMT hos pasienter med mild til moderat UC. 35 pasienter ble randomisert til å motta kapsel FMT eller placebokapsler. 50% av FMT gruppen og 16% av placebogruppen hadde steroidfri remisjon ved uke 8. To i FMT gruppen og en pasient som mottok placebo rapporterte forverring av kolitt (57).

10 pasienter i FMT gruppen ble re-randomisert til oppfølging frem til uke 56, hvor en del av gruppen skulle fortsette med daglig FMT kapsler og resterende sluttet med FMT behandling. 4/4 pasienter som fortsatte med daglig oral FMT hadde fortsatt klinisk, endoskopisk og histologisk bedring ved uke 56, sammenliknet med oppbluss av sykdom 6/6 som sluttet på FMT behandling (57).

4.14 Kragstnæs et al. 2021 og 2022

Safety and efficacy of faecal microbiota transplantation for active peripheral psoriatic arthritis: an exploratory randomised placebo-controlled trial også kalt FLORAL studien er en randomisert, dobbel-blindet, placebo-kontrollert studie som undersøker effekten av FMT ved PsA. 31 pasienter med PsA ble randomisert til å få FMT eller placebo, og ble fulgt opp i 26 uker. Gruppene var relativt like, foruten en skjev kjønnsfordeling med flere kvinner i FMT gruppen. Behandlingssvikt var mer frekvent ved FMT enn placebo. Ifølge forfatterne var dette grunnet oppstart av biologisk medisin, hvor 53% av FMT gruppen og 13% av placebogruppen hadde startet opp med biologisk medisin ved uke 12. HAQ-DI hadde større reduksjon i placebogruppen enn FMT gruppen. I alt hadde placebogruppen bedre utfall enn FMT gruppen, og ingen alvorlige uheldige hendelser ble observert (58).

Ved uke 26 ble det også gjennomført laktulose og mannitoltest av pasientenes avføring, som mål på intestinal permeabilitet. Parameterne ble sammenliknet hos pasientene og målt i L:M ratio, og det ble ikke påvist forskjell mellom donorer og FMT pasienter. L:M ratioen økte i både FMT og placebogruppen, men bare placebogruppen hadde signifikant økning (59).

4.15 Deleu et al.

Studien *Standardized Fecal Microbiota Transplantation through Microbiome-Guided Donor Selection in Active Ulcerative Colitis Patients: a Randomized, Placebo-Controlled Intervention Study* skulle undersøke om donorseleksjon basert på mikrobiomkomposisjon ville gi økt suksess ved FMT behandling for UC pasienter. I denne studien ble donorer selektert med screening som ekskluderte innhold av *Bacteroides 2* enterotype, høy konsentrasjon av *Fusobacterium*, *Escherichia coli* og *Veillonella*, samt donorer med lavest mikrobiologisk innhold i avføring. 66 ble randomisert til å få donor-FMT (d-FMT) eller autolog FMT (A-FMT). 4 i d-FMT og 5 i A-FMT gruppen sluttet i studien grunnet forverring av kolitt. Det var 3 alvorlige bivirkninger i A-FMT gruppen. Ved uke 8 var det ingen signifikant forskjell i steroidfri remisjonsrate mellom gruppene (60).

4.16 Kedia et al.

Studien *Faecal microbiota transplantation with anti-inflammatory diet (FMT-AID) followed by anti-inflammatory diet alone is effective in inducing and maintaining remission over 1 year in mild to moderate ulcerative colitis: a randomized controlled trial* undersøkte effekten av FMT kombinert med antiinflammatorisk diett (FMT-AID). Deltagerne ble randomisert i to grupper; en gruppe fikk FMT sammen med antiinflammatorisk diett og en gruppe som fikk standard medikamentell behandling. 66 pasienter ble randomisert. FMT-AID hadde bedre klinisk respons enn medikamentell behandling (61).

Pasienter fra begge grupper som responderte klinisk ved uke 8, ble fulgt videre til uke 48. FMT pasienter som fortsatte med antiinflammatorisk diett klarte i større grad å vedlikeholde klinisk remisjon frem til uke 48, sammenliknet med medikamentell intervensjonsgruppe (61).

