

Crohnin taudin eksklusioruokavalio (CDED) Crohnin taudin hoidossa

Syventävien opintojen opinnäyte

Laatija:
Minni Kotka

26.11.2024
Turku

Tiivistelmä

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus, joka voi vaikuttaa koko ruuansulatuskanavan alueella. Taudin ilmeneminen on lisääntymässä länsimaisen ruokavalion ja elämäntyylin maissa. Sen tarkka tautimekanismi on epäselvä. Tämänhetkisen tiedon mukaan taudin puhkeamiseen vaikuttaa sekä geneettisiä että ympäristön tekijöitä. Crohnin tautia on perinteisesti hoidettu tulehdusta hillitsevin lääkkein. Immuunivastetta moduloivilla lääkkeillä on kuitenkin välittömiä ja pitkässä käytössä ilmeneviä haittavaikutuksia. Uusimmat Crohnin taudin hoitoon käytettävät biologiset lääkkeet ovat kalliita.

Crohnin taudin ravitsemushoitoja käytetään lisääntyvästi etenkin lievää ja keskivaikeaa Crohnin tautia sairastavilla lapsipotilailla. Mikrobiomin koostumuksen on todettu vaikuttavan Crohnin taudin puhkeamiseen ja aktiivisuuteen. Ruokavalion avulla voidaan tutkitusti vaikuttaa suoliston mikrobiomiin ja siten sen läpäisevyyteen ja paikalliseen ja systemaattiseen tulehdusvasteeseen.

Eksklusiivinen enteraalinen ravinto (EEN) on kuurimainen hoito, jonka aikana rajataan perinteiset ruoka-aineet kokonaan ruokavaliosta. Energiansaanti varmistetaan ravitsemusliuoksella. EEN on todettu teholtaan yhtä hyväksi hoidoksi remission aikaansaamiseksi lapsipotilailla kuin glukokortikoidit. Sen käyttöä rajoittaa kuitenkin huono hoitomyöntyvyys ja relapsialttius hoidon loppumisen jälkeen.

Crohnin taudin eksklusioruokavalio (CDED) on uudempi ravitsemushoito, jonka tavoitteena on remission aikaansaamisen lisäksi remission ylläpito. Sen teho perustuu tulehdusta aiheuttavien ruoka-aineiden rajaamiseen ruokavaliosta ja riittävän energiensaannin varmistamiseen partiaalisen enteraalisen ravintoliuoksen (PEN) avulla.

Tämä kirjallisuuskatsaus tarkastelee Crohnin taudin eksklusioruokavalion ja partiaalisen enteraalisen ravitsemuksen käytettävyyttä ja tehoa remission saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi sekä aikuis- että lapsipotilailla, jotka sairastavat vaikeusasteeltaan lievää vaikeaa tautia.

Sekä EEN- että CDED+PEN-ruokavalioidot ovat tutkimuksissa osoittautuneet yhtä tehokkaiksi taudin aktiivisuuden hiljentämisessä lievässä ja keskivaikeassa Crohnin taudissa, kuin glukokortikoidit. Potilaiden hoitomyöntyvyys CDED+PEN-hoidolle on parempi, kuin EEN-hoidolle. Ravitsemushoitojen käyttö voi vähentää glukokortikoidien tarvetta Crohnin

tautia sairastavilla potilailla. Vaikeaa Crohnin tautia sairastavilla CEDED + PEN hoidon toteutus ja teho vaativat lisätutkimuksia.

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	Crohnin tauti	6
2.1	Epidemiologia, oireet ja luokittelu	6
2.2	Patofysiologia	7
2.3	Lääkehoito	8
3	Eksklusiivinen enteraalinen nutritio (EEN) hoitona Crohnin taudissa	10
3.1	EEN käytännössä	10
3.2	EEN-hoidon mahdollisia toimintamekanismeja	11
3.3	EEN-hoidon ongelmat	12
4	Crohnin taudin eksklusioruokavalio (CDED)	13
4.1	CDED-hoidon tieteellinen perusta	13
4.2	CDED-hoidon vaikutusmekanismeista ja käytännön toteutuksesta	15
4.3	CDED – uusimpia tuloksia	16
5	Pohdinta	18
	Lähteet	20

1 Johdanto

Crohnin tauti on inflammatorinen ruuansulatuskanavan sairaus, jonka etiologia ei ole tutkimuksista huolimatta täysin ymmärretty. Sen ilmaantuvuuteen vaikuttaa tämänhetkisen tiedon mukaan ympäristö-, immunologiset ja perinnölliset tekijät. (Szcubelek ym. 2021)

Crohnin taudin ilmaantuvuus länsimaisen ruokakulttuurin maissa on nousussa. Ruokavaliolla on todettu olevan vaikutus Crohnin taudin ilmenemiseen ja patogeneesiin vaikuttamalla suolen mikrobiomiin ja epätarkoituksenmukaiseen immuunivasteeseen. (Färkkilä 2018)

Suurin osa potilaista sairastuu 20–35 vuoden iässä, mutta sairaus voi puhjeta myös ennen 20 vuoden ikää. Crohnin tauti altistaa imeytymisen ongelmille ja vajaaravitsemukselle.

Kasvuiässä Crohnin taudin aiheuttama vajaaravitseminen johtaa vitamiini- ja hivenainepuutoksiin, kasvun hidastumiseen ja myöhästyneeseen murrosikään. (Herrador-López ym. 2020) Crohnin taudin lääkehoidolla pyritään rauhoittamaan tulehdusta suolessa. Lääkkeenä käytetään immunosuppressiivisia ja -moduloivia lääkkeitä, joilla on erilaisia haittavaikutuksia lääkkeestä, annoksesta ja lääkehoidon pituudesta riippuen.

EEN (exclusive enteral nutrition) on ruokavaliohoito, jota on käytetty etenkin lievää ja keskivaikeaa Crohnin tautia sairastavilla lapsilla remission induisoimiseksi eli tulehduksen poistamiseen. EEN-hoidossa eliminoidaan perinteiset ruoka-aineet täysin. Ravinnoksi nautitaan 6–8 viikon ajan kaikki tarvittavat ravintoaineet sisältävää ravintoliuosta. Sen teho on verrattavissa kortikosteroidihoitoon. (Herrador-López ym. 2020) Myös aikuisilla EEN on todettu tehokkaaksi hoidoksi remission induisoimiseksi. Sen käyttöä rajoittaa kuitenkin heikko hoitoon sitoutuminen. Lisäksi tulehdus palaa hoidon päätyttyä (Szcubelek ym. 2021)

CDED (Crohn's disease exclusion diet) on ruokavaliohoito, jolla tuetaan Crohnin taudissa remission saavuttamisen ohella suolen normaalia mikrobiomin koostumusta ja toimintaa sekä kohennetaan suolen permeabiliteettia. Se rajaa ruokavaliosta ulos suolen mikrobiomiin negatiivisesti vaikuttavia ruoka-aineita. CDED-hoito sallii käytettäväksi ruoka-aineita, joilla ei ole tulehduksellista vaikutusta suolen limakalvolla. Sallittujen ruoka-aineiden ohella käytetään hoidon alussa EEN-hoidossa käytettävää ravintoliuosta varmistamaan riittävä energiansaanti. (Herrador-López ym. 2020)

Katsauksen tavoitteena on arvioida CDED-hoidon tehoa ja käytettävyyttä Crohnin taudin hoidossa sekä lapsi- että aikuispotilailla.

