

Virpi-Kristiina Koskinen

PIRKANMAAN IBD-REKISTERIN HAAVAISTA KOLIITTIA SAIRASTANEIDEN LEIKKAUSHOITO

Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Helmikuu 2019

TIIVISTELMÄ

Virpi-Kristiina Koskinen: Pirkanmaan IBD-rekisterin haavaista koliittia sairastaneiden leikkaushoito
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Helmikuu 2019

Aiemmissä tutkimuksissa on saatu hyvin vaihtelevia tuloksia, kuinka suuri osa haavaista koliittia sairastavista potilaista tarvitsee leikkaushoitoa. Tämän tutkimuksen tarkoitus oli selvittää, kuinka suuri osuus suomalaisen aineiston potilaista hoidetaan leikkauksella. Lisäksi tutkittiin leikkausriskiin vaikuttavia tekijöitä sekä selvitettiin, mitkä ovat olleet tyypillisimmät leikkaussyyt ja käytetyimmät leikkaustavat.

Aineistona toimi Tampereen yliopistollisen sairaalan IBD-rekisteri, joka kattaa Tampereen alueen yli 15-vuotiaat IBD-potilaat väliltä 1986–2007. Rekisteristä poimittiin leikatut haavaista koliittia sairastavat potilaat. Heistä kerättiin tietoja muun muassa sukupuolesta, diagnoosijankohdasta, iästä diagnoosihetkellä, leikkausvuodesta, leikkaussyystä, leikkaustavasta ja taudin laajuudesta leikkaushetkellä. Tietoja kerättiin myös leikattujen potilaiden sairauskertomuksista. Vertailuryhmänä toimivat rekisterin haavaista koliittia sairastavat potilaat, joita ei ole leikattu. Muuttujien jakaumia käsiteltiin SPSS 23 -ohjelmalla.

Haavaista koliittia sairastavia potilaista oli rekisterissä 1265, ja heistä 11,3 % hoidettiin leikkauksella. Keskiarvo leikattujen potilaiden iästä diagnoosihetkellä oli 31 vuotta ja mediaani 28 vuotta. Miehiä oli 55,2 %. Taudin laajuus leikkaushetkellä oli pankkoliitti 86,7 %:lla potilaista. Kroonisten leikkaussyiden osuus oli 51,1 % ja akuuttien 34,3 %. Yleisin leikkaussyö oli fulminantti koliitti (25,9 %). Kaksivaiheisen IPAA:n osuus leikkaustavoista oli 33,6 %, yksivaiheisen IPAA:n 20,3 % sekä panproktokolektomian ja ileostomian 18,2 %.

Leikattujen potilaiden osuudeksi saatu tulos sopii muualla suoritettujen tutkimusten tulosten joukkoon, ja on pienempi kuin monet niistä. Nuori ikä diagnoosihetkellä ja taudin laajuus saattavat olla yhteydessä suurempaan leikkaukseen joutumisen riskiin, kun taas sukupuolen vaikutuksesta päätelmiä ei voitu tehdä.

Avainsanat: ulseratiivinen koliitti, kolektomia, taudin kulku

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1. Johdanto	4
2. Aineisto ja menetelmät	24
3. Tulokset	25
4. Pohdinta	30
Lähteet	38

1. JOHDANTO

Ulseratiivinen koliitti eli haavainen paksusuolitulehdus kuuluu tulehduksellisiin suolistosairauksiin, joita muita ovat Crohnin tauti, välimuotoinen koliitti sekä mikroskooppiset koliitit kollageenikoliitti ja lymfosytäärinen koliitti (1). Haavainen paksusuolitulehdus on näistä yleisin (2 - 4). Sen prevalenssi on alueesta ja tutkimusajankohdasta riippuen 4,9–505 / 100 000 (2 - 5). Vuosittainen insidenssi on välillä 0,1–24,5 / 100 000 (1 - 7). Haavaisen koliitin prevalenssi ja insidenssi, sekä yleisesti tulehduksellisten suolistosairauksien prevalenssi ja insidenssi, kohoavat (2, 3, 5, 8).

Tulehdukselliset suolistosairaudet aiheuttavat suolen limakalvon kroonisen tulehduksen, jonka tarkka syy on tuntematon. Nykytiedon mukaan geneettisesti alttiin henkilön immuunijärjestelmä reagoi epänormaalin voimakkaasti suoliston mikrobistoa vastaan, mikä aiheuttaa tulehduksen. Mikrobit voivat olla suoliston normaaleja bakteereja tai patogeenisia lajeja, jotka ovat päässeet lisääntymään. (1, 4)

Monet tulehduksellisiin suolistosairauksiin liittyvät geenimuodot ovat yhteisiä haavaiselle koliitille ja Crohnin taudille. Sairaus ensimmäisen asteen sukulaisella tarkoittaa 10–15-kertaista sairastumisriskiä verrattuna muuhun väestöön. (1) Muina haavaisen koliitin riskitekijöinä pidetään länsimaista ja kaupunkilaista elämäntapaa, koska taudin ilmaantuvuus on suurempi kehittyneissä maissa ja urbaaneilla alueilla kuin kehittyvissä maissa ja maaseutualueilla (1, 4). Tyypillisin ikä haavaisen paksusuolitulehduksen alkamiselle on 15–30-vuotiaana (4 - 7, 9). Toinen ilmaantuvuuspiikki esiintyy joidenkin tutkimusten mukaan 50–80-vuotiailla, etenkin naisilla (4, 5, 7, 9). Tauti on miehillä hieman tavallisempi kuin naisilla. Miehiä on diagnosoiduista useimpien tutkimusten mukaan 50–58 %, vaikka myös osuuksia 41–48 % on todettu. (3, 5 - 7, 10 - 16)

Ulseratiivisen koliitin diagnoosi perustuu klinisiin oireisiin sekä endoskooppisiin ja histologisiin löydöksiin (1, 17, 18). Kliinisten oireiden perusteella herännyt epäily tulehduksellisesta suolistosairaudesta varmistetaan kolonoskopiolla ja sen yhteydessä otettavilla biopsioilla. Samalla tehdään erotusdiagnostiikka ulseratiivisen koliitin ja muiden tulehduksellisten suolistosairauksien, etenkin Crohnin taudin, välillä. (1) Haavaisessa koliitissa tulehdus alkaa peräsuolesta, on tasainen, yhtäjaksoinen ja ilmenee vain paksusuolella. Tulehdus ei ulotu suolen seinämän limakalvoa syvemmälle. (1) Crohnin tauti eroaa haavaisesta paksusuolitulehduksesta, koska se voi esiintyä suolistossa muissa osissa kuin paksusuolella ja tulehdus voi olla laikuittainen (1). Crohnin tautiin kuuluvat myös tulehduksen ulottuminen suolen seinämän läpi, suolen ahtaumat eli striktuurat ja tulehduskanavat eli fistelit, mikä taas haavaiselle koliitille ei ole ominaista (1, 17). Aina eroa tautien välille ei kuitenkaan pystytä löytämään. Tällöin käytetään nimityksiä luokittelematon koliitti tai välimuotoinen koliitti. (1, 18)

Ulseratiivinen koliitti luokitellaan tulehduksen laajuuden perusteella (taulukko 1). Montreal-luokituksessa proktiitti on peräsuoleen rajoittuva tulehdus. Vasemmanpuolinen koliitti vaurioittaa paksu- ja peräsuolta pernan mutkan distaaliselä puolella. Laaja-alaisessa koliitissa tulehdusta esiintyy paksusuolella myös pernan mutkan proksimaalisella puolella. (19) Luokittelussa käytetään taudin maksimaalista laajuutta, koska koliitin laajuus voi ajan kuluessa suurentua (18, 19). Taudin laajuus vaikuttaa oireisiin ja hoitopäätöksiin (1, 18).

Taulukko 1. Ulseratiivisen koliitin laajuuden Montreal-luokittelu (4, 19)

Luokitus	Laajuus	Tulehduksen anatominen laajuus
E1	Proktiitti	Vain rektumissa, rektosigmoidaalirajan distaalipuolella
E2	Vasemmanpuolinen koliitti, distaalinen koliitti	Pernan mutkan distaalipuolella
E3	Laaja-alainen koliitti, pankoliitti	Myös pernan mutkan proksimaalipuolella

Taulukko 2. Ulseratiivisen koliitin aktiivisuuden ja vakavuuden luokittelu (4, 19)

Luokitus	Vakavuus	Määritelmä
S0	Remissio	Oireeton
S1	Lievä	≤ 4 ulostetta / vrk, verta tai ei, ei systeemisiä oireita, normaali lasko
S2	Keskivaikea	> 4 ulostetta / vrk, vähäisesti systeemisiä oireita
S3	Vaikea/vakava	≥ 6 veristä ulostetta / vrk, syke ≥ 90 / min, ≥ 37,5 °C, Hb < 105 g/l, lasko ≥ 30 mm/h

Myös suolitulehduksen aktiivisuus vaikuttaa oireisiin (1). Haavaiselle koliitille on ominaista oireettomien vaiheiden eli remissioiden ja pahenemisvaiheiden eli relapsien vuorottelu (1, 4, 17 - 19). Remissiot voivat olla joko spontaaneja tai lääkityksellä indusoituja (1). Aktiivisuudeltaan ja vakavuudeltaan ulseratiivinen koliitti jaetaan remissioon, lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan (taulukko 2). Luokitusperusteita ovat suolen toimintatiheys ja systeemisten oireiden olemassaolo. (4, 19)