4.17 Shabat et al.

Effekten av FMT sammenlignet med tilpasset diett for UC ble undersøkt i studien *Use of Faecal Transplantation with a Novel Diet for Mild to Moderate Active Ulcerative Colitis: The CRAFT UC Randomised Controlled Trial*. 62 pasienter ble delt i tre grupper: gruppe 1 fikk standard FMT, samt ingen restriksjoner relatert til diett for pasient eller donor; gruppe 2 fikk FMT og diett intervensjon for donor i 14 dager og eksklusjonsdiett for pasient; gruppe 3 fikk kun restriksjonsdiett som intervensjonsbehandling. FMT ble administrert ved koloskopi dag 1 og via rektoskopi dag 2. Ved 8 uker var remisjonsraten høyere i gruppe 3, men ikke signifikant. Endoskopisk remisjon var signifikant bedre i gruppe 3, sammenliknet med FMT gruppene (62).

4.18 Tkach et al.

Studien *Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation via colonoscopy as add-on therapy in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: A randomized clinical trial* skal undersøke effektivitet av FMT for UC. 53 pasienter ble randomisert til to grupper; en gruppe

fikk standard 5-ASA behandling; og en gruppe fikk FMT enkeltbehandling sammen med standard medikamentell behandling. FMT gruppen hadde signifikant redusert Mayo score ved uke 8. Alle pasientene viste signifikant reduksjon i fekal kalprotektin. Mikrobiomendringer ble påvist i begge gruppene, og FMT gruppen hadde en signifikant økning av alfadiversitet. Ingen alvorlige hendelser ble observert (63).

5 Diskusjon

I denne litteraturgjennomgangen ble potensialet for fekal mikrobiota transplantasjon i behandling av inflammatoriske tarm- og leddsykdommer utforsket. Studien inkluderte bare RCT, alle publisert de siste ti årene. Av 21 RCTer som ble inkludert, fokuserte 18 artikler på FMT behandling ved UC. Resterende undersøkte for CD og PsA. De fleste hadde en studiepopulasjon på over 40 personer, men 4.5, 4.9, 4.10 og 4.12 hadde under 20 deltagere.

Primære og sekundære endepunkter ble målt med kliniske parametre og inflammatoriske markører, i tillegg til vurderingskriterier som måler livskvalitet. Ved CD og UC ble også endoskopiske kriterier vurdert. Vurderingskriteriene var generelt sett like, noe som gjør det lettere å dra linjer mellom resultatene.

Studiedesignet bidrar til å styrke evidensen i resultatene, da RCT er anerkjent som en objektiv studiemodell. Den er gullstandard da den reduserer risiko for systematiske feil, gjennom bruk av randomisering og blinding (64). De fleste studiene nevnte «randomisering» og «blinding», men ikke alle redegjør for hvordan metoden ble brukt, noe som bidrar til å trekke ned styrken på studiene. 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.7, 4.13 og 4.14 var dobbel-blindet; hverken pasient eller behandler var kjent med hvilken behandlingsgruppe pasienten var tildelt. For studiene som ikke var blindet eller singel-blindet, kan det skapes en systematisk skjevhet i form av endret oppfølging av pasientgruppene, i forventning om ønsket respons.

De fleste studiene anvendte behandlingen via koloskopi. Nasogastrisk sonde ble benyttet i 4.2, mens 4.5 og 4.13 ga FMT i kapselform. 4.2 hadde ikke bedre utfall, men studiene som forsket på kapselform viste signifikant effekt.

Resultatene viste generelt sett god respons på FMT, men kun for pasienter med UC. Studiene 4.1, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.12, 4.13, 4.16 og 4.18 viste bedre utfall av FMT sammenliknet med kontrollgruppen. Alle definerer behandlingseffekt som en reduksjon i Mayo score. Scoringssystemet er likevel mangelfull fordi den baseres på en subjektivt vurdering, noe som kan gi variabilitet og mangel på presisjon i indekset (40). Resultatet gir korte marginger for respons, og dermed lettere for å oppnå primære og sekundære endepunkter. 4.6, 4.7 og 4.8 undersøkte respons på kontinuasjonsbehandling av FMT for pasienter med UC, og viste positive utfall. Likevel hadde studiene selektert en gruppe pasienter som i utgangspunktet hadde god respons på FMT. En nylig publisert metaanalyse som inkluderte 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 og 4.13, demonstrerer signifikant bedring hos UC pasienter (65).