2 Crohnin tauti

2.1 Epidemiologia, oireet ja luokittelu

Crohnin tauti on krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (IBD), joka voi vaikuttaa koko ruuansulatuskanavaan. Tautia tavataan lisääntyvästi länsimaisen elämäntyylin maissa. Ilmaantuvuusluku on eri tutkimusten mukaan 0,4-20/100 000 ja sitä esiintyy yhtä paljon miehillä ja naisilla. Tautiin sairastutaan yleensä 20-35 -vuotiaana. (Färkkilä 2018)

Tauti oireilee taudin aktiivisuuden sijainnista riippuen. Ilmeneviä oireita voivat olla esimerkiksi ripuli, veriulosteet, vatsakivut, väsymys, vajaaravitsemus, laihtuminen ja kuumeilu.

Crohnin tauti voi esiintyä jaksottaisesti koko ruuansulatuskanavan alueella. Yleisimmin muutokset ovat taudin ilmenemisvaiheessa keskittyneet distaalisen ileumin alueelle, ileumin ja paksusuolen liitosalueelle tai paksusuoleen. Sairauden ilmeneminen voi vuorotella remissio- ja relapsivaihein. Taudin aiheuttamat muutokset eivät rajoitu suolen limakalvolle, vaan voivat ulottua transmuraalisesti koko suolen seinämän läpi. Tämän takia fissuura-, fisteli- ja absessikomplikaatiot Crohnin taudissa kuuluvat usein taudinkuvaan ja useimmilla ilmentyessään johtavat leikkaushoitoon. Tyypillisesti taudin sijainti pysyy samana, mutta sen luonne voi ajan kuluessa muuttua. Suurimmalla osalla Crohnin tautia sairastavista taudinkuva on ajallisesti intermittoivasti relapsoiva, eli pahenemisvaiheita ilmenee jaksottaisesti. Tauti voi myös esiintyä ilman remissioita jatkuvasti aktiivisena tai toisaalta pitkiäkin aikoja remissiossa. (Sipponen 2018)

Crohnin taudin diagnoosi asetetaan kliinisen ja histologisen kuvan ja kuvantamisen avulla. Tyypillisesti Crohnin taudin löydöksiin liittyvät anemia, kohonnut CRP ja lasko, kohonnut ulosteen kalprotektiini ja hypoalbuminemia. Suolen tähytystutkimuksessa nähdään taudin syvyydeltään vaihtelevia segmenttaalisia haavaumia ja skip-leesioita, eli alueita, joilla on vuorotellen tulehtuneita ja terveitä suolen osia. Histologisesti voidaan nähdä transmuraalinen tulehdus, kryptien tulehduksia sekä absesseja, granuloomia, ahtaumia, fissuuroita ja skip-leesioita. (Sipponen 2018)

Crohnin tauti luokitellaan Montreal-luokituksen avulla. Montreal-luokitusta käytetään muun muassa ennustamaan taudinkulkua. Montreal-luokitus ottaa huomioon potilaan diagnoosin aikaisen iän, taudin sijainnin suolistossa ja taudin käyttäytymisen; onko tauti tulehduksellinen,

ahtaava, penetroiva ja vaikuttaako se perianaalialueella. Taudin puhkeaminen nuorella iällä, ilmeneminen perianaalisesti ja jatkuva kortisonin tarve etenkin varhaisessa taudissa usein tietää vaikeampaa taudinkulkua. Lisäksi Crohnin taudin aktiivisuutta luokitellaan aikuisilla potilailla Harvey-Bradshaw-indeksin (HBI) avulla. Se arvioi potilaan yleisvointia, vatsakipuja, ulosteiden laatua ja frekvenssiä, onko potilaalla palpoituvia resistenssejä ja esiintyykö komplikaatioita, kuten fisteleitä, fissuuroita, absesseja tai aftoja suun alueella. Taudin aktiivisuuden arviointiin on käytössä myös CDA-indeksi (Crohn's disease activity index) ja lapsilla PCDAI (Pediatric Crohn's disease activity index), joita hyödynnetään enimmäkseen tutkimuskäytössä. (Sipponen 2018)

2.2 Patofysiologia

Tämänhetkisen tiedon perusteella taudin taustalla on sekä geneettisiä että ympäristö- ja ravintotekijöiden aiheuttamia muutoksia. Taudin tarkka patofysiologia on tutkinnan alla. Crohnin taudissa suolen limakalvon immuunivaste on virheellisesti aktiivinen suolen luonnollista mikrobiomia vastaan. Immuunivasteen erittämät sytokiinit aiheuttavat jatkuvaa tulehdusta suolessa, mikä lisää suolen seinämän läpäisevyyttä, helpottaa bakteerien pääsyä suolen epiteelisoluihin ja muokkaa suolen puolustusjärjestelmän toimintaa. Tästä seurauksena on jatkuva T-lymfosyyttien krooninen aktivaatio ja erityisesti inflammatoitekijöiden IL-12, IL-23, IL-6 ja TNF-alfa erityys, jotka voimistavat edelleen suolen tulehdusta. (Färkkilä 2018) Suolen mikrobiomin koostumuksella on suuri rooli taudin synnyssä. Mikrobiomin koostumukseen vaikuttavat sekä genetiikka että ympäristötekijät. Tulehduksellisiin suolistosairauksiin sairastuneilla suolen mikrobiomin lajikanta on suppeampi, kuin terveillä. (Färkkilä 2018, Herrador-López ym. 2020)

Mikrobiomin kapea-alaisuus altistaa suolen dysbioosille, eli mikrobiomin epätasapainolle sekä patogeenien lisääntymiselle. Mikrobiomin suolen limakalvoa suojaavien bakteerien (esimerkiksi *Faecalibacterium prausnitzii*) määrän vähentyessä patogeenit pääsevät helpommin suolen limakalvon epiteelisoluihin aiheuttamaan tulehdusta suolessa. Terveen suolen mikrobiomin *F. Prausnitzii* tuottaa tulehdusta hillitsevää proteiinia. Terveessä suolessa lyhytketjuisia rasvahappoja tuottavien bakteerien määrä on suurempi, kuin Crohnin tautia sairastavan yksilön suolessa. Lyhytketjuiset rasvahapot muodostavat patogeeneilta suojaavan kerroksen suolen limakalvolle. (Färkkilä 2018)

Länsimainen ruokavalio ja länsimaiset elintavat ovat epidemiologisten tutkimusten mukaan avainasemassa altistamassa taudin puhkeamiselle. Vastasyntyneen kuuden kuukauden ajan kestävä rintaruokinta muovaa mikrobiomia suotuisasti. Antibioottien ja NSA-lääkkeiden käyttö etenkin lapsuudessa on todettu altistavan tulehduksellisten suolistosairauksien puhkeamiselle. Myös ehkäisy pillereiden käyttö ja tupakointi altistavat Crohnin taudin puhkeamiselle. Tupakointi heikentää Crohnin taudissa käytettävien lääkkeiden tehoa, leikkauksista toipumista ja lisää komplikaatioiden riskiä. Länsimainen ravinto vaikuttaa suoliston mikrobiomiin epäedullisesti. Etenkin ravinnon runsas punaisen lihan, eläinperäisen rasvan ja sokerin määrä sekä kasvien ja hedelmien puutos altistavat Crohnin taudille (James, Abreu 2017). Runsaskuituinen ruokavalio ja riittävä D-vitamiinin saanti näyttävät antavan suojaa Crohnin taudilta ja ehkäisevät relapseja. (Färkkilä 2018)