Haavaisen koliitin tyypillisin oire on ripuli (1, 4, 17, 18). Yli 90 %:lla potilaista uloste on veristä (1). Lievään koliittiin kuuluu alle neljä ripuliulostetta vuorokaudessa, keskivaikeassa määrä on yleensä yli neljä vuorokaudessa ja vaikeassa veriripulia esiintyy päivittäin vähintään kuusi kertaa (19). Ripulia on myös öisin (1, 17). Muita oireita ovat ulosteiden limaisuus, krampppimaiset vatsakivut, äkillinen ulostamistarve, ulostamispakko ja ulosteenpidätyskyvyttömyys (1, 4, 17, 18). Vakavassa koliitissa esiintyy myös systeemisiä oireita, kuten kuumeilua tai laihtumista (1, 4). Endoskooppisesti suolen limakalvo on samea ja turvonnut. Limakalvolla on pinnallisia haavoja, ja se vuotaa herkästi kosketuksesta. (1, 4)

Ulseratiivisessa koliitissa hoidon tarkoitus on limakalvon tulehduksen rauhoittaminen eli remission induktio, remission ylläpito, elämänlaadun parantaminen sekä sairaalahoidon tarpeen ja sairauden komplikaatioiden esto (1, 4). Parantavaa lääkitystä ei ole. Hoitovaihtoehdot ovat lääkehoito tai leikkaus. (1) Lääkityksen valinnassa vaikuttavat taudin laajuus, vakavuus ja potilaan kokemus lääkkeen hyödyistä ja haitoista. (1, 4)

Lääkehoito jakautuu remission induktioon ja remission ylläpitoon tarkoitettuihin lääkkeisiin (taulukko 3). Lievässä koliitissa molempiin käytetään ensisijaisesti 5-ASA-valmisteita. Myös keskivaikeassa koliitissa käytetään molempiin ensisijaisesti 5-ASA-valmisteita. Jos ne eivät riitä, voidaan induktiossa käyttää kortikosteroideja ja ylläpidossa tiopuriineja atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia. Vaikeassa koliitissa remission induktioon käytetään kortikosteroideja ja tarvittaessa siklosporiinia tai biologisia lääkkeitä kuten infliksimabia. Ylläpitoon käytetään tiopuriineja tai biologisia lääkkeitä: TNF-alfan estäjiä (infliksimabi, adalimumabi, golimumabi) tai integriinin estäjä vedolitsumabia. (1, 4, 17, 18)

Taulukko 3. Ulseratiivisen koliitin hoidossa käytettävät lääkkeet (1, 4, 17, 18)

Lääkeaineryhmä	Lääkeaineet	Käyttö induktiossa	Käyttö ylläpidossa	Antotapa
5-ASA	Mesalatsiini	Lievä ja keskivaikea koliitti	Lievä tai keskivaikea koliitti	Paikallinen tai p.o.
	Sulfasalatsiini			
	Olsalasiini			
Kortikosteroidit	Hydrokortisoni, budesonidi, prednisoni, prednisoloni	Keskivaikea ja vaikea koliitti induktio	-	Paikallinen, p.o. tai i.v.
Tiopuriinit	Atsatiopriini	-	Keskivaikea ja vaikea koliitti ylläpito	P.o.
	6-merkaptopuriini			
	Siklosporiini	Vaikea koliitti	-	I.v. tai p.o.
TNF-alfa-estäjät	Infliksimabi	Keskivaikea tai vaikea koliitti	Keskivaikea tai vaikea koliitti	I.v.
	Adalimumabi	Keskivaikea tai vaikea koliitti	Keskivaikea tai vaikea koliitti	S.c.
	Golimumabi	Keskivaikea tai vaikea koliitti	Keskivaikea tai vaikea koliitti	S.c.
Integriinin estäjä	Vedolitsumabi	Keskivaikea tai vaikea koliitti	Keskivaikea tai vaikea koliitti	I.v.

5-ASA- eli 5-aminosalisylihappovalmisteisiin kuuluvat mesalatsiini, sulfasalatsiini ja olsalatsiini. Mesalatsiini koostuu 5-aminosalisylihaposta. Sulfasalatsiinissa mesalatsiiniin on liittynyt atsolisidoksella sulfapyridiini. Olsalatsiinissa kaksi mesalatsiinia on liittynyt yhteen atsolisidoksella. (1, 17) Paksusuolella bakteerin entsyymi katkaisee atsolisidoksen, mikä vapauttaa 5-ASA:n. Sillä on paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus suolen limakalvoon. (1, 18) Lievässä ja keskivaikeassa koliitissa käytetään mesalatsiinia ensisijaisena hoitona remission induktioon ja ylläpitoon. Proktiitissa voidaan käyttää paikallista annostelua peräpuikoilla tai -ruiskeilla. Vasemmanpuolisessa ja laaja-alaisessa koliitissa voidaan käyttää oraalisen mesalatsiinin lisäksi rektaalisia valmisteita. (1, 17, 18) Mesalatsiinilla on sulfasalatsiinia vähemmän sivuvaikutuksia. (1, 18) Sulfasalatsiinin sulfapyridiini aiheuttaa sivuvaikutuksia noin joka viidennelle potilaalle (1). Tyypillisimpiä haittavaikutuksia ovat päänsärky, pahoinvointi, ripuli ja vatsakipu (18).

Kortikosteroideja käytetään remission induktioon keskivaikeassa ja vaikeassa koliitissa, kun 5-ASA-valmisteilla ei ole riittävää vaikutusta. (1, 4, 18) Ne vaikuttavat hillitsevästi moniin tulehduksen tapahtumaketjuihin, kuten inhiboivat arakidonihappometaboliaa ja stimuloivat lymfosyyttien apoptoosia suolen seinämässä (18). Proktiiteissa annetaan ensisijaisesti rektaalisia, paikallisia muotoja hydrokortisonia ja budesonidia (1). Myös oraalisesti annosteltu budesonidi on paikallisesti vaikuttava, koska se vapautuu ohutsuolen loppuosassa ja paksusuolella. Sillä on vahva ensikierron metabolia, ja vain 10 % päätyy aktiivisena systeemiseen verenkiertoon. Budesonidilla on sen takia vähemmän sivuvaikutuksia kuin systeemisillä steroideilla prednisonilla ja prednisolonilla. Systeemisteroideja käytetään oraalisesti tai parenteraalisesti, jos koliitti on vaikea. Kortikosteroidit eivät sovellu ylläpitohoitoon runsaiden sivuvaikutustensa takia.

Kortikosteroideista ei ole myöskään osoitettu olevan hyötyä ylläpitoehdoissa. Niistä on pitkässä käytössä haittaa kudosten metabolialle, lisämunuaisen hormonituotannolle, lasten kasvulle, mielialalle, tuki- ja liikuntaelimestölle, silmille ja iholle. Ne aiheuttavat infektioherkkyyttä, osteoporoosia, hyperlipidemiaa ja hyperglykemiaa. Kortikosteroidilääkitys pyritään purkamaan pois asteittain. (1, 18)

Atsatiopriini ja 6-merkaptopuriini ovat immunomoduloivia lääkkeitä. Ne toimivat elimistössä aihioläkkeinä. Atsatiopriini muuttuu 6-merkaptopuriiniksi, josta syntyy aktiivisia 6-tioguaaniinukleotideja ja 6-metyylimerkaptopuriiniribonukleotideja. Niiden vaikutusmekanismista ei olla täysin selvillä. Ne estävät nukleiinihappometaboliaa ja immuunipuolustuksen solujen jakautumista sekä indusoivat T-solujen apoptoosia suolen seinämän lamina propriaassa. (1, 18) Atsatiopriinia ja 6-merkaptopuriinia käytetään haavaisessa koliitissa ylläpito-hoidossa, kun tauti on resistentti kortikosteroideille tai riippuvainen niistä (1, 4, 17, 18). Riippuvuus ilmenee enemmän kuin kahden kortikosteroidikuurin tarpeena vuodessa, relapsina steroidilääkitystä purettaessa tai relapsina kolmen kuukauden sisällä kuurin päättymisestä. Vaikeassa koliitissa atsatiopriini voidaan aloittaa jo aikaisessa vaiheessa tautia. Tiopuriineista aloitetaan ensimmäisenä atsatiopriini. Jos se aiheuttaa vatsaoireita ja pahoinvointia tai maksa-arvojen nousua, voidaan kokeilla 6-merkaptopuriinia, jonka ruuansulatuskanavaan liittyvät sivuoireet ovat vähäisemmät. Tiopuriinit eivät sovi lääkkeiksi remission induktioon, koska niiden vaikutus alkaa hitaasti 3-6 kuukaudessa. (1) Tiopuriinilääkitykseen on yhdistettävä verikoeseuranta. Tiopuriinien pitkäaikaiseen käyttöön on todettu liittyvän hieman suurentunut riski lymfoomaan, lisääntynyt infektioherkkyys ja riski luuydintoksisuuteen. (1, 18)

Siklosporiini vaikutus perustuu kalsineuriinin inhiboimiseen, mikä estää T-solujen jakautumista. Koska siklosporiinin vaikutus alkaa nopeasti, sitä voidaan käyttää induktiohoitona vaikeassa koliitissa, joka ei reagoi riittävästi parenteraalisiin kortikosteroideihin. (1, 18) Sitä annetaan ensin suonensisäisesti, minkä jälkeen hoitoa jatketaan oraalisella valmisteella. (1, 4, 17) Hoitovaste saadaan yleensä 5-7 vuorokauden aikana; noin 80 prosentilla kortikosteroidiresistenteistä potilaista. Jos vastetta ei saada, päädytään vaikeassa aktiivisessa koliitissa usein leikkaushoitoon. (1) Siklosporiinia käytetään vain remission induktioon, koska pitkäaikaisessa käytössä sivuvaikutukset ovat liian merkittäviä. Tärkeimpiä sivuvaikutuksia ovat lisääntynyt opportunisti-infektoiden riski, nefrotoksisuus ja mahdollisesti neurotoksisuus. (1, 18) Siklosporiinihoitoa ei tulisi jatkaa 3-6 kuukautta kauempaa (18). Remission ylläpitoa jatketaan tiopuriineilla (1, 17, 18).