4.2, 4.9, 4.10, 4.11, 4.14, 4.15 og 4.17 viste ikke signifikant bedring etter FMT behandling, fem av disse ved UC. Flere av studiene var likevel små, og resultatene bør derfor tolkes med forsiktighet. 4.9 og 4.11 viste ikke bedre utfall enn dagens 5-ASA behandling. 4.2 og 4.15 viste ingen forskjell mellom FMT og placebo. 4.17 demonstrerte hvordan diett hadde bedre effekt enn FMT. 4.16 også viste bedring hos FMT gruppen som fikk samtidig diett. Dette viser at kosthold kan være en aktuell tilleggsbehandling.

Et annet problem med studiene er at oppfølgingstiden generelt sett er kort. 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.9, 4.11, 4.15, 4.17 og 4.18 hadde oppfølgingstid på under 6 måneder. Studiene med lengre oppfølgingstid på opptil 56 måneder, hadde høyere frafall fra studien. På sikt vil ikke dette si noe om varig sykdomsremisjon etter en slik behandling.

Flere av studiene undersøkte mikrobiomdiversiteten før og etter FMT behandlingen. Av studiene som viste positivt utfall for FMT, målte 4.1, 4.4, 4.5 og 4.18 økt mikrobiologisk diversitet. 4.10 viste diversitet tilnærmet basalnivå ved uke 6. 4.5 viste likevel at det ikke var sammenheng mellom endret diversitet og respons på behandlingen. Av studiene som ikke viste bedre utfall ved FMT behandling, viste 4.9 og 4.12 ingen signifikant forskjell i diversitet mellom gruppene, mens 4.2 og 4.11 detekterte en signifikant økt mikrobiologisk komposisjon. Ut fra dette kan man ikke konkludere med at endret mikrobiologisk diversitet forteller noe om respons på behandlingen.

Forekomsten av alvorlige uheldige hendelser var generelt sett lav. Av studiene som hadde forekomst av alvorlige hendelser, var det vanligste forverring av kolitt ved UC. Det var likevel ingen signifikant forskjell mellom placebogruppe og FMT-gruppe. Kolittpasientene ble i hovedsak behandlet med steroider, og det var lite behov for kirurgisk intervensjon. Ut fra studiene fremstår FMT som en trygg i behandling.

5.1 FMT for Crohns sykdom

Denne litteraturstudien inkluderte bare én RCT som undersøkte effekten av FMT ved CD. Studien viste ikke signifikant bedring av FMT behandling for disse pasientene. Studiepopulasjonen var liten, og det var høyt frafall. Det var høy forekomst av alvorlige uheldige hendelser i studien, av disse var det ni som hadde sykdomsoppbluss. Pasientene var forbehandlet med prednisolon og hadde derfor inaktiv sykdom under studien. Likevel fremkom det ingen sterk korrespondanse mellom forbehandling og positivt utfall for FMT i de andre studier.

Flere aktuelle studier på behandlingen ved CD ble ikke inkludert i denne artikkelen. Det er publisert kohortstudier, i tillegg til studier på barn med CD, samt pasienter infisert med *C. Difficile*. En metaanalyse som undersøkte behandlingen for CD fant resultater fra elleve kohortstudier og RCTen til Sokol et al., og konkluderte med at FMT kunne ha en effekt hos disse pasientene (66). I tillegg er det flere aktive studier på FMT behandling for CD i *ClinicalTrials.gov*.

5.2 FMT for spondyloartritter

Potensialet for FMT behandling ved SpA ble demonstrert hos en gruppe PsA pasienter med sykdomsbedring etter FMT behandling for *C. difficile* (11). Kun en publisert RCT som undersøker effekten av FMT ved SpA er publisert til nå, og Kragstnæs et al. studerer effekten av behandlingen for PsA pasienter. Artikkelen hadde negativt utfall for FMT gruppen, men forskerne pekte på oppstart av sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)