Crohnin tautia sairastavan sukulaisella on suurentunut riski sairastua. Identtisillä kaksosilla toisen sairastuttua, riski sairastumiselle on 30,3 % ja kaksimunaisilla sama riski on 3,6 %. Etenkin tietyt IL-23-sytokiinia koodaavat geenit ja niiden muutokset on yhdistetty Crohnin tautiin. Kokonaisuudessaan Crohnin tautiin yhdistettäviä geenien poikkeavuuksia on löydetty yli 100. Näistä suuri osa vaikuttaa tulehdusvasteen liialliseen aktivoitumiseen eri mekanismein. Jatkuva tulehdus altistaa liitännäissairauksien, kuten suolistosyöpien ja verenkiertosairauksien synnylle. Muita erilaisilla mekanismeilla ilmeneviä Crohnin tautiin liitettyjä sairauksia ovat nivelten tulehdukset, selkärankareuma, osteopenia ja -poroosi, ihon sairaudet, episkleriitti sekä maksan poikkeavuudet, kuten primaari sklerosoiva kolangiitti ja useimmiten reversiibeli rasvamaksa. (Färkkilä 2018)

2.3 Lääkehoito

Crohnin tautia on hoidettu perinteisesti kortikosteroideilla ja immuunivastetta moduloivilla lääkkeillä, mutta nykyään lisääntyvästi biologisilla lääkkeillä ja tarpeen mukaan komplikaatioiden yhteydessä mikrobilääkkeillä. Pahenemisvaiheita hoidetaan kortisonikuurein. Crohnin taudin hoitoon yleisimmin käytetyt glukokortikoidit ovat budesonidi, prednisoni ja prednisoloni. Operatiivista hoitoa käytetään tarvittaessa. Kirurgisella interventiolla hoidetaan taudin komplikaatioita kuten suolen ahtaumia, perforaatioita ja fisteleitä, mutta sillä ei pystytä vaikuttamaan taudinkulkuun. Parantavaa hoitoa Crohnin tautiin ei ole. Tehokkaalla lääkehoidolla pyritään saavuttamaan remissio ja

pitämään inflammaatiotilanne suolessa rauhallisena. Näin vähennetään kirurgisten interventioiden tarvetta.

Lääkkeen valintaan vaikuttaa tulehduksen sijainti ruuansulatuskanavassa, sen laajuus ja vaikeusaste. Remissio lievässä ja keskivaikeassa pyritään saavuttamaan budesonidilla. Vaikeassa taudinkuvassa ensisijainen hoito on prednisoloni. Saavutettua remissiota ylläpidetään immuunivastetta muokkaavilla tai biologisilla lääkkeillä. Suurin osa kortikosteroidihoidolla remission saavuttaneista tarvitsee remission ylläpitoon ensisijaisesti atsatiopriiniin tai muun tulehdusvastetta hillitsevän tai biologisen lääkkeen. Biologisista lääkkeistä Crohnin taudin hoitoon on ensisijaisena indisoitu TNF-alfan salpaajat adalimumabi ja infliksimabi ja toisen linjan vaihtoehtoina integriiniestäjä vedolitsumabi tai IL12/1L-23 estäjä ustekinumabi. Uusina biologisina lääkkeinä markkinoille Crohnin taudin hoitoon ovat tulleet IL-23-estäjät (esimerkiksi risankitsumabi). (Eronen 2023, Blomster 2024)

Viime vuosina taudin hoitoon ja glukokortikoidien sijasta remission indusoimiseen on hyväksytty tablettimuotoisia januskinaasiestäjiä (JAK-estäjä), esimerkiksi tofasitinibi. (Molander 2021) Useat suolen tulehdusta voimistavat sytokiinit muodostuvat JAK-STAT signalointireitin kautta. Reitin salpaus rauhoittaa tulehdusta. (Eronen 2023, Blomster 2024) Huomionarvoista on, että JAK-estäjiä ja uusia biologisia lääkkeitä ei ole vielä hyväksytty käytettäväksi lasten Crohnin taudin hoidossa, mikä hankaloittaa vaikean taudin hoitoa heillä.

Glukokortikoideilla on laaja sivuvaikutusprofiili, eivätkä ne haittojensa vuoksi sovellu pitkäaikaiseen käyttöön. Kortikosteroidien sivuvaikutusprofiili on erityisen haitallinen lapsille ja tämän vuoksi heillä usein vaikeassa Crohnin taudissa hoito aloitetaankin nykyään TNF-alfan salpaajilla, joiden teho heilläkin on osoitettu. Crohnin taudin hoitoon tarkoitettu lääkehoito altistaa infektioille ja muille haittavaikutuksille lääkeaineesta ja -valmisteesta riippuen ja sen toteuttaminen ja seuranta on työlästä. Lisäksi uudet lääkkeet ovat usein kalliita, minkä takia ne eivät sovellu käytettäväksi kaikilla potilailla (Eronen 2023, Blomster 2024). Lääkehoidon ohella potilasta kannustetaan lopettamaan tupakointi. Kivennäisaineiden, vitamiinien ja ravinnon adekvaatti saanti on varmistettava Crohnin taudissa. (Sipponen 2018)

3 Eksklusiivinen enteraalinen nutritio (EEN) hoitona Crohnin taudissa

3.1 EEN käytännössä

Crohnin taudin patogeenisissä ruokavalion laadulla on suuri merkitys. Se vaikuttaa mikrobiomin koostumukseen, suolen läpäisevyyteen ja tulehdukseen. Crohnin taudin lääkehoito kohdistuu suolen vilkastuneeseen immuunivasteeseen. Lääkehoidon lisäksi on kehitetty vaikutusmekanismiltaan muun muassa suolen tulehdusta vähentävä ravitsemushoito, joka ei kuitenkaan ole laajassa käytössä vaikean toteutettavuutensa ja huonon hoitomyöntyvyyden vuoksi. (Ashton ym. 2019)

Eksklusiivinen enteraalinen ravitsemus (Exclusive enteral nutrition, EEN) toteutetaan nauttimalla ravinnoksi 6-10 viikon ajan ainoastaan EEN-hoitoon tarkoitettua ravintoliuosta. Ravitsemuksen voi toteuttaa joko suun tai nenämahaletkun kautta. Ravintoliuoksia on käytössä useita erilaisia, eikä niiden tehoissa olla havaittu eroja. (Landorf ym. 2024) Yhteistä liuoksille on matala sokeripitoisuus, matala kokonais- ja tyydyttyneiden rasvojen pitoisuus, vähäinen kuidun määrä ja korkea proteiinipitoisuus. Eri lisäaineiden määrät ravintoliuoksessa eivät ole tutkimusten mukaan vaikuttaneet hoidon onnistumiseen. (Reznikov, Suskind 2023)

EEN-hoidolla pyritään taudin alussa tai relapsivaiheessa remissioon. EEN-hoidossa tavoitteena on minimoida Crohnin taudin kannalta haitallisten ja inflammaatiota aiheuttavien ruoka-aineiden saanti. Lapsilla oikein toteutettuna EEN-hoidon on todettu johtavan remissioon jopa 80 %:ssa tapauksista. Aikuisilla hoidon tehosta on vähemmän todisteita heikon hoitomyöntyvyyden vuoksi. Joidenkin tutkimusten mukaan EEN aiheuttaa remission tehokkaasti myös rajatulla aikuispotilasväestöllä. (Ashton ym. 2019) Komplisoituneen Crohnin taudin hoidossa aikuispotilailla EEN-hoito yhdistettynä abskessin vuoksi annettuun antibioottihoitoon johti remissioon 12 viikossa 80 % potilaista. (Herrador-López ym. 2020)