Infliksimabi, golimumabi ja adalimumabi ovat biologisia lääkkeitä, ja niiden vaikutus perustuu tuumorinekroositekijä-alfan (TNF-alfa) estoon. Infliksimabi on kimeerinen vasta-aine ja adalimumabi humanisoitu vasta-aine. Lääkeaineet neutralisoivat TNF-alfan, eikä se sitoudu reseptoreihinsa solukalvoilla. (1, 18) Anti-inflammatoriset vaikutukset ovat monenlaiset, ja tulehdussolujen apoptoosi indusoituu. (1) Infliksimabin annostelutapa on suonensisäinen, ja adalimumabin ihonalainen. (1, 17, 18) Infliksimabia voidaan käyttää keskivaikeassa tai vaikeassa ulseratiivisessa koliitissa, kun tauti on aktiivinen, kortikosteroidiresistenssi, kortikosteroidiriippuvainen tai tiopuriiniresistenssi. (1, 4, 17) Jos potilaalla ei ole aiemmin ollut tiopuriinilääkitystä, voidaan infliksimabia käyttää induktiohoitona ja jatkaa ylläpitoa atsatiopriinilla (1). Induktion jälkeen infliksimabia jatketaan myös ylläpitolääkityksenä, jos siihen on saatu vaste (1, 17). Pitkäaikaista infliksimabin käyttöä voidaan harkita etenkin nuorille potilaille, joilla taudin kesto on lyhyt (1). Pitkässä taudin kestossa leikkaus voi olla parempi hoitovaihtoehto, koska pitkään taudin kestoon liittyy dysplasiariski (1, 18). Iäkkäät potilaat ovat alttiimpia infliksimabin haittavaikutuksille (1) Opportunisti-infektioiden riski ja lymfoomariski kasvavat. Biologista hoitoa saavalla potilaalla ei siksi saa olla aktiivista infektiota, aiempaa syöpää tai lymfoomaa, vaikeaa sydämen vajaatoimintaa, demyelinisoivaa keskushermostosairautta tai tuberkuloosia. (1, 18) Jos koliitti ei reagoi infliksimabiin, on leikkaushoito yleensä aiheellinen (1).

Vaikea ulseratiivinen koliitti voi olla tuore akuutti tauti, koliitin pahenemisvaihe tai refraktorinen tauti eli tavalliseen hoitoon, etenkin kortikosteroideihin, reagoimaton koliitti (1). Se on sairaalahoitoa vaativa tilanne (4, 18). Trueloven ja Wittin kriteerien mukaan siihen kuuluu vaikea ripuli ja yleisoireita: ulostuskertoja on päivässä yli kuusi, kuumetta enemmän kuin 37,5 °C, takykardia enemmän kuin 90/min, hemoglobiini alle 75 g/l ja lasko enemmän kuin 30 mm/h (1, 18). Vaikeuden määrittämiseen käytetään myös endoskooppisia löydöksiä. Vatsan röntgen- tai tietokonetomografiakuvauksella tarkkaillaan akuutin vaikean haavaisen koliitin komplikaatioiden kehittymistä. (1) Vaikealla koliitilla on vaara johtaa fulminanttiin koliittiin (1, 17). Siihen kuuluu veriripulia yli kymmenen kertaa vuorokaudessa, jatkuva verenvuoto, verensiirtoja tarvitseva anemia, vatsan jännittyneisyys, korkea kuume, painon lasku ja selvästi kohonneet tulehdusarvot (17). Röntgenkuvissa todetaan paksusuolen laajentumista, josta voi kehittyä toksinen megakoolon, kun suolen peristaltiikka lamautuu (1, 17). Toksisessa megakoolonissa paksusuolen läpimitta on yli 5,5 cm (18). Laajentumisesta voi seurata perforaatio, joka voi johtaa peritoniittiin, sepsikseen ja

olla kohtalokas. (1, 17, 18) Jos vaikea koliitti ei reagoi parenteraalisiin kortikosteroideihin, hoitovaihtoehdot ovat siklosporiini, infliksimabi tai leikkaus. (1, 4, 17, 18)

Ulseratiivisen koliitin leikkaushoidon tarkoitus on rauhoittaa tauti poistamalla paksusuoli (kolektomia) tai paksusuoli ja peräsuoli (proktokolektomia). Jos molemmat osat leikataan pois kokonaisuudessaan, potilas periaatteessa paranee. Hän pääsee eroon lääkityksestä, syöpäriskistä ja taudin seurannasta. Leikkaukseen voidaan päätyä elektiivisesti harkinnan jälkeen tai akuutissa tilanteessa. (1)

Leikkaushoitoon päätyneiden potilaiden määrää ja leikkaukseen joutumisen todennäköisyyttä on tutkittu, mutta havainnot ovat olleet vaihtelevia (taulukko 4). Niihin ovat vaikuttaneet potilasaineisto, tutkimuspaikka ja -aika (1). Leikkaukseen joutuu 15–45 % potilaista (1, 4, 18, 20). Kolme tutkimusta vuosilta 2013–2014 ovat saaneet osuuksiksi 9–33 % (9, 11, 21). Canas-Ventura ym. saivat Espanjassa tulokseksi 8,9 % vuonna 2014. Tutkimusjoukossa oli vain haavaista koliittia sairastavia potilaita, joiden tautia oli lääkitty tiopuriineilla, ja dysplasioista ja syövästä johtuvat leikkaukset oli poisluettu. (11) Manninen ym. totesivat vuonna 2013 Suomessa, Tampereella, että 14 % potilaista oli joutunut leikkaukseen (21). Matsumoton ym. vuonna 2014 potilasaineistossa Japanissa osuus oli 33,3 %. Luvussa ovat mukana vain potilaat, jotka ennen leikkausta olivat joutuneet sairaalaan koliitin pahenemisen vuoksi. (9)

Leikkaukseen päätyminen riskiä on monissa tutkimuksissa esitetty kolektomian kumulatiivisena todennäköisyytenä tietyn vuosimäärän kuluttua taudin alkamisesta. Vuoden kohdalla todennäköisyys on ollut eri tutkimusten mukaan 0,4–7,1 % (taulukko 4) (6, 7, 10, 11, 15, 22 - 25). Alhaisimmat luvut 0,4 % ja 0,5 % ovat saaneet Canas-Ventura ym. Espanjassa vuonna 2014 ja Lakatos ym. Länsi-Unkarissa vuonna 2011 (6, 11). Korkeimmat luvut 6 % ja 7,1 % saivat Kööpenhaminassa Tanskassa Vind ym. vuonna 2006 ja Vester-Andersen ym. vuonna 2014 (7, 25). Sekä Canas-Venturan ym., Lakatoksen ym. että Vindin ym. tutkimuksissa syöpiin liittyvät leikkaukset oli luettu pois (6, 7, 11).

Viiden vuoden kohdalla kumulatiivinen kolektomian todennäköisyys on ollut 2,8–20 % (taulukko 4) (6, 9, 11, 14, 15, 22, 23, 25 - 27). Pienimmät todennäköisyydet olivat Lakatoksen ym. tutkimuksessa 2,8 % ja Jeuringin ym. tutkimuksessa Alankomaissa vuonna 2015 4,1 %. Molempien tutkimusajat olivat 2000-luvulla, toisin kuin monien muiden tutkimusten. (6, 23) Suurimmat todennäköisyydet olivat Matsumotolla ym. 16,7 % ja Leijonmarckilla ym. Tukholmassa Ruotsissa vuonna 1990 20 % (9, 26). Leijonmarckin tutkimusaineisto oli vanhempi kuin muilla (26). Jos nämä neljä tulosta lasketaan pois, viiden vuoden kumulatiiviseksi kolektomian todennäköisyydeksi jää 5,3–13,1 % (11, 14, 15, 22, 25, 27).