som årsak til behandlingssvikt, da over halvparten av pasientene i denne gruppen startet med DMARDs under studien. Det var lite frafall, og kun en i FMT gruppen droppet ut før uke 26 (58). Til tross for negativt utfall, har den likevel nyttig informasjon. Til tross for at placebo kom bedre ut, var det likevel flere som responderte på behandlingen. Flere og større studier er derfor nødvendig for å utforske effekten FMT behandling kan ha for disse pasientene. Av andre studier er det publisert casereporter på FMT behandling for AS (67) og ReA (68). Disse studiene kan si noe om potensialet for behandlingen, men er lite overførbare til større populasjoner. Likevel er det flere studier som rekrutterer SpA pasienter for utprøving av FMT. Tabell 3 viser registrerte studier som forsker på FMT behandling for SpA. To studier forsker på FMT behandling ved AS, hvorav en den ene studien ikke har startet opp. For studien fra Finland, er estimert gjennomførelsesdato følge Clinicaltrials.gov allerede passert i 2020. Status for denne studien er ukjent, men likevel kan det stilles spørsmål om utfallet av studien var negativt, da publikasjonsbias er et velkjent fenomen i forskningsmiljøet (69).

Tabell 3. Aktive og gjennomførte FMT studier for spondyloartritt på ClinicalTrials.gov

Lokalisasjon	Registreringsnummer	Status	Siste oppdatering	Sykdommer	Målgruppe	Deltagere
Helsinki, Finland	NCT03726645	Ukjent	Juni 2019	AS	ASAS kriterier, aktiv sykdom	20
Odense, Danmark	NCT04924270	Ikke startet rekruttering	Juni 2021	RA, ReA, AS, CD, UC, og 6 andre	Nydiagnostisert, behandlingsnaïv	200 estimert
Boulogne-Billancourt, Frankrike	NCT05654753	Ikke startet rekruttering	Des 2022	AS	ASAS kriterier, aktiv sykdom	20 estimert
Hong Kong, Kina	NCT04014413	Rekrutterer	Feb 2022	PsA, CD, UC og 26 andre	En rekke ulike tilstander	450 estimert
Odense, Danmark	NCT03058900	Fullført	Des 2020	PsA	CASPAR kriterier, aktiv sykdom	31

5.3 Styrker og svakheter

Denne litteraturstudien har flere styrker og svakheter. En svakhet er at søket mitt i EMBASE og Medline kan være mangelfullt. Det var i tillegg kun en person som analyserte materialet. En annen svakhet er at flere av studiene inkluderte få pasienter. Resultatene peket kun på effekt ved UC, da kun to artikler undersøkte for andre sykdommer enn UC. Dette skyldes lite forskning på området. Det finnes likevel flere publiserte artikler som undersøker FMT ved CD, men eksklusjonskriteriene bidrar til å utelukke artikler som kan være aktuelle for problemstillingen.

Det er også flere styrker med denne studien. Søket ble gjennomført flere ganger, og artiklene ble gjennomgått på nytt. Dette sørget for at aktuelle artikler ble inkludert. Valgt studiedesign var RCT, noe som bidrar til å styrke evidensen. Denne type studiedesign reduserer risiko for systematisk feil, og er velegnet til å undersøke effekten av behandlingen, sammenliknet med placebo eller annen behandling. Flere studier gir like resultater, og kan forsterke påvist korrelasjon. Denne studien inkluderer flere RCT sammenliknet med publiserte metaanalyser. Dette indikerer at pågående forskning publiseres fortløpende.

5.4 Oppsummering

Oppsummerende viser denne litteraturgjennomgangen god behandlingsrespons av FMT ved UC. Behandlingen er trygg, og det er lite forskjell i forekomst av uheldige hendelser mellom FMT og placebo. Studiene viste ingen sammenheng i endret bakteriediversitet og behandlingsrespons. De fleste studiene hadde en studiepopulasjon på over 40 pasienter, men marginene for positivt utfall var små. Oppfølgingstiden var generelt sett kort, som gjør det vanskelig å vurdere effekt på sikt. Dette gir likevel informasjon om at en slik behandling kan ha god respons for en periode. Studiene som forsket på FMT som vedlikeholdsbehandling hadde positivt utslag, og kan dermed gi en pekepinn på at flere behandlingsrunder kan være nødvendig for å få en varig respons. Det var kun publisert en RCT ved CD og en ved PsA, og begge viste ingen signifikant bedring av FMT. Det er likevel viktig å understreke at sykdommene deler patologiske og genetiske mekanismer med UC, og det er dermed grunnlag

til å videre undersøke potensialet behandlingen kan ha. Feltet er relativt nytt, og det er derfor nødvendig med mer forskning. Flere studier pågår, og andre har planlagt oppstart.