EEN-hoito tukee Crohnin tautia sairastavilla lapsilla painon kehitystä ja asianmukaista ravitsemustilaa kortikosteroidihoidossa oleviin lapsiin verrattuna. (Ashton ym. 2019)

18 tutkimusta kattaneessa meta-analyysissä todettiin lapsilla eksklusiivisen enteraalisen ravintoliuoshoidon olevan yhtä tehokas luminaalisen Crohnin taudissa remission saavuttamisessa kuin kortikosteroidit. EEN-hoito todettiin tehokkaammaksi hoidoksi suolen limakalvon paranemisen kannalta kuin kortikosteroidihoito. Limakalvon paraneminen

todettiin tutkimuksissa endoskooppisesti ja histologisesti. (Yu ym. 2019) Cochrane-katsauksessa todettiin kuitenkin EEN-hoitoon sitoutuminen lapsilla huonommaksi kuin kortikosteroidihoitoon sitoutuminen. (Narula ym. 2018)

3.2 EEN-hoidon mahdollisia toimintamekanismeja

Eksklusiivinen enteraalinen nutritio voi saada aikaan remission ainakin lievässä ja keskivaikeassa Crohnin taudissa. (MacLellan ym. 2017, Yu ym. 2019, Kerbiriou ym. 2024) Hoidon vaikutusmekanismi ei ole tämänhetkisen tiedon valossa yksiselitteinen.

EEN-hoidon aikana Crohnin tautia sairastavien lasten ulosteen kalprotektiinipitoisuus väheni osoituksena suolitulehduksen rauhoittumisesta. Näillä potilailla myös perifeerisen veren mononukleaarisolusta mitattava TNF-alfa:n tuotanto oli madaltunut terveen verrokkiryhmän tasolle osoituksena myös systeemisen tulehduksen vähenemisestä. Samassa tutkimuksessa todettiin, että EEN-hoito vaikutti positiivisesti mikrobiomin koostumukseen. (Kerbiriou ym. 2024)

EEN-hoidolla remissioon päässeillä lapsilla on todettu olevan matalampi ulosteen kynureniinimetaboliittien pitoisuus kuin hoitamattomilla potilailla. (Mohammed ym. 2023) Aminohappo tryptofaanin metaboliareittien oikeanlainen jakautuminen serotoniini- ja kynureniinireitteihin on oleellista suolen homeostaasin säilymisen kannalta. Serotoniinireitin aineenvaihduntatuotteiden vähentynyt määrä ja kynureniinireitin metaboliittien lisääntynyt määrä altistaa suolen inflammaatiolle. EEN-hoidon aikana Crohnin tautia sairastavilla potilailla on todettu olevan alhaisempi ulosteen kynureniinipitoisuus. Tämä viittaa eksklusiivisen enteraalisen nutrition positiivisen vaikutuksen suolen tulehdukseen ilmenevän muun muassa muuntuneen tryptofaanin aineenvaihdunnan kautta lisäksi serotoniinireitin metaboliitteja. Ulosteen kynureniinireitin metaboliitit olivat madaltuneet remission saavuttaneilla potilailla, kun taas serotoniinireitin metaboliitit kuten melatoniini, n-asettyliserotoniini ja 5-oh-tryptofaani olivat näillä potilailla korkeampia. (Wall ym. 2013)

EEN-hoidon on siis todettu vaikuttavan suotuisasti muun muassa mikrobiomin koostumukseen, limakalvon permeabiliteettiin ja tiettyjen sytokiinisigntaalintireittien hiljenemiseen suolessa ja systeemisesti. (Ashton ym. 2019, Day, Lopez 2015) Toisaalta EEN-hoidon tehokkuus voi johtua myös perusruoka-aineiden välttämistä ja täten samalla

mahdollisten haitallisten ruoka-aineiden rajaamisesta pois ruokavaliosta. (Levine, Wine 2013) EEN-hoidon eri mekanismien tärkeys ja vaikuttavuus ovatkin edelleen tutkinnan alla.

EEN-hoidon lopettamisen jälkeen potilas palaa tavanomaiseen ruokavalioonsa. Hoitojakson loputtua tulehdus palaa 60-70 %:lla potilaista. (MacLellan ym. 2017) Taudin suurta relapsialttiutta ennustaa etenkin ennen EEN-hoitoa todettu suolen mikrobiomin korkea proteobakteeripitoisuus. (Herrador-López ym. 2020) Terveillä ihmisillä on todettu ruokavaliointervention muokkaavaan suolen mikrobiomia. (MacLellan ym. 2017) Crohnin tautia sairastavilla potilailla 8 viikon EEN-hoidon jälkeen mikrobiomin koostumus muistutti kunkin potilaan hoitoa edeltävää mikrobiomia 15-38 %. Neljän kuukauden kuluttua mikrobiomin profiili vastasi lisääntyvästi hoitoa edeltävää mikrobiomia, ollen 31-41 % samanlainen, kuin ennen hoitoa. Kun yksilö palaa normaaliin ruokavalioonsa, suoliston bakteeriston koostumus pyrkii siis palaamaan ennalleen. (MacLellan ym. 2017)

3.3 EEN-hoidon ongelmat

Eksklusiivinen enteraalinen nutritio hoitomuotona on tutkimuksissa tehokkaaksi osoittautunut ja sen avulla voidaan taudin ensivaiheessa ja relapseissa saavuttaa remissio sekä sen on todettu korjaavaan suolen seinämän limakalvoa, mikrobiomin koostumusta ja parantavan ravitsemustilaa ilman ruokavaliioon liitettyä läikehoitoa. EEN-hoitomuodon toteuttaminen on kuitenkin työlästä ja rajoittavaa sekä potilaalle että potilaan omaisille, ja siksi hoitokomplianssi lasten lisäksi myös aikuisilla on usein heikko. (MacLellan ym. 2017)

Vaikka EEN tehokkaasti indusoi remission oikein toteutettuna, sen tehoa heikentää hoitoon huono sitoutuminen. EEN-hoidon tehoa selvittävästä tutkimuksesta vetäytyi jopa 41 % potilaista ravintoliuksen epämiellyttävän maun ja hoidon vaikean toteutettavuuden vuoksi. (Wall ym. 2013) EEN-hoidon aikana on oleellista, että ruokavalioksi nautitaan usean viikon ajan vain ravintoliuosta, ja muut ravintoaineet rajataan täysin pois. EEN-hoitoa käyttävät potilaat ovat raportoineet hoidon haasteiksi ravintoliuksen huonon maun, hoidon aiheuttaman sosiaalisen eristäytyneisyyden, yksitoikkoisuuden ja hoidon pitkän keston. EEN on tehokas hoitomuoto ja sen on todettu korjaavan suolen limakalvoa ja läpäisevyyttä ja parantavan potilaiden ravitsemustasoa tukien asianmukaista painonkehitystä ja luuterveyttä. (Kaakoush ym. 2014) EEN-ravitsemushoidolla saavutetut edut useimmiten menetetään hiljalleen hoitojakson loputtua. (Herrador-López ym. 2020)

4 Crohnin taudin eksklusioruokavalio (CDED)

4.1 CDED-hoidon tieteellinen perusta

Edellä kuvattujen rajoitteiden vuoksi EEN-hoidon rinnalle onkin kehitetty pelkän ravitsemusliuoksen lisäksi myös muuta ruokavaliota salliva hoitomuoto, jota käytetään yhdessä osittaisen enteraalinutritiön kanssa: CDED + PEN (Crohn's Disease Exclusion Diet + Partial Enteral Nutrition).