Taulukko 4. Leikkausriski ulseratiivisessa koliitissa eri tutkimuksien mukaan

TUTKIMUS	Seuranta	Aineiston koko (UC-potilasta)	Kolektomiaan joutuneiden osuus	Kolektomian insidenssi	Kolektomian kumulatiivinen todennäköisyys			Tutkimusaika	Huomio
					1 v.	5 v.	10 v.		
Leijonmarck 1990	retr.	1 586				20 %	28 %	1955–1984	
Frolkis 2013	-	-			4,9 %	11,6 %	15,6 %	1955–2013	systemaattinen katsaus ja meta-analyysi, 19 tutkimusta UC:stä
Samuel 2013	retr.	369			3,8 %	13,1 %	18,9 %	1970–2004	
Rungoe 2014	retr.	35 782				7,5 %		1979–2011	
Canas-Ventura 2014	retr.	1 334	8,9 %		0,4 %	5,3 %	8,8 %	1980–2009	tiopuriineja saaneet, dysplasiat ja syövät poisluettu
Manninen 2013	retr./prosp.	1 254	14 %					1986–2007	
Targownik 2012	retr.	3 752			3,6 %			1987–2008	
Solberg 2009	prosp.	519					9,8 %	1990–2004	
Solberg 2015	prosp.	519					2,6 % - 40,1 %	1990–2004	riskin mallinnus; riippuen riskitekijöid

									en yhdistelmäs tä
Hoie 2007	prosp.	781					8,7 %	1991– 2003	
Kaplan 2012	retr.	775			2,3/100 000			1997– 2009	vain sairaalahoit oon joutuneet
Nguyen 2007	retr.	214 498 hospitali saatiota			1,2/100 000			1998– 2004	
Matsumoto 2014	retr.	75	33,3 %			16, 7 %	36,7 %	2000–201 1	vain sairaalahoit oon joutuneet
Lakatos 2011	retr.	220				0,5 %	2,8 %	2002–200 9	malignit poisluettu
Vind 2006	prosp.	326				6 %		2003– 2006	syövät poisluettu
Vester- Andersen 2014a	prosp.	300				7,1 %	10, 4 %	2003–201 1	
Rönblom 2016	prosp.	524					5,3 %	2005– 2014	
Jeuring 2015	retr.	598				1,0 %	4,1 %	2006–201 0	tutkimukse n tuorein kohortti
Burisch 2014	prosp.	710				3,0 %		2010–201 1	

UC = ulseratiivinen koliitti; retr. = retrospektiivinen; prosp. = prospektiivinen

Kymmenen vuoden kumulatiivinen kolektomian todennäköisyys on ollut välillä 8,7–36,7 % (taulukko 4) (9, 11, 15, 22, 26, 28, 29). Alle kymmenen prosentin todennäköisyyksiä ovat saaneet Hoie ym. usean keskuksen tutkimuksessa vuonna 2007, Canas-Ventura ym. ja Solberg ym. Kaakkois-Norjassa vuonna 2009 (11, 28, 29). Todennäköisyyksiä välillä 10–20 % ovat saaneet Frolkis ym. systemaattisessa katsauksessa vuonna 2013 ja Samuel ym. Minnesotassa Yhdysvalloissa vuonna 2013 (15, 22). Yli kahdenkymmenen prosentin todennäköisyyksiä saivat Leijonmarck ym. ja Matsumoto ym. (9, 26). Solberg ym. totesivat Kööpenhaminassa Tanskassa vuonna 2015, että kolektomian kumulatiivinen todennäköisyys kymmenen vuoden kohdalla on 2,6–40,1 % riippuen potilaalla olevista riskitekijöistä (30).

Leikkaukseen joutumisen todennäköisyyden on todettu laskeneen (22, 23, 27, 31). Kaplanin ym. mukaan kolektomian insidenssi haavaista koliittia sairastavien joukossa pieneni aikavälillä 1997–2009 luvusta 5,4/100 000 henkilövuotta lukuun 2,3/100 000 henkilövuotta. Elektiivisten kolektomioiden määrät laskivat, kun taas kiireellisten kolektomioiden määrät eivät muuttuneet. (31) Jeuring ym. havaitsivat aikaisten kolektomioiden (kuuden kuukauden sisällä diagnoosista) vähentyneen 1991–2005. Myöhäisten kolektomioiden (yli kuusi kuukautta diagnoosista) määrä pysyi vakiona. (23) Frolkis ym. totesivat kumulatiivisen leikkausriskin yhden vuoden ja kymmenen vuoden kohdalla laskeneen viimeisimmän kuudenkymmenen vuoden aikana (22). Rungoe ym. havaitsivat viiden vuoden kumulatiivisen kolektomiatodennäköisyyden laskeneen aikavälin 1979–1986 luvusta 11,7 % aikavälin 2003–2011 lukuun 7,5 % (27). Leijonmarck ym., Samuel ym. ja Bewtra ym. ovat saaneet erilaisia tuloksia (15, 26, 32). Bewtran ym. mukaan Yhdysvalloissa haavaisen koliitin leikkausmäärät eivät laskeneet merkitsevästi välillä 1990–2003 (32). Leijonmarckin ym. mukaan kolmen vuoden kumulatiivinen leikkausriski oli suurempi 1975–1984 kuin 1955–1964 (26). Samuelin ym. mukaan 1990-luvulla diagnosoiduilla oli suurempi leikkausriski kuin 1970-luvulla diagnosoiduilla (HR=2,1), ja 2000–2004 diagnosoiduilla todennäköisyys oli vielä suurempi (HR=3,8) (15).

Akuutteja leikkaussyitä ovat fulminantti koliitti, toksinen megakoolon, perforaatio ja verenvuoto (1, 14, 15, 17, 26, 33, 34). Kiireellisten ja hätäleikkausten osuus kaikista leikkauksista on vaihdellut huomattavasti eri tutkimuksissa, mutta on usein ollut hieman alle puolet, 40–50 % (taulukko 5) (14, 26, 35). Perforaatio tai verenvuoto on ollut syynä alle kymmenessä prosentissa operaatioista (34). Fulminantin koliitin ja toksisen megakoolonin osuudet ovat olleet selvästi suurempia, mutta prosenttiluvut ovat vaihdelleet merkittävästi (15, 26, 34). Sekä akuuttien leikkaussyiden osuuden lisääntymisestä että säilymisestä muuttumattomana on tuloksia (15, 23, 26, 31, 34). Leijonmarck ym. havaitsivat akuuttien syiden lisääntyneen aikaväliltä 1960–1964 25 prosentista aikavälille 1980–1984 44 prosenttiin (26). Samuel ym. ja Teeuwen ym. totesivat samoin konservatiiviseen hoitoon reagoimattoman akuutin koliitin ja fulminantin koliitin lisääntyneen: Samuel ym. verraten aikaa ennen 1990 aikaan jälkeen 1990, ja Teeuwen ym. verraten 1970-lukua 2000-lukuun. (15, 34) Teeuwen ym. havaitsivat toisaalta toksisten megakooloneiden vähentyneen 1970-luvun 71 prosentista 2000-luvun 22 prosenttiin (34). Kaplanin ym. ja Jeuringin ym. mukaan taas akuuttien leikkausten osuus ei muuttunut 1990–2000-luvuilla (23, 31).

Taulukko 5. Leikkaussyitä ulseratiivisessa koliitissa (1, 14, 15, 26, 31, 33, 35)

LEIKKAUSSYI	Osuus leikkauksista
Kiireellinen tai hätäleikkaus	6–45 %
Fulminantti koliitti	21–67 %
Toksinen megakoolon	4–27 %
Perforaatio	4 %
Verenvuoto	6 %
Elektiivinen leikkaus	44–94 %
Kortikosteroidiriippuvuus	48 %
Vaikeat oireet	34 %
Muut ongelmat lääkityksessä	4–65 %
Potilas toivoo	12 %
Dysplasia, syöpä, syövän ehkäisy	7–11 %

Elektiivisiä leikkaussyitä ovat kortikosteroidiriippuvuus, muut ongelmat lääkityksessä, taudin vaikeat oireet, potilaan kyllästymisen tautiin ja dysplasia, syöpä tai syövän ehkäisy (taulukko 5) (1, 4, 14, 15, 23, 26, 33, 35). Ongelmia lääkityksessä voivat olla vasta-aiheet lääkkeille, vaikeat sivuvaikutukset, reagoimattomuus, hoidon heikko teho tai hoidon haittojen ylittäminen siitä saatavat hyödyt (4, 18, 20, 33). Vaikeisiin oireisiin voivat kuulua jatkuva taudin aktiivisuus, usein toistuvat relapsit, voimakas ripuli, jatkuva verenvuoto tai hankalat ekstraintestinaaliset oireet (18, 20, 33). Haavaiseen koliittiin liittyy kasvanut paksusuolisyövän riski, minkä takia suositellaan säännöllisiä seulontoja (1, 17). Seulonta suoritetaan kolonoskopiolla, jonka yhteydessä otetaan biopsioita satunnaisesti suolen seinämästä ja epäilyttävältä näyttävistä kohdista (1, 18, 20). Tutkimusten tiheys päätetään potilaan syöpäriskin mukaan, ja siihen vaikuttaa muun muassa sairauden laajuus ja kesto (17). Biopsioissa havaittava syöpä tai vaikea dysplasia ovat leikkausaiheita, ja myös toistuvasti havaitun lievän dysplasian kohdalla leikkaus voi olla aiheellinen ehkäisevänä toimenpiteenä (1, 17, 20, 33). Joskus syövän ehkäiseminen voi olla pelkästään pitkään kestäneessä taudissa leikkausta puoltava syy. Elektiivisissä leikkauksissa potilaan oma mielipide korostuu niin leikkaushoitoon ryhtymisestä kuin leikkaustavasta päättämisessä verrattuna akuutteihin tilanteisiin, joissa nopea leikkaus voi olla tärkeä potilaan turvallisuudeksi. (1)

Elektiivisten osuus kaikista leikkaussyistä on vaihdellut runsaasti eri tutkimusaineistoissa, mutta se on yleensä ollut yli puolet (taulukko 5) (1, 11, 14, 15, 26, 34, 35). Kroonisten leikkaussyiden sisällä steroidiriippuvuus on yksi yleisimmistä syistä (1). Dysplasian, syövän ja syövän ehkäisyn osuus on vaihdellut välillä 7-12 % (14, 15, 26, 35). Elektiivisten leikkaussyiden vähenemisestä ja pysymisestä ennallaan edellisten vuosikymmenien aikana on tutkimustuloksia; samoin suhteellisten osuuksien muutoksista elektiivisten leikkausten sisällä (15, 23, 31). Samuel ym. vertasivat aikaa ennen ja jälkeen vuoden 1990. Lääkityksestä huolimatta uusiutuvan taudin osuus muuttui 89 %:sta 56 %:iin. Samalla dysplasiasta tai syövästä johtuvat leikkaukset lisääntyivät 5,3 %:sta 12,3 %:iin. Samuelin ym. luokituksen mukaisesti elektiiviset leikkaukset kokonaisuutena vähenivät. (15) Myös Kaplan ym. totesivat elektiivisten syiden vähentyneen välillä 1997–2009 (31). Jeuring ym. sen sijaan eivät havainneet muutoksia tarkastelleessaan hieman laajempaa aikaväliä kuin Kaplan ym. (23).