6 Konklusjon

FMT er en relativt ny behandlingsform for inflammatoriske sykdommer. Det er fortsatt mye man ikke vet om behandlingen, men den har vist positive resultater i behandling av UC. Behandlingen er relativt trygg, og det er lite forekomst av alvorlige uheldige hendelser. Få publiserte studier undersøker effekten av FMT ved SpA. Det er derfor nødvendig med mer forskning for å undersøke effekten FMT kan ha for inflammatoriske ledd- og tarmsykdommer.

7 Kilder

1. Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clin Chim Acta*. 2020;503:90-8.
2. Silbergeld EK. The Microbiome. *Toxicol Pathol*. 2017;45(1):190-4.
3. Kenna TJ, Hanson A, Costello ME, Brown MA. Functional Genomics and Its Bench-to-Bedside Translation Pertaining to the Identified Susceptibility Alleles and Loci in Ankylosing Spondylitis. *Current Rheumatology Reports*. 2016;18(10) (no pagination).
4. Kabeerdoss J, Sandhya P, Danda D. Gut inflammation and microbiome in spondyloarthritis. *Rheumatology International*. 2016;36(4):457-68.
5. Yang L, Wang L, Wang X, Xian CJ, Lu H. A Possible Role of Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12).
6. Kalinkovich A, Livshits G. A cross talk between dysbiosis and gut-associated immune system governs the development of inflammatory arthropathies. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):474-84.
7. Belvoncikova P, Maronek M, Gardlik R. Gut Dysbiosis and Fecal Microbiota Transplantation in Autoimmune Diseases. *Int*. 2022;23(18).
8. Rosenbaum JT, Asquith MJ. The Microbiome: a Revolution in Treatment for Rheumatic Diseases? *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(10):62.

9. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. 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(1):17-24.
10. Castro Rocha FA, Duarte-Monteiro AM, Henrique da Mota LM, Matias Dinelly Pinto AC, Fonseca JE. Microbes, helminths, and rheumatic diseases. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2020;34(4).
11. Selvanderan SP, Goldblatt F, Nguyen NQ, Costello SP. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection resulting in a decrease in psoriatic arthritis disease activity. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37(3):514-5.
12. Nicco C, Paule A, Konturek P, Edeas M. From Donor to Patient: Collection, Preparation and Cryopreservation of Fecal Samples for Fecal Microbiota Transplantation. *Diseases*. 2020;8(2):15.
13. Peppercorn M, Cheifetz AS. Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease: UpToDate; 2022 [updated 20.07.2022].
14. Bamias G, Pizarro TT, Cominelli F. Pathway-based approaches to the treatment of inflammatory bowel disease. *Translational Research*. 2016;167(1):104-15.
15. Nunez-Sanchez MA, Melgar S, O'Donoghue K, Martinez-Sanchez MA, Fernandez-Ruiz VE, Ferrer-Gomez M, et al. Crohn's Disease, Host-Microbiota Interactions, and Immunonutrition: Dietary Strategies Targeting Gut Microbiome as Novel Therapeutic Approaches. *Int*. 2022;23(15).
16. Peppercorn M, Kane S. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults UpToDate2023 [
17. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-55.
18. Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(2):135-9.
19. Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician*. 2013;87(10):699-705.
20. Qaiyum Z, Lim M, Inman RD. The gut-joint axis in spondyloarthritis: immunological, microbial, and clinical insights. *Seminars In Immunopathology*. 2021;43(2):173-92.
21. Stoll ML. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin Immunol*. 2015;159(2):134-42.
22. Manasson J, Scher JU. Spondyloarthritis and the microbiome: new insights from an ancient hypothesis. *Current Rheumatology Reports*. 2015;17(2):10.
23. Wang L, Wang Y, Zhang P, Song C, Pan F, Li G, et al. Gut microbiota changes in patients with spondyloarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;52:151925.
24. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
25. Diaz-Pena R, Castro-Santos P, Duran J, Santiago C, Lucia A. The Genetics of Spondyloarthritis. *Journal of Personalized Medicine*. 2020;10(4):02.
26. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis--beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(5):296-304.
27. Asquith M, Rosenbaum JT. The interaction between host genetics and the microbiome in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(4):405-12.

28. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011;60(12):1739-53.
29. Gill T, Rosenbaum JT. Putative Pathobionts in HLA-B27-Associated Spondyloarthropathy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11 (no pagination).
30. Tavasolian F, Inman RD. Gut microbiota-microRNA interactions in ankylosing spondylitis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(6):102827.
31. Inshaw JRJ, Cutler AJ, Burren OS, Stefana MI, Todd JA. Approaches and advances in the genetic causes of autoimmune disease and their implications. *Nature Immunology*. 2018;19(7):674-84.
32. Klingberg E, Magnusson MK, Strid H, Deminger A, Stahl A, Sundin J, et al. A distinct gut microbiota composition in patients with ankylosing spondylitis is associated with increased levels of fecal calprotectin. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):248.
33. Qian XB, Chen T, Xu YP, Chen L, Sun FX, Lu MP, et al. A guide to human microbiome research: study design, sample collection, and bioinformatics analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(15):1844-55.
34. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(4):319-25.
35. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology*. 2021;12(no pagination).
36. Pedersen SJ, Maksymowych WP. The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update. *Current Rheumatology Reports*. 2019;21(10):58.
37. Sarra M, Pallone F, Macdonald TT, Monteleone G. IL-23/IL-17 axis in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(10):1808-13.
38. Kikly K, Liu L, Na S, Sedgwick JD. The IL-23/Th(17) axis: therapeutic targets for autoimmune inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2006;18(6):670-5.
39. Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, Yang ZY, Wu S, Luo WW, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(1):5-14.
40. adalimumab (Humira) [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2016;Appendix 5.
41. Bennebroek Evertsz F, Nieuwkerk PT, Stokkers PC, Ponsioen CY, Bockting CL, Sanderman R, et al. The patient simple clinical colitis activity index (P-SCCAI) can detect ulcerative colitis (UC) disease activity in remission: a comparison of the P-SCCAI with clinician-based SCCAI and biological markers. *J Crohns Colitis*. 2013;7(11):890-900.
42. Carreño A, Fernández I, Badia X, Varela C, Roset M. Using HAQ-DI to estimate HUI-3 and EQ-5D utility values for patients with rheumatoid arthritis in Spain. *Value Health*. 2011;14(1):192-200.
43. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1):102-9.e6.
44. Rossen NG, Fuentes S, Van Der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JHA, Duflou A, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):110-8.
45. Costello SP, Waters O, Bryant RV, Katsikeros R, Makanyanga J, Schoeman M, et al. Short duration, low intensity, pooled fecal microbiota transplantation induces remission in patients with mild/moderately active ulcerative colitis: A randomised controlled trial. *Gastroenterology*. 2017;152(5 Supplement 1):S198-S9.

46. Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019;321(2):156-64.
47. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1218-28.
48. Crothers J, Kassam Z, Smith M, Phillips M, Vo E, Velez M, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Control Pilot Trial of Fecal Microbiota Transplantation Capsules from Rationally Selected Donors in Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2018;154(6 Supplement 1):S-1050-S-1.
49. Crothers JW, Chu ND, Nguyen LTT, Phillips M, Collins C, Fortner K, et al. Daily, oral FMT for long-term maintenance therapy in ulcerative colitis: results of a single-center, prospective, randomized pilot study. *BMC Gastroenterology*. 2021;21(1) (no pagination).
50. Mahajan R, Midha V, Mehta V, Singh A, Khattar H, Narang V, et al. Faecal microbiota transplantation for maintenance of clinical remission in patients with active ulcerative colitis: A randomised control trial. *Gut*. 2018;67(Supplement 1):A300.
51. Midha V, Singh A, Mahajan R, Mehta V, Khattar H, Narang V, et al. Maintenance with faecal microbiota transplantation enhances deep remission in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Gut*. 2018;67(Supplement 2):A74.
52. Sood A, Mahajan R, Singh A, Midha V, Mehta V, Narang V, et al. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients with Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13(10):1311-7.
53. Schierova D, Brezina J, Mrazek J, Fliiegerova KO, Kvasnova S, Bajer L, et al. Gut microbiome changes in patients with active left-sided ulcerative colitis after fecal microbiome transplantation and topical 5-aminosalicylic acid therapy. *Cells*. 2020;9(10):1-18.
54. Sokol H, Landman C, Seksik P, Berard L, Montil M, Nion-Larmurier I, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome*.8(1):12.
55. Brezina J, Bajer L, Wohl P, Duricova D, Hrabak P, Novotny A, et al. Fecal microbial transplantation versus mesalamine enema for treatment of active left-sided ulcerative colitis-results of a randomized controlled trial. *J*. 2021;10(13).
56. Fang H, Fu L, Li X, Lu C, Su Y, Xiong K, et al. Long-term efficacy and safety of monotherapy with a single fresh fecal microbiota transplant for recurrent active ulcerative colitis: a prospective randomized pilot study. *Microbial Cell Factories*. 2021;20(1) (no pagination).
57. Haifer C, Paramsothy S, Kaakoush NO, Saikal A, Ghaly S, Yang T, et al. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022;7(2):141-51.
58. Kraggsnaes MS, Kjeldsen J, Horn HC, Munk HL, Pedersen JK, Just SA, et al. Safety and efficacy of faecal microbiota transplantation for active peripheral psoriatic arthritis: an exploratory randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1158-67.
59. Skov Kraggsnaes M, Miguens Blanco J, Chekmeneva E, Salam A, Lewis MR, Kjeldsen J, et al. INCREASED INTESTINAL PERMEABILITY in PATIENTS with PSORIATIC ARTHRITIS CLASSIFIED AS TREATMENT FAILURES during the 26-WEEK FLORA TRIAL. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;Conference:European Congress of Rheumatology, EULAR 2022. Copenhagen Denmark. 81(Supplement 1) (pp 868).

60. Deleu S, Caenepeel C, Arnauts K, Castellanos JFV, Braekeleire S, Machiels K, et al. Standardized Fecal Microbiota Transplantation through Microbiome-Guided Donor Selection in Active Ulcerative Colitis Patients: a Randomized, Placebo-Controlled Intervention Study. *Gastroenterology*. 2022;162(7 Supplement):S-95-S-6.
61. Kedia S, Virmani S, Vuyyuru SK, Kumar P, Kante B, Sahu P, et al. Faecal microbiota transplantation with anti-inflammatory diet (FMT-AID) followed by anti-inflammatory diet alone is effective in inducing and maintaining remission over 1 year in mild to moderate ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2022;71(12):2401-13.
62. Shabat CS, Scaldaferri F, Zittan E, Hirsch A, Mentella MC, Musca T, et al. Use of Faecal Transplantation with a Novel Diet for Mild to Moderate Active Ulcerative Colitis: The CRAFT UC Randomised Controlled Trial. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;16(3):369-78.
63. Tkach S, Dorofeyev A, Kuzenko I, Falalyeyeva T, Tsyryuk O, Kovalchuk O, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation via colonoscopy as add-on therapy in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: A randomized clinical trial. *Frontiers in Medicine*. 2023;9 (no pagination).
64. Kaptchuk TJ. The double-blind, randomized, placebo-controlled trial: gold standard or golden calf? *J Clin Epidemiol*. 2001;54(6):541-9.
65. El Hage Chehade N, Ghoneim S, Shah S, Chahine A, Mourad FH, Francis FF, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2023;29(5):808-17.
66. Zhou S, Cui Y, Zhang Y, Zhao T, Cong J. Fecal microbiota transplantation for induction of remission in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2023;38(1) (no pagination).
67. Wang L, Wei Z, Pan F, Song C, Peng L, Yang Y, et al. Case report: Fecal microbiota transplantation in refractory ankylosing spondylitis. *Frontiers in Immunology*. 2023;14(no pagination).
68. Zeng J, Peng L, Zheng W, Huang F, Zhang N, Wu D, et al. Fecal microbiota transplantation for rheumatoid arthritis: A case report. *Clinical Case Reports*. 2021;9(2):906-9.
69. Pripp AH. Metaanalyse: publikasjonsskjevhet. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening*. 2021.