Yksilön ruokavalion ja sen sisältämien tiettyjen ravintoaineiden merkitys suoliston mikrobiomiin ja sitä kautta immuunivasteeseen on avainasemassa Crohnin taudin patogeneesissä. Tulehdusta aiheuttavien ruoka-aineiden rajaaminen ruokavaliosta, samalla sallien tulehdusta aiheuttamattomien ravinnon komponenttien syöminen, muokkaa mikrobiomin koostumusta ja tulehdusvastetta suolessa. Tietyissä kokeellisissa hiiri- ja ihmismalleissa on todettu muun muassa gluteenin, alkoholin, ruokasuolan, maissiöljyn, glukoosin ja fruktoosin heikentävän suolen mikrobikerroksen koherenssia ja limakalvoa ja lisäävän inflammaatiota. Korkean rasva- ja sokeripitoisuuden sisältävä ruokavalio vaikuttaa negatiivisesti mikrobiomin monimuotoisuuteen ja suolen läpäisevyyteen. (Herrador-López ym. 2020). A- ja D-vitamiineilla, sinkillä, flavonoideilla, aryylihiilivetyreseptorin ligandeja sisältävillä kasviksilla (Marafini ym. 2024) ja kokonaisuudessaan runsaskuituisella ruokavaliolla on suotuisa vaikutus suolen limakalvoon (Herrador-López ym. 2020). Kasvis- ja hedelmäpitoisen, kalaruokia, oliiviöljyä, viljoja ja pähkinöitä sisältävän ruokavalion on todettu vähentävän Crohnin taudin ilmaantuvuutta. (Levine ym. 2018)

Osittaista enteraalista nutritiota (PEN), eli ravintoliuoksen nauttimista muun ruokavalion ohella, on aiemmin käytetty remission ylläpitämiseen. Wilschanski ja muut vertailivat takautuvassa tutkimuksessa remission jatkuvuutta lapsilla EEN-hoidon jälkeen. EEN-hoidon aikana remission saavutti 72 % ja näistä lapsista 43 %:lla tauti aktivoitui kuuden kuukauden kuluessa. Vuoden seurannassa 60 %:lla lapsista tauti oli relapsoinut. Vertailuryhmä, joka jatkoi EEN-hoidon jälkeen PEN-hoidolla vapaan ruokavalion ohella, pysyi remissiossa pidempään. Ruokavalion täydentäminen ravintoliuoksella tuki myös lapsilla kasvua ja painon kehitystä. (Wilschanski ym. 1996)

Partiaalisen enteraalisen ruokavalioidon yhdistämistä Crohnin taudin eksklusiiviseen ruokavaliioon tulehduksen sammuttamiseksi tutkittiin 47 CD-potilaalla. Potilaista 34 oli lapsia ja loput nuoria aikuisia. Tutkimuksessa potilaiden taudin aktiivisuus Harvey-Bradshaw -

indeksillä mitattuna oli vähintään 4. Strukturoidulla kuuden viikon PEN- ja CDED-hoidolla saavutettiin vaste 78 %:lla ja remissio 70 %:lla potilaista. (Sigall-Boneh ym. 2014)

Vuonna 2019 kahdentoista viikon satunnaistetussa vertailussa todettiin CDED + PEN-hoito remission indusoimiseksi vähintään yhtä tehokkaaksi, kuin EEN-hoito yksinään.

Vertailuryhmät koostuivat 74:stä lievää tai keskivaikeaa Crohnin tautia sairastavasta lapsesta. Vertailuryhmä 1 sai kuuden viikon ajan puolet energiantarpeestaan ravintoliuoksesta ja puolet CDED-ruokavaliosta. Seuraavan kuuden viikon ajan ryhmän 1 ruokavalio koostui 75 % CDED-ruuista ja 25 % ravintoliuoksesta. Vertailuryhmän 2 ruokavalio koostui ensimmäiset kuusi viikkoa täysin ekslusiivisesta enteraalisesta ravintoliuoksesta ja seuraavan kuuden viikon ajan 25 % ravintoliuoksesta ja loput vapaasta ruokavaliosta. CDED- ja PEN-ryhmästä (ryhmä 1) 98 % sieti hoitoa, kun taas EEN-ryhmästä (ryhmä 2) hoitoa sieti 74 %. Puolessa välissä jaksoa CDED- ja PEN-ryhmästä 75 % oli remissiossa ilman kortikosteroidien käyttöä. Ryhmästä 2 kuuden viikon kohdalla 59 % oli remissiossa. Tutkimusjakson lopussa viikolla 12 CDED- ja PEN-hoitoa saaneesta ryhmästä 75 % oli remissiossa ilman kortikosteroidien käyttöä, kun PEN-hoitoa saaneesta ryhmästä remissiossa oli 45 %. CDED- ja PEN-ryhmällä tutkimusjakson loputtua seerumin CRP- ja ulosteen kalprotektiinitasot sekä ulosteen proteobakteeripitoisuus olivat madaltuneet lähtötasoon nähden. Sekä EEN että CDED+PEN todettiin tehokkaiksi remission indusoimisessa, mutta vapaa ruokavalio osittaisen enteraalisen ravintoliuoksen ohella viikosta 6 alkaen vähensi siis remissiossa olevien määrää. CDED ja PEN oli myös paremmin siedetty hoitomuoto tutkittavien keskuudessa. (Levine ym. 2019)

Sigall Boneh ym. toteuttamassa tutkimuksessa 2017 kohderyhmänä olivat Crohnin tautia sairastavat aikuiset ja lapset, joilla hoitovaste todettiin riittämättömäksi biologisilla lääkkeillä annoksen nostosta tai kombinaatiohoidosta huolimatta. Osittaisella enteraalisella nutritiolla ja CDED-hoidolla 12-14 viikon aikana 13/21 (61 %) vaikeahoitoisesta CD-potilaasta saavutti remission ja yhteensä yhdeksäntoista (90 %) potilasta merkittävän vasteen, jota arvioitiin HB-indeksillä ja seerumin CRP-pitoisuudella. (Sigall Boneh ym. 2017)

Niseteo ym. toteuttamassa takautuvassa analyysissä pediatriisilla potilailla CDED + PEN-hoidon tai EEN-hoidon teholla ei havaittu eroa remission indusoimisen tehossa. Kuitenkin, CDED+PEN tuki painon nousua ja ravitsemustasoa paremmin, kuin ravintoliuoshoido yksinään. (Niseteo ym. 2022)