Leikkaustapoja haavaisessa koliitissa on erilaisia (1, 4, 18). Tyypillisimpiä muotoja ovat kolektomia ja ileostomia sekä proktokolektomia ja ileoanaaliiliitos (1, 20, 33). Leikkaustapa riippuu operaation kiireellisyydestä, potilaan ominaisuuksista, tilanteesta ja toiveista (1, 4). Akuutissa leikkaustilanteessa valitaan kolektomia ja ileostomia (1, 4, 18, 20, 33). Elektiivisessä tilanteessa voidaan vapaammin valita, mikä leikkaustapa on potilaalle paras (1, 18).

1950-luvulta 1990-luvulle käytetyin leikkausmenetelmä oli kolektomia ja pysyvä ileostomia, jota kutsutaan kehittäjänsä mukaan Brooken ileostomiaksi (1). Paksusuoli poistetaan ja ohutsuolen loppuosa viedään vatsanpeitteiden läpi avanteeksi (33). Peräsuoli voidaan poistaa samassa leikkauksessa tai myöhemmin (4, 18, 33). Akuuteissa tilanteissa suositetaan kolektomiaa ja ileostomiaa, koska se voidaan suorittaa nopeammin kuin proktokolektomia ja ileoanaaliiliitoksen rakentaminen ja siihen liittyy vähemmän vakavia komplikaatioita (1, 33). Suurin osa tulehtuneesta suolesta saadaan poistetuksi, potilaan oireet väistyvät, runsas steroidilääkitys voidaan purkaa, potilaan ravitsemustila paranee ja mahdollisuudet jatkoleikkauksille säilyvät. Potilaan tilan vakiinnuttua voidaan poistaa peräsuoli tai harkita ileoanaaliiliitoksen tekoa. (4, 20, 33)

Kolektomian mahdollisia haittoja ovat huono paraneminen leikkauksesta ja infektiot (18). Potilas menettää leikkauksen jälkeen normaalia enemmän nestettä ja suoloja. Ileostomian suurimpia ongelmia ovat vaikeus sopeutua epänormaaliin anatomiseen tilanteeseen ja pakkoon käyttää jatkuvasti ulkoista avannepussia ulosteen keräämiseksi. Siitä on psyykkistä, sosiaalista ja käytännön haittaa. Avanteen ympäristöön voi tulla ekseemaa tai haavaumia, jos suolinestettä pääsee iholle. (1) Ileostomian mahdollisia komplikaatioita ovat prolapsi, ileostomian ahtautuminen, liian matala avanne ja hernioituminen (1, 20, 33).

Brooken ileostomian muunnos, Kockin ileostomia, kehitettiin 1960-luvulla. Se sai suosiota leikkaustapana Ruotsissa ja Yhdysvalloissa 1970-luvulla. Se eroaa Brooken ileostomiasta siten, että siihen kuuluu ohutsuolen loppuosasta ommeltu pussi, kontinentti, joka kiinnitetään vatsanpeitteisiin sisäpuolelle. Pussi toimii ulosteen varastona. Suolen pää on asetettu osittain invaginoidusti suolisäiliön sisälle, jolloin muodostuu läppärakenne. Tämä nippeliosa ahtauttaa ileostomia-aukkoa kontinenttiin muodostuvan paineen avulla, jolloin uloste ei valu säiliöstä ulos. Ulkoista avannepussia ei tarvita. Kontinentti tyhjennetään 3-4 kertaa päivässä katetrin avulla. (1) Kockin ileostomian vahvuus Brooken ileostomiaan nähden oli avannepussin tarpeettomuus, mutta nippelin purkautuminen vaati usein uusintaleikkauksia (1, 20, 33). Kontinentillinen ileostomia on edelleen mahdollinen vaihtoehto, mutta ileoanaaliiliitos on leikkaustapana syrjäyttänyt sen (1, 20).

Ileoanaaliiliitos kehitettiin 1970-luvulla, ja se on ollut 1990-luvun alusta lähtien tyypillisin leikkausmenetelmä (1, 17). Peräaukon säästävässä proktokolektomiassa ja ileoanaaliiliitoksessa paksusuoli poistetaan peräsuoli mukaan lukien. Peräaukon sisempi sulkijalihas jätetään. Sen kohdalta poistetaan vain suolen limakalvo. (1, 33) Ohutsuolen päästä ommellaan säiliö, joka yhdistetään peräaukon ihorajalle linea dentataan (1). Suolisäiliön muodosta on useita malleja, mutta yleensä käytetään J-muotoa yksinkertaisuuden takia. Liittäminen peräaukolle voidaan tehdä ompelemalla ihorajalle tai niittaamalla hieman ylemmäs anaalikanavaan. (1, 17, 18, 20, 33) Jos liitoksen yhteyteen jää kaistale peräsuolen limakalvoa, koliitti voi jatkua siinä, jolloin myös syöpäriski ja seurannan tarve jatkuvat (1). Proktokolektomia ja ileoanaaliiliitoksen rakentaminen voidaan tehdä yhtenä operaationa tai useammassa osassa eri leikkauksina (4, 18, 20, 33). Potilaalle

voidaan tehdä väliaikainen ileostomia, etenkin jos ohutsuolisäiliön muodostamisessa ja liittämässä on ongelmia (1, 4, 20, 33).

Ileoanaaliliitosleikkauksen jälkeen suolen toiminta asettuu vähitellen, eikä lopullinen toiminnallinen lopputulos ole nähtävissä heti operaation jälkeen (1). Leikkaustavan etu on ileostomian välttäminen (1, 33). Jos peräaukon sulkijalihasten toiminta on hyvä, ulostustaajuudeksi muodostuu keskimäärin 4-6 löysää ulostetta vuorokaudessa. Lievää tuhrimista voi esiintyä. Peräaukon säästävä proktokolektomia ja ileoanaaliliitoksen rakentaminen on kuitenkin vaativa operaatio. (1, 18) Siihen liittyvien komplikaatioiden määrä on samanlainen kuin tavallisen peräsuolen poiston ja ileostomian. Vakavia komplikaatioiden määrä on kuitenkin hieman suurempi. (1) Tyypillisimpiä ongelmia ovat verenvuoto, suolitukos ja liitoksen peittäminen, josta aiheutuu lantion infektioita (1, 20). Komplikaatioiden pitkittymisen ja leikkaustuloksen huonon toiminnan takia 5-10 %:lla potilaista liitos päädytään purkamaan ja muodostamaan pysyvä ileostomia (1). Ulostustiheys voi myös ajan myötä kasvaa, ja voi esiintyä pidätyskyvyttömyyttä (17).

Ohutsuolisäiliön tulehdus on tavallinen komplikaatio niin ileoanaaliliitoksessa kuin kontinentillisessa ileostomiassa (1, 4, 17, 18, 20, 33). Sitä sanotaan suolisäiliötulehdukseksi, säiliöileiitiksi tai pouchiitiksi. Tulehdus voi ilmetä pian leikkauksen jälkeen tai myöhemmin potilaan elämässä. Se voi olla akuutti, toistuva tai joskus krooninen. (1) Syiksi epäillään anaerobisten bakteerien liikakasvua säiliössä ja suolisäiliön seinämän muuttumista paksusuolen limakalvon kaltaiseen suuntaan (1, 20). Pouchiitin oireita ovat lisääntynyt ulosteen määrä, vetisyys ja verisyys, vatsakivut, kuume sekä ileoanaaliliitoksessa kasvanut ulostamistiheys ja pidätyskyvyttömyys (1, 18, 20, 33). Useimmiten lyhyt mikrobilääkekuuri siprofloksasiinilla tai metronidatsolilla riittää akuutin säiliötulehduksen hoitoon. Joillakin potilailla voidaan tarvita pitkää mikrobilääkehoitoa, kortikosteroideja tai atsatiopriinia tulehduksen rauhoittamiseen. (1, 18, 20)

Proktokolektomiassa on mahdollisuus anaaliseudun leikkaushaavan huonoon paranemiseen ja infektioihin (20, 33). Peräsuolen poistamiseen, etenkin peräaukko säästäten, liittyy riski lantion hermojen vaurioitumisesta (1, 18, 33). Presakraalipleksuksen ja pudendaaliermojen vauriot voivat aiheuttaa virtsarakon toiminnan häiriöitä ja seksuaalitoimintojen häiriöitä (1, 4, 20, 33). Miehillä voi seurata impotenssia tai retrogradista ejakulaatiota (1, 20). Naisilla leikkauksesta voi aiheutua hedelmättömyyttä tai dyspareunaa (1, 17, 20). Nuorten naisten fertiilitietin on arveltu vähentyneen 40–50 %:lla, ja toisaalta infektiotietin todennäköisyyden on havaittu lisääntyneen kolminkertaiseksi (4, 18, 20). Leikkaustekniikalla on merkitystä hermovaurioriskiä (1, 20).

Proktokolektomiaa ja ileoanaaliliitosta ei suositella leikkaustapana akuutissa tilanteessa, koska se on vaativampi leikkaus kuin kolektomia ja ileostomian rakentaminen (1, 18). Verenvuodon ja infektioiden riskit olisivat korkeampia (4). Kiireellisissä tilanteissa potilaat ovat huonokuntoisia ja ovat saaneet korkeita kortikosteroidiannoksia (18). Peräsuolen poisto tehdään myös myöhemmin, koska nopeassa tilanteessa tehdyssä leikkauksessa hermovaurioiden mahdollisuus on suurempi (1, 4, 33). Proktokolektomia ja ileoanaaliliitos eivät sovi muutenkaan huonokuntoisille potilaille, iäkkäille tai sellaisille, joilla on merkittäviä komorbiditeetteja (1, 4, 20, 33). Heille valitaan elektiivisessäkin tilanteessa ileostomia (1, 20, 33). Ileoanaaliliitosta varten sulkijalihasten toiminnan täytyy olla riittävän hyvä, jotta leikkaustuloksesta voi tulla tyydyttävä. Peräsuolen alaosan syöpä on tilanne, jossa suolisäiliöleikkausta ei tehdä. (1, 18, 20, 33) Liitoksen teossa esteeksi voi muodostua myös, että ohutsuolen suolilieve ei yllä peräaukolle asti (1, 33). Ongelma voi tulla etenkin isokokoisten miesten kohdalla (1). Lapsen saamista toivovien leikkausmenetelmäksi voidaan valita kolektomia ja ileostomia hermovaurioiden välttämiseksi (18, 33).

Kolektomia ja ileorektaaliliitos on leikkaustapa, jota voidaan käyttää tietyissä harvoissa tilanteissa (1, 4, 20). Siinä paksusuoli poistetaan (1, 20). Ohutsuoli yhdistetään peräsuoleen, joka on jätetty paikalleen (1, 33). Operaatio on mahdollinen, jos tulehdus peräsuolen alueella on korkeintaan lievää ja siellä ei ole dysplasiaa (1). Peräsuolen lääkehoitoa, täyhystystarkkailua ja syöpäseulontaa on jatkettava leikkauksen jälkeen, koska limakalvotulehdus voi aktivoitua ja syöpävaara ei katoa (1, 4, 20). Leikkaustavan etuja ovat, että suuri osa tulehtuneesta suolesta saadaan poistettua ja

operaatio on yksinkertaisempi kuin ileoanaaliliitoksen rakentaminen (1, 20). Myös mahdollisuus ileoanaaliliitoksen rakentamiselle säilyy (1). Kolektomiaa ja ileorektaalianastomoosia saatetaan käyttää esimerkiksi iäkkäällä potilaalla (1, 4).

Hoie ym. ja Samuel ym. saivat tutkimuksissaan tulokseksi, että proktokolektomien ja ileoanaaliliitosten osuus haavaisen koliitin leikkauksista oli noin puolet (15, 28). Hoien ym. tutkimusaineistossa vuosilta 1991–2003 luku oli 47,7 % (28). Samuelin ym. aineistossa, jonka potilaat oli diagnosoitu vuosina 1970–2004, osuus oli 54 % (15).

Ulseratiivisessa koliitissa leikkaukseen joutumisen todennäköisyyteen vaikuttavina tai sitä ennustavina asioina on tutkittu erityisesti potilaan ikää, sukupuolta, taudin laajuutta ja lääkkeiden käyttöä. Eriävät tutkimustulokset ovat tyypillisiä. Lääkkeiden käytön vaikutuksia leikkauksen tarpeeseen on usein vaikea todentaa, koska lääkkeiden käytön tarve itsessään ennustaa suurempaa leikkausriskiä (27). Rungoe ym. totesivat, että leikkausriski oli suurempi atsatiopriinia käyttävillä kuin niillä, jotka eivät ole sitä koskaan käyttäneet. Samoin oraalisten kortikosteroidien käyttäjillä riski oli korkeampi kuin niillä, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet. (27)

Potilaiden, joiden tauti on alkanut nuorella iällä, on arveltu todennäköisemmin tarvitsevan leikkaushoitoa. Pitkä taudin kesto on ollut toinen leikkausta ennustavana pidetty tekijä. (1) Sekä puoltavia että kyseenalaistavia tutkimustuloksia on saatu diagnoosihetken iän vaikutuksesta. Targownik ym., Rönnblom ym. ja Solberg ym. vuosina 2009 ja 2015 ovat tukeneet nuoren iän olevan riskitekijä (14, 24, 29, 30). Rönnblom ym. ja Solberg ym. 2015 totesivat alle 40 vuoden diagnoosi-iän ennustaneen suurempaa leikkausriskiä. Solbergilla ym. OR oli 2,79; Rönnblomilla ym. tulos päti vain osassa analyysistä. (14, 30) Myös Solbergilla ym. vuonna 2009 tulos oli samansuuntainen (29). Targownik ym. havaitsivat enintään 25-vuotiaina diagnosoiduilla olleen korkeampi pitkän ajan leikkaustodennäköisyys kuin muilla (24). Vaikutusta ei todettu Hoien ym., Canas-Venturan ym., Samuelin ym. ja Leijonmarckin ym. tutkimuksissa (11, 15, 26, 28). Canas-Ventura ym., Samuel ym. ja Leijonmarck ym. havaitsivat kuitenkin viitteitä siitä, että nuori ikä

diagnoosihetkellä, alle 20–40 vuotta, ennemmin pienentäisi leikkausriskiä. Tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. (11, 15, 26)

Miessukupuolta on epäilty leikkauksen riskitekijäksi haavaista koliittia sairastavilla (1, 33). Tutkimustuloksia jakautuu tasaisesti sekä puolesta että vastaan (9, 11, 14, 15, 24, 26, 28, 30). Hoie ym., Leijonmarck ym., Solberg ym. 2015 ja Rönnblom ym. totesivat, ettei eroa sukupuolien välillä ole (14, 26, 28, 30). Sen sijaan Matsumoto ym., Canas-Ventura ym., Samuel ym. ja Targownik ym. havaitsivat miehiä olevan leikatuissa tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin naisia (9, 11, 15, 24). Samuelin ym. tutkimuksessa miesten leikkaukseen päätyminen HR verrattuna naisiin oli 2,1 (15).

Taudin anatomista laajuutta on pidetty yhtenä leikkausta ennustavana tekijänä (1, 4, 33). Kolektomiaan joutuvista suurimmalla osalla, 80–92 %:lla, tauti on leikkaushetkellä laajuudeltaan pankoliitti (6, 16, 26, 28). Burish ym. saivat monikeskustutkimuksessaan länsi-Euroopan osalta matalamman tuloksen laaja-alaisen koliitin osuudeksi: 65 % (10). Manninen ym. totesivat Suomessa, että kaikkien haavaista koliittia sairastavien potilaiden joukossa pankoliitti ja vasemmanpuoleinen koliitti ovat olleet vallitsevampia taudin laajuuksia kuin proktiitti. Sekä pankoliittia että vasemmanpuoleista koliittia oli vuosina 1986 ja 1999 kumpaakin 40–50 %:lla potilaista. (3)

Potilaan korkeamman CRP:n tai laskon on todettu olevan yhteydessä suurempaan koliitin laajuuteen (12). On saatu tuloksia, että tietyn rajan ylittävä CRP tai lasko diagnoosihetkellä ennustaisi suurempaa kolektomiariskiä myöhemmin potilaan elämässä (12, 13, 29, 30). Niewiadomski ym. käyttivät vertailurajana 10 mg/l, Henriksen ym. 23 mg/l sekä Solberg ym. 2009 ja 2015 30 mg/l tai mm/h (12, 13, 29, 30). Solbergilla ym. 2009 ja Henriksenillä ym. suurempaa leikkausriskiä ennustava tulos päti vain pankoliittipotilailla (12, 29).

Lääkkeiden käytöllä pyritään pitämään koliitti hallinnassa ja rauhoittamaan tulehdus niin, että leikkausta ei tarvita (1). Ensisijaisia lääkkeitä mesalatsiinia ja sulfasalatsiinia on käyttänyt suurin osa niin leikkaukseen joutuneista kuin muistakin potilaista (9, 14, 16, 23, 28, 31). Vester-Andersenin ym. mukaan 5-ASA-valmisteiden käyttö vähensi hieman kolektomiariskiä (16). Hoién ym. mukaan taas leikkaus oli prosenttien todennäköisempi lääkkeitä käyttäjille kuin niitä käyttämättömille potilaille, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä (28).