4.2 CDED-hoidon vaikutusmekanismeista ja käytännön toteutuksesta

CDED ruokavaliohoidossa vältetään suolen limakalvolla tulehdusta aiheuttavia ja mikrobiomiin haitallisesti vaikuttavia ruoka-aineita. Kuten edellä on jo mainittu, CDED-hoito yhdistetään usein asteittain suhteelliselta energiamäärältään laskevaan EEN-ruokavaliohoidossa käytettyyn enteraaliseen ravintoliuokseen. Partiaalinen enteraalinen ravintoliuos yhdistettynä muuten vapaaseen ruokavalioon ei ole tehokas indusoimaan remissiota limakalvon muuntuneen mikrobiomin edelleen kohdatessa haitallisia ravintoaineita. Crohnin taudissa suoliston mikrobiomissa Proteobacteria-suvun bakteerien määrä on kasvanut ja firmikuuttien määrä on vähentynyt. CDED-ruokavalioon kuuluu päivittäin ruokia, jotka lisäävät firmikuuttien määrää ja vähentävät proteobakteerien määrää suolistossa ja korjaavat täten dysbioosia. Koostumukseltaan oikeanlainen mikrobiomi lisää suolessa lyhytketjuisten rasvahappojen määrää ja korjaa lisääntyntä suolen läpäisevyyttä. (Levine ym. 2019)

CDED-ruokavalio minimoi eläinperäisen rasvan määrän. Se ei salli vehnää tai maitotuotteita, emulgointiaineita, maltodekstriiniä, sulfiitteja tai karrageeneja. Ruokavalio koostetaan komplekseista pitkäketjuisista hiilihydraateista, liukoisesta kuidusta ja laadukkaasta proteiinista. (Levine ym. 2018)

Aktiivisessa taudinkuvassa remission indusoimiseksi CDED-ruokavaliohoito on monivaiheinen. Yksi vaihe koostuu kuudesta viikosta. Kuuden viikon välein ruoka-aineiden määrät ja sallitut ruuat hiljalleen laajenevat ja ravintoliuoksen suhteellinen määrä vähenee. Sallittuihin ruoka-aineisiin kuuluvat muun muassa kananmunat, kana, peruna, riisi, hedelmät ja kasvikset. Samanaikaisella enteraalisen ravintoliuoksen antamisella varmistetaan riittävä energian, proteiinin, kalsiumin ja d-vitamiinin määrä. (Levine ym. 2019)

Ensimmäisen kuuden viikon ajan 50 % ravinnon energiamäärästä saadaan enteraalisesta ravintoliuoksesta ja 50 % tarkasti rajatuista ruoka-aineista. Ensimmäisen vaiheen aikana kasvisten ja hedelmien määrää vähennetään estäen kuidun liiallista saantia. Seuraavat kuusi viikkoa ravintoliuoksesta saatava energiamäärä on 25 % ja sallituista ruoka-aineista koostetaan energiansaannista 75 %. (Wall ym. 2024)

Ruokavaliohoidon toisessa vaiheessa sallittujen ruokien määrä on laajempi, kuin ensimmäisessä vaiheessa. Esimerkiksi rasvaista kalaa, palkokasveja ja gluteenia tuodaan pieniä määriä takaisin ruokavalioon. Kahdentoista viikon jälkeen eli hoidon kolmannessa

vaiheessa pyritään remission ylläpitoon. Tällöin sallitaan ajoittain vapaastikin koostettuja aterioita. Ravintoliuosta suositellaan edelleen tässä remission ylläpitovaiheessa kattamaan 25 % potilaan energiansaannista. Tavoitteena kolmannessa vaiheessa on muodostaa pysyvä ja kestävästi ylläpidettävä elämäntapa potilaalle. Mikäli remissiovaiheessa ilmenee relapsin merkkejä, rajataan inflammaatiota aiheuttavia ruoka-aineita uudelleen ruokavaliosta ja lisätään ravintoliuoksen määrää seuraten taudin vastetta. (Herrador-López ym. 2020)

4.3 CDED – uusimpia tuloksia

CD-potilaat, jotka herkästi reagoivat ruoka-aineille, hyötyvät eliminaatiodieetistä diagnostisesti ja hoidollisesti. Nopea vaste eliminaatoruokavaliolle tukee ruokavalioidon käyttöä jatkossakin ja vähentää kortikosteroidihoidon tarvetta. (Sigall Boneh ym. 2021)

Sigall Boneh ja kumppaneiden toteuttamassa tutkimuksessa Crohnin tautia sairastavista lapsista 82 % oli kolmen viikon kohdalla CDED+PEN hoidossa saanut kliinisen vasteen. Vasteen saaneista potilaista kolmen viikon kohdalla 61 % oli remissiossa ja CRP oli normalisoitunut 43 %:lla potilaista. Taudin aktiivisuutta mitattiin PCDA-indeksillä (Pediatric Crohn's Disease Activity Index). PCDAI:n pieneneminen 12.5 yksikköä merkitsi tutkimuksessa vasteen saamista ja remission määritelmänä oli PCDAI <10. Tutkimuksen kuudennella viikolla suurin osa vasteen saaneista ja remission saavuttaneista oli hyötynyt ruokavalioidosta jo viikolla kolme, joskin pieni osa dieettiä noudattaneista oli saavuttanut remission vasta viikon kuusi kontrollissa. Remissio viikolla kolme ennusti remissiota myös viikolla 12. Yhdistelmähoitona partiaalinen enteraalinen ravintoliuos eliminaatiodieetin kanssa oli hyvin toteutettavissa ja siedetty hoito. (Sigall Boneh ym. 2021)

Scarallo ja kumppanit takautuvasti arvioivat tuoreeltaan Crohnin taudin diagnoosin saaneiden lasten ja immunomodulaattoreille vasteen menettäneiden Crohnin tautia sairastavien lasten saamaa hyötyä ruokavalioidosta. Hoidon ensimmäinen vaihe kesti kyseisessä tutkimuksessa 8 viikkoa, jolloin potilaat saivat 50 % ravinnostaan ravintoliuksesta ja loput energiatarpeestaan CDED-ruokavaliosta. Myös kokeen toisen vaiheen kesto oli 8 viikkoa, jonka aikana ravintoliuoksen osuus ravinnosta oli pienempi. Ensimmäisen vaiheen lopussa 69 % potilaista oli saavuttanut remission CDED+PEN hoidolla ja 2/3:lla CRP oli normalisoitunut sekä 27 %:lla ulosteen kalprotektiinitaso oli normalisoitunut. Tutkimuksessa oli mukana 19

vaikkea Crohnin tautia sairastavaa potilasta, joista 9 (47%) saavutti remission ruokavalioidolla. (Scarallo ym. 2024)

Szczubelek ja muut seurasivat 32 aktiivista Crohnin tautia sairastavaa aikuista potilasta, jotka olivat menettäneet vasteen immunosuppressanteille ja biologisille lääkkeille. Taudin vaikeusaste vaihteli lievästä vaikeaan. Lääkehoidon kestoksi relapsia edeltävästi edellytettiin vähintään kahdeksan kuukautta vakioannoksella sekoittavien tekijöiden vähentämiseksi. Potilaita tavattiin CDED+PEN-hoidon alussa, kuuden viikon kohdalla ja kahdentoista viikon kohdalla. Ravitsemushoito toteutettiin CDED-hoidon edellä mainittujen standardien mukaan. Tutkimuksessa remission määritelmänä oli CDAI (Crohn's Disease Activity Index) <150 pistettä. CDAI perinteisesti ottaa huomioon ulostamisfrekvenssin, ripulilääkkeiden käytön, vatsan seudun kivut, elämänlaadun, liitännäissairaudet, abdominaaliset massat, hematokriitin ja painon laskun. Yleisesti käytetyn määritelmän mukaan vaikeassa taudissa CDAI on yli 450. (Laass ym. 2014) Kliinistä vastetta mitattiin CDAI:n avulla ja merkittävänä vasteena pidettiin yli 100 pisteen alenemista. Muita arvioitavia suureita seurannassa olivat ulosteen kalprotektiinipitoisuus, CRP, leukosytoosi, elämälaatuksely, plasman albumiini, vitamiinipitoisuudet, hivenaineet, ferritiini ja BMI:n kehitys. Neljä potilasta jättäytyi tutkimuksesta ennen sen päättymistä. Kuuden viikon kohdalla remission oli saavuttanut 76 % ja merkittävän vasteen oli saanut 83 %. Kahdentoista viikon kohdalla remissioon oli päässyt 82 % potilaista ja merkittävän vasteen oli saanut 85 %. (Szcubelek ym. 2021)