Kortikosteroideja on käyttänyt 30–66 % potilaista (6, 13, 14, 23, 36). Kaplanin ym. mukaan kolektomiaan joutuneista niitä oli käyttänyt 92,6 %; kiireelliseen leikkaukseen joutuneista useampi kuin elektiiviseen leikkaukseen päätyneistä (31). On todettu, että kolektomia on todennäköisempi kortikosteroideja käyttäneille kuin niille, jotka eivät ole käyttäneet (9, 27, 28, 30). Matsumoton ym. mukaan leikkaukseen joutuneet olivat tarvinneet enemmän suonensisäisiä steroideja ja pidempiä hoitoja kuin ne, joita ei leikattu (9). Solberg ym. totesivat, että systeemisten steroidien tarve ennusti suurempaa kolektomiariskiä (30). Hoién ym. aineistossa leikkaus suoritettiin 14 %:lle kortikosteroideja käyttäneistä ja 3 %:lle niitä käyttämättömistä (28). Rungoe ym. totesivat, että tietyssä tilanteessa steroidit pienensivät riskiä joutua kolektomiaan. Taudin oli täytynyt kestää yli vuoden, ja oraalisten steroidien käytön tuli jatkua yli kolme kuukautta. (27)

Tiopuriineja on saanut eri tutkimusten mukaan 5,9–26 % kaikista potilaista (6, 13, 14, 16, 25, 28). Kaplanin ym. mukaan kolektomiaan joutuneista atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia oli saanut 29,2 % potilaista; elektiiviseen leikkaukseen päätyneistä hieman useampi kuin kiireelliseen leikkaukseen joutuneista (31). Vester-Andersenin ym. mukaan 51 % kolektomiaan joutuneista sai tiopuriineja (16). Matsumoton ym. mukaan taas ylläpitohoitona tiopuriineja oli ollut leikatuista 32 %:lla, kun leikkaamattomista useammalla, 58 %:lla, oli tiopuriini ylläpitolääkityksenä (9).

Tiopuriinien käytön on todettu liittyvän korkeampaan leikkauriskiin etenkin, jos se aloitetaan alle kolmen vuoden sisällä taudin puhkeamisesta (11, 16, 27). Hoie ym. saivat tulokseksi, että kolektomian tarvitsee 14 % lääkkeitä käyttäjistä ja 8 % niistä, jotka eivät ole käyttäneet, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (28). Sen sijaan Matsumoton ym. tutkimuksen perusteella tiopuriinilääkitys pienensi riskiä joutua leikkaukseen (9). Targownik ym. saivat samansuuntaisen tuloksen, mutta vain tietyin ehdoin: Ensimmäisten 16 vuorokauden kuluessa lääkityksen alusta

tapahtuneita leikkauksia ei laskettu mukaan, ja kolektomioita vähentävä vaikutus kesti sen jälkeen vain kaksi vuotta lääkkeen aloittamisesta. (24)

Siklosporiinin käyttö on useissa tutkimusaineistoissa ollut vähäistä (7, 10, 23, 31). Canas-Ventura ym. laskivat, että 15 % potilaista sai siklosporiinia, kun tutkittiin vain tiopuriinilääkityksellä olevia tapauksia. He myös totesivat, että siklosporiinin tarve oli itsenäinen riskitekijä kolektomialle. Leikkauksen todennäköisyys oli 17,7 %, kun lääkityksenä oli sekä tiopuriini että siklosporiini, ja 7,3 %, kun lääkityksenä oli tiopuriini ilman siklosporiinia. (11) Duijvis ym. olivat sitä mieltä, että siklosporiinin ja infliksimabin tehossa ei ollut eroja kolektomian ehkäisyn tai lääkehoidon onnistumisen suhteen. Heidän mukaansa pienin todennäköisyys leikkaukseen oli, kun siklosporiinia tai infliksimabia käytettiin yhtä aikaa tiopuriinin kanssa. (37)

Biologisia lääkkeitä ei ole käytetty haavaisen koliitin hoidossa kauan, joten niitä saaneiden osuudet kaikista potilaista vaihtelevat eri aineistoissa välillä 2-11 % (10, 13, 14, 25, 31). Canas-Venturan ym. tutkimuksessa biologisia lääkkeitä oli saanut 29 % tiopuriinien käyttäjistä. Heistä 96 %:lla hoito tapahtui infliksimabilla. (11) Kaplanin ym. mukaan kaikista potilaista biologisia lääkkeitä käytti 9,5 %. Kolektomiaan päätyneistä käyttäneistä oli 8,4 %. Kiireelliseen leikkaukseen joutuneissa oli lääkkeitä saaneita hieman enemmän kuin elektiiviseen leikkaukseen joutuneissa. (31) Jeuringin ym. tulos oli hyvin erilainen, koska heidän aineistossaan 72 %:lla kolektomiaan joutuneista oli takanaan epäonnistunut anti-TNF-hoito (23). Canas-Ventura ym. havaitsivat, että biologisten lääkkeiden tarve ennusti tiopuriineja saavilla potilailla suurempaa leikkausriskiä. Kolektomian todennäköisyys oli sekä tiopuriinia että biologista lääkettä saaneilla 13,6 %, ja tiopuriineja ilman biologista lääkettä saaneilla 7 %. (11) Mao ym. havaitsivat, että anti-TNF-hoito pienensi kolektomiatodennäköisyyttä, OR=0,67 (38). Sandborn ym. havaitsivat samoin, että infliksimabi aiheutti 7 %:n absoluuttisen leikkausriskin vähenemisen (39). Adalimumabilla taas ei ole havaittu merkittävää kolektomioita vähentävää vaikutusta (38, 40). Maon ym. mukaan leikkaustodennäköisyys on suurempi adalimumabilla kuin infliksimabilla (38).

Tarkoituksena on selvittää suomalaisesta aineistosta, kuinka suuri osuus haavaista koliittia sairastavista päätyy leikkaushoitoon. Samalla tutkitaan, mitkä tekijät vaikuttavat leikkaukseen joutumisen todennäköisyyteen sekä mitkä ovat olleet tyypillisimmät leikkaussyt ja leikkaustavat. Suomesta vähän tietoa, kuinka moni potilaista hoidetaan lopulta kolektomialla.

2. AINEISTO JA MENETELMÄT

Aineistona toimi Tampereen yliopistollisen sairaalan IBD-rekisteri. Rekisteriin kerättiin prospektiivisesti kaikki Tampereen alueen yli 15-vuotiaat IBD-potilaat välillä 1986–2007. Ennen vuotta 1986 diagnosoidut tapaukset koottiin retrospektiivisesti. Vuoteen 1999 rekisteri kattoi koko Pirkanmaan alueen potilaat, vuoden 2000 jälkeen seuranta hajaantui ja osa potilaista jäi rekisterin ulkopuolelle. Haavainen koliitti diagnosoitiin ripuli- tai veriulosteoireen sekä yhteensopivien endoskooppisten ja histopatologisten löydösten perusteella. Yhteensä rekisterissä on potilaita 1928, ja heistä 1265:lla on ulseratiivinen koliitti. (3)

Rekisteristä poimittiin haavaista koliittia sairastavat potilaat, jotka on leikattu. Heistä kerättiin tietoja sukupuolesta, diagnoosivuodesta, iästä diagnoosihetkellä, tulehdusarvoista diagnoosihetkellä, leikkausvuodesta, leikkaussyystä, leikkaustavasta, taudin laajuudesta leikkaushetkellä, käytetystä lääkityksestä ennen leikkausta, mahdollisesta sklerosoivasta kolangiitista sekä mahdollisesta raskaudesta tai synnytyksestä puolen vuoden sisällä ennen kolektomiaa. Tietoja, joita rekisterissä ei ollut, kerättiin leikattujen potilaiden sairauskertomuksista.

Taudin laajuus leikkaushetkellä jaoteltiin proktiittiin, vasemmanpuoliseen koliittiin ja laaja-alaiseen koliittiin Montreal-luokituksen mukaisesti (taulukko 1) (19). Käytettynä lääkityksenä huomioitiin mesalatsiini, sulfasalatsiini, kortikosteroidit, tiopuriinit atsatiopriini ja 6-merkaptopuriini,

siklosporiini sekä biologiset lääkkeet infliksimabi ja adalimumabi. Kortikosteroidien käytössä otettiin erikseen huomioon useita kuureja tai yli kaksi kuuria vuoden aikana saaneet potilaat. Atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia käyttäneeksi potilas laskettiin vasta, kun hän oli käyttänyt lääkettä yli kolme kuukautta. Silloin tiopuriinien vaikutus oli ehtinyt alkaa (11). Leikkaussyyt jaoteltiin fulminanttiin koliittiin, toksiseen megakooloniin, perforaatioon, verenvuotoon, kortikosteroidiriippuvuuteen, muihin ongelmiin lääkityksessä, vaikeisiin oireisiin, potilaan tahtoon, dysplasiaan, syöpään tai näiden yhdistelmiin. Leikkaustapoina huomioitiin subtotaalinen kolektomia ja ileostomia, panproktokolektomia ja ileostomia, subtotaalinen kolektomia ja ileorektostomia sekä panproktokolektomia ja IPAA. Ileoanaaliliitosleikkauksista merkittiin myös, monessako vaiheessa toimenpide suoritettiin.

Kerätyt tiedot taulukoitiin ja niitä analysoitiin SPSS 23 - ohjelmalla. Kaikkien kerättyjen muuttujien arvojen jakautumiset potilaiden kesken määritettiin, ja niiden muutoksia vuosikymmenittäin tutkittiin. Vertailuaineistona toimivat IBD-rekisterin ulseratiivista koliittia sairastavat potilaat, joita ei ole leikattu.

3. TULOKSET

Rekisterin potilaista 1265 sairastaa tai sairasti haavaista koliittia, ja leikattujen osuus heistä on 11,3 % (n=143). Keskimääräinen seuranta-aika koko potilasjoukolla on 14,4 vuotta (mediaani 13,0). Kaikki tiedot löytyivät 74 potilaalta. Leikattujen potilaiden demografisia tietoja on esitetty taulukossa 6.