5 Pohdinta

Crohnin taudin hoidon tavoitteena on taudin remissioon saattaminen ja remission ylläpito, mikä parantaa ravinnon imeytymistä, ravitsemustasoa, edistää optimaalista kasvua ja parantaa elämänlaatua sekä vähentää liitännäissairauksien kehittymisen riskiä.

Sekä EEN-hoito että CDED yhdistettynä ravintoliuokseen (PEN) on todettu yhtä tehokkaaksi remission indusoimisessa taudin ilmenemisen yhteydessä lapsi- ja aikuispotilailla, kuin glukokortikoidihoito. CDED+PEN-hoidolla saavutetut tulokset eivät eronneet tutkimuksissa EEN-hoidon tehosta remission indusoimisessa. (Correia ym. 2017) Potilaiden komplianssi CDED-hoitoon on parempi kuin EEN-hoitoon. (Zhang ym. 2024) CDED:n ja partiaalisen ravintoliuoksen yhdistelmä ylläpitää saavutettua remissiota tehokkaammin, kuin EEN-hoito yksinään. Remission jatkuvuuden taustalla on ylläpitovaiheessa suolen mikrobiomille haitallisten ruoka-aineiden rajaaminen ruokavaliosta. (Levine ym. 2019, Szczubek ym. 2021) CDED-hoidon on todettu laskevan ulosteen kalprotektiinia, CRP:tä ja parantavan potilaiden elämänlaatua. (Sabino ym. 2019)

Crohnin taudin lääkehoidossa käytetyillä glukokortikoideilla ja immunologisilla sekä biologisilla lääkkeillä on haittavaikutuksia, tai hoito voi jäädä vasteeltaan riittämättömäksi. Immunomoduloivien ja biologisten lääkkeiden käyttöön liittyy suurentunut infektioriski. Lisäksi tällaiset uudet lääkkeet ovat usein kalliita. (Blomster 2024) Glukokortikoidien käyttöön liittyy runsaasti metabolisia, endokriinisia, neuropsykiatrisia, ruuansulatuskanavaan, tuki- ja liikuntaelimiin, ihoon ja silmiin liittyviä sivuvaikutuksia etenkin pitkäaikaisessa käytössä (Sipponen 2018). Lääkehoitojen haittoja voidaan vähentää hoitamalla jatkossa Crohnin tautia lisääntyvästi ruokavalioidolla. CDED partiaalisen enteraalisen ravintoliuoksen kanssa hoitona voi vähentää glukokortikoidilääkityksen tarvetta taudin relapsien yhteydessä ja myös niiden pitkäaikaista käyttöä. (Levine ym. 2019)

CDED partiaaliseen enteraaliseen nutritioon yhdistettynä on lupaava hoitovaihtoehto etenkin lievää ja keskivaikeaa Crohnin tautia sairastavilla lapsilla ja aikuisilla. Lisäksi sen on todettu tehostavan hoitoa myös biologista lääkehoitoa saavilla potilailla, joilla taudinkuva on vaikea. (Szczubek ym. 2021, Sigall Boneh ym. 2017)

CDED+PEN-hoito tulisi harkittavaksi ennen kaikkea potilaille, joilla motivaatio tällaiseen ravitsemushoitoon on hyvä ja jos lääkkeillä ei ole saavutettu toivottua vastetta, niiden

käyttöön on liittynyt haittavaikutuksia tai jos potilas on lääkehoitoa vastaan. Vaikeaa Crohnin tautia sairastavilla CDED + PEN hoidon toteutus ja teho vaativat lisätutkimuksia.

Kiinnostus Crohnin taudin hoitoon rajatulla ruokavaliolla kasvaa. Lisääntyvä näyttö ruokavaliohoidon tehosta tukee ammattilaisten mahdollisuuksia pyrkiä hoitamaan Crohnin tautiin sairastuneita potilaita pienemmillä kortikosteroidiannoksilla ja harvemmillä kortikosteroidikuureilla. Yksinomaista enteraalista ravintoliuosta voidaan lapsilla käyttää ensilinjan hoitona, mutta CDED-hoito enteraalisen ravintoliuoksen kanssa remission indusoimiseksi vaatii edelleen lisätutkimuksia sekä lapsilla että aikuisilla.

Lähteet

- Ashton JJ, Gavin J, Beattie RM. Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities. *Clin Nutr.* 2019 Feb;38(1):80-89. doi: 10.1016/j.clnu.2018.01.020. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29398336.
- Blomster T. Kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien hoito aikuisilla Erikoislääkäri 2/2024 vuosikerta 34 s. 71,72.
- Correia I, Oliveira PA, Antunes ML, Raimundo MdG, Moreira AC. Is There Evidence of Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) in Remission of Active Disease in Children and Adults? A Systematic Review. *Nutrients.* 2024; 16(7):987.
<https://doi.org/10.3390/nu16070987>
- Day AS, Lopez RN. Exclusive enteral nutrition in children with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(22):6809-6816. doi:10.3748/wjg.v21.i22.6809
- Eronen H, Molander P, Biologisten lääkkeiden yhdistelmähoito tulehduksellisissa suolistosairauksissa Aikakauskirja Duodecim 2023;139(13):1076-84
- Färkkilä M. Tulehduksellisten suolistosairauksen epidemiologia, Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen M, Puolakkainen P (toim.) Gastroenterologia ja hepatologia, Kustannus Oy Duodecim 2018, s. 504. Artikkelin tunnus: gjh06001 (059.002)
- Färkkilä M. Tulehduksellisten suolistosairauksien etiologia ja patogeneesi. Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen M, Puolakkainen P (toim.) Gastroenterologia ja hepatologia, Kustannus Oy Duodecim 2018, s. 504-508. Artikkelin tunnus: gjh06002 (059.003)
- Färkkilä M. Tulehduksellisten suolistosairauksien liitännäissairaudet. Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen M, Puolakkainen P (toim.) Gastroenterologia ja hepatologia, Kustannus Oy Duodecim 2018, s. 543-546. Artikkelin tunnus: gjh06013 (059.013)
- Herrador-López M, Martín-Masot R, Navas-López VM. EEN Yesterday and Today ... CDED Today and Tomorrow. *Nutrients.* 2020;12(12):3793. Published 2020 Dec 10. doi:10.3390/nu12123793
- James D. Lewis, Maria T. Abreu, Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases, *Gastroenterology*, Volume 152, Issue 2, 2017, Pages 398-414.e6, ISSN 0016-5085, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.019>.
- Kaakoush NO, Day AS, Leach ST, Lemberg DA, Nielsen S, Mitchell HM. Effect of exclusive enteral nutrition on the microbiota of children with newly diagnosed Crohn's disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015 Jan 15;6(1):e71. doi: 10.1038/ctg.2014.21. PMID: 25588524; PMCID: PMC4418409.