Leikkaukseen joutuneet potilaat on diagnosoitu vuosina 1965–2004, mukaan lukien yksi vuonna 1955 diagnosoitu potilas. Eniten tapauksia diagnosoitiin 1980-luvulla. Kun kaikki haavaiseen koliittiin sairastuneet potilaat otetaan huomioon, leikattiin 2000-luvulla sairastuneita merkittävästi

vähemmän kuin ennen 1970-lukua sairastuneita ($p=0.356$; 95% CI 0.187-0.677) (taulukko 7, kuvio 1).

Taulukko 6. Perustietoja leikatuista potilaista

Taudin laajuus leikkaushetkellä	pankoliitti 86,7 % (n=117) vasemmanpuolinen koliitti 13,3 % (n=17)
Ikä diagnoosihetkellä	mean 31 v. mediaani 28 v.
Sairastamisaika*	mean 6 v. mediaani 4 v.
Sklerosoiva kolangiitti	6,3 % (n=9)
Lääkkeet	Käytäneiden osuus potilaista
5-ASA	sulfasalatsiini 44,8 % (n=64) mesalatsiini 20,3 % (n=29) molempia 23,1 % (n= 33)
Kortikosteroidit	52,4 % (n=75) runsaasti 36,4 % (n=52) kohtalaisesti
Atsatiopriini	8,4 % (n=12)
Siklosporiini	11,9 % (n=17)
Infliximabi	1,4 % (n = 2)
Adalimumabi	0,7 % (n = 1)

UC = ulseratiivinen koliitti; *aika diagnoosista leikkaukseen, vuoden tarkkuudella

Leikatuista potilaista miehiä oli 55,2 % (n=79). Keskiarvo leikattujen potilaiden iästä diagnoosihetkellä oli 31 vuotta. Ikä diagnoosihetkellä oli 25–29 vuotta 19,6 %:lla (n=28) leikatuista. Kyseinen ikä oli yleisin sairastumisikä sekä miehillä että naisilla. Sairastuminen alle 40-vuotiaana (n=90) oli yleisempää kuin yli 40-vuotiaana.

Tieto CRP:stä tai laskosta diagnoosihetkellä löytyi 51,8 % (n=74) potilaista, joista 51,4 %:lla (n=38) arvo oli vähintään 30 mg/l tai mm/h. Taudin laajuus leikkaushetkellä oli pankoliitti 86,7 %:ssa tapauksista. Muilla leikatuilla potilailla laajuus oli vasemmanpuolinen koliitti. Proktiitteja ei ollut.

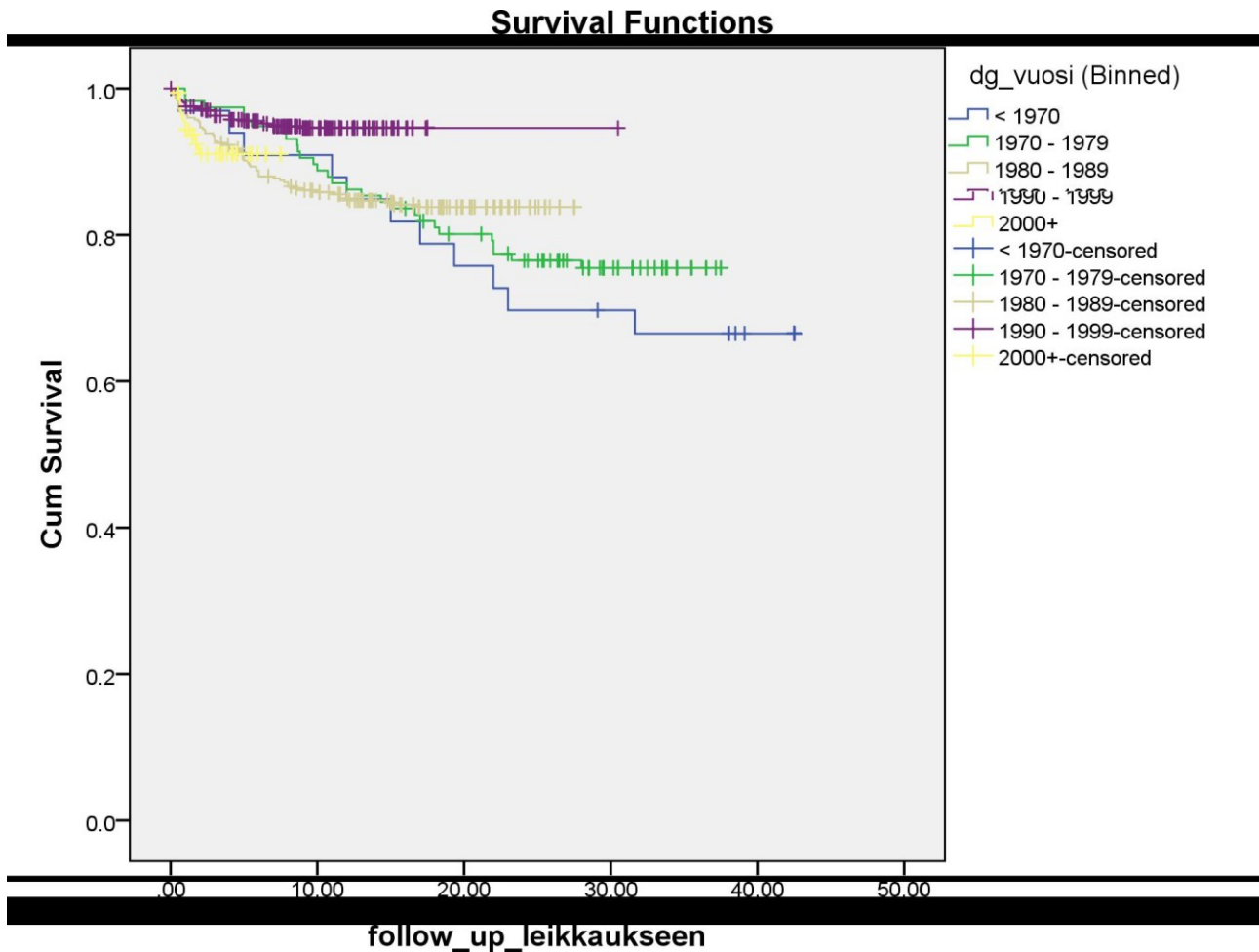
Taulukko 7. Leikkaukseen joutuneet potilaat diagnoosijankohdan mukaan.

dg_vuosi (Binned) * leikkaus Crosstabulation

			leikkaus		Total
			0	1	
dg_vuosi (Binned) < 1970	Count		22	11	33
	% within dg_vuosi (Binned)		66.7%	33.3%	100.0%
1970 - 1979	Count		88	28	116
	% within dg_vuosi (Binned)		75.9%	24.1%	100.0%
1980 - 1989	Count		316	60	376
	% within dg_vuosi (Binned)		84.0%	16.0%	100.0%
1990 - 1999	Count		540	30	570
	% within dg_vuosi (Binned)		94.7%	5.3%	100.0%
2000+	Count		156	14	170
	% within dg_vuosi (Binned)		91.8%	8.2%	100.0%
Total	Count		1122	143	1265
	% within dg_vuosi (Binned)		88.7%	11.3%	100.0%

4,9 % leikatuista potilaista ei ollut käyttänyt sulfasalatsiinia eikä mesalatsiinia. Sulfasalatsiinia saaneita oli eniten 1970- ja 1980-luvuilla diagnosoiduissa. Sen jälkeen määrä vähentyi, ja 2000-luvulla diagnosoiduissa käyttäjiä ei ollut. Ensimmäiset mesalatsiinia saaneet potilaat diagnosoitiin 1980-luvulla, ja 2000-luvulla diagnosoiduista sen käyttäjiä oli eniten.

52,4 % potilaista oli saanut kortikosteroideja sekä systeemisesti että vähintään kaksi kuuria vuoden sisällä operaatiota edeltävästi. 36,4 % potilaista oli käyttänyt alle 2 kuuria vuoden sisällä, ja 3,5 % ei ollut saanut kortikosteroideja. Kortikosteroidien käytössä ei tapahtunut muutoksia ajan suhteen.



Kuvio 1. Ilman leikkausta selvinneiden osuus eri aikoina diagnosoiduista potilaista.

Tiopuriineista atsatiopriinia oli käyttänyt leikkaukseen joutuneista 8,4 % (n=12). 6-merkaptopuriinia ei käytetty. Ensimmäinen atsatiopriinia käyttänyt potilas oli diagnosoitu 1970-luvulla, minkä jälkeen käyttäjien määrä nousi, mutta oli 2000-luvulla diagnosoitujen joukossa pieni.

Siklosporiinia sai 11,9 % (n=17) leikatuista potilaista. Ensimmäinen siklosporiinia saanut potilas oli diagnosoitu 1970-luvulla. Käyttäjien määrä nousi, ja 1990-luvulla diagnosoiduista lähtien käyttäjien määrä oli hieman suurempi kuin atsatiopriinin.

Biologisista lääkkeitä yksi (0,7 %) 1980-luvulla diagnosoitu potilas oli saanut sekä infliksimabia että adalimumabia. Yksi (0,7 %) 2000-luvulla diagnosoitu potilas sai infliksimabia. Golimumabia tai vedolitsumabia ei käytetty.

Sklerosoiva kolangiitti oli 6,3 %:lla (n=9) potilaista. Lisäksi yhdellä potilaalla oli ollut raskaus tai synnytys puolen vuoden sisällä ennen leikkausta.

Leikkaussyistä akuutteja oli 