- Kerbiriou C, Dickson C, Nichols B, et al. Treatment of Active Crohn's Disease With Exclusive Enteral Nutrition Diminishes the Immunostimulatory Potential of Fecal Microbial Products. *Inflamm Bowel Dis*. Published online July 9, 2024. doi:10.1093/ibd/izae124
- Laass, Dirk Roggenbuck, Karsten Conrad, Diagnosis and classification of Crohn's disease, *Autoimmunity Reviews*, Volume 13, Issues 4–5, 2014, Pages 467-471, ISSN 1568-9972, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.029>
- Landorf E, Hammond P, Abu-Assi R, Ellison S, Boyle T, Comerford A, Couper R. Formula modifications to the Crohn's disease exclusion diet do not impact therapy success in paediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Jun;78(6):1279-1286. doi: 10.1002/jpn3.12215. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38623960.
- Levine A, Sigall Boneh R, Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2018;67(9):1726-1738. doi:10.1136/gutjnl-2017-315866
- Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, Cohen S, Peleg S, Shamaly H, On A, Millman P, Abramas L, Ziv-Baran T, Grant S, Abitbol G, Dunn KA, Bielawski JP, Van Limbergen J. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):440-450.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.021. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31170412.
- Levine A, Wine E. Effects of enteral nutrition on Crohn's disease: clues to the impact of diet on disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(6):1322-1329. doi:10.1097/MIB.0b013e3182802acc
- MacLellan A, Moore-Connors J, Grant S, Cahill L, Langille MGI, Van Limbergen J. The Impact of Exclusive Enteral Nutrition (EEN) on the Gut Microbiome in Crohn's Disease: A Review. *Nutrients*. 2017 May 1;9(5):447. doi: 10.3390/nu9050447. PMID: 28468301; PMCID: PMC5452177.
- Marafini I, Monteleone I, Laudisi F, Monteleone G. Aryl Hydrocarbon Receptor Signalling in the Control of Gut Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4527. Published 2024 Apr 20. doi:10.3390/ijms25084527
- Mohammed Ghiboub, Rotem Sigall Boneh, Bruno Sovran, Eytan Wine, Antoine Lefèvre, Patrick Emond, Charlotte M Verburgt, Marc A Benninga, Wouter J de Jonge, Johan E Van Limbergen, Sustained Diet-Induced Remission in Pediatric Crohn's Disease Is

- Associated With Kynurenine and Serotonin Pathways, *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 29, Issue 5, May 2023, Pages 684–694
- Molander P, Kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien lääkehoito, Suomen lääkärilehti, Vuosikerta 76, Nro 34, Sivut 1721-1726 2021
<https://www.laakarilehti.fi/pdf/2021/SLL342021-1721.pdf>
- Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 1;4(4):CD000542. doi: 10.1002/14651858.CD000542.pub3. PMID: 29607496; PMCID: PMC6494406.
- Niseteo T, Sila S, Trivić I, Mišak Z, Kolaček S, Hojsak I. Modified Crohn's disease exclusion diet is equally effective as exclusive enteral nutrition: Real-world data. *Nutr Clin Pract*. 2022 Apr;37(2):435-441. doi: 10.1002/ncp.10752. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34339527.
- Reznikov EA, Suskind DL. Current Nutritional Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Improving Clinical Remission Rates and Sustainability of Long-Term Dietary Therapies. *Nutrients*. 2023; 15(3):668. <https://doi.org/10.3390/nu15030668>
- Sabino J, Lewis JD, Colombel JF. Treating Inflammatory Bowel Disease With Diet: A Taste Test. *Gastroenterology*. 2019;157(2):295-297. doi:10.1053/j.gastro.2019.06.027
- Scarallo L, Banci E, De Blasi A, Paci M, Renzo S, Naldini S, Barp J, Pochesci S, Fioretti L, Pasquini B, Cavalieri D, Lionetti P. A real-life pediatric experience of Crohn's disease exclusion diet at disease onset and in refractory patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Jul 4. doi: 10.1002/jpn3.12283. Epub ahead of print. PMID: 38962891.
- Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Aug;20(8):1353-60. doi: 10.1097/MIB.000000000000110. PMID: 24983973.
- Sigall Boneh R, Sarbagili Shabat C, Yanai H, et al. Dietary Therapy With the Crohn's Disease Exclusion Diet is a Successful Strategy for Induction of Remission in Children and Adults Failing Biological Therapy. *J Crohns Colitis*. 2017;11(10):1205-1212. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx071
- Sigall Boneh R, Van Limbergen J, Wine E, Assa A, Shaoul R, Milman P, Cohen S, Kori M, Peleg S, On A, Shamaly H, Abrams L, Levine A. Dietary Therapies Induce Rapid Response and Remission in Pediatric Patients With Active Crohn's Disease. *Clin*

- Gastroenterol Hepatol. 2021 Apr;19(4):752-759. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.006.
Epub 2020 Apr 14. PMID: 32302709.
- Sipponen T, Tulehduksellisten suolistosairauksien diagnostiikka. Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen M, Puolakkainen P (toim.) Gastroenterologia ja hepatologia, Kustannus Oy Duodecim 2018, s. 512-519. Artikkelin tunnus: gjh06004 (059.005)
- Sipponen T, Tulehduksellisten suolistosairauksien kliininen kuva ja taudinkulku. Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen M, Puolakkainen P (toim.) Gastroenterologia ja hepatologia, Kustannus Oy Duodecim 2018, s.509-512. Artikkelin tunnus: gjh06003 (059.004)
- Sipponen T, Tulehduksellisten suolistosairauksien lääkehoito. Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen M, Puolakkainen P (toim.) Gastroenterologia ja hepatologia, Kustannus Oy Duodecim 2018, s. 520-529. Artikkelin tunnus: gjh06005 (059.006)
- Szczubelek M, Pomorska K, Korólczyk-Kowalczyk M, Lewandowski K, Kaniewska M, Rydzewska G. Effectiveness of Crohn's Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn's Disease Adult Patients. *Nutrients*. 2021; 13(11):4112.
<https://doi.org/10.3390/nu13114112>
- Wall CL, Bensley R, Glyn T, et al. Preoperative Crohn's Disease Exclusion Diet and Exclusive Enteral Nutrition in Adults with Crohn's Disease: A Feasibility Randomised Controlled Trial. *Nutrients*. 2024;16(13):2105. Published 2024 Jul 2.
doi:10.3390/nu16132105
- Wall CL, Day AS, Garry RB. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 21;19(43):7652-60. doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7652. PMID: 24282355; PMCID: PMC3837264.
- Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut*. 1996 Apr;38(4):543-8. doi: 10.1136/gut.38.4.543. PMID: 8707085; PMCID: PMC1383112.
- Yu Y, Chen KC, Chen J. Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Pediatr*. 2019;15(1):26-36. doi:10.1007/s12519-018-0204-0).
- Zhang JL, Vootukuru N, Niewiadomski O. The effect of solid food diet therapies on the induction and maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2024 Aug 6;24(1):250. doi: 10.1186/s12876-024-03315-7. PMID: 39107691; PMCID: PMC11302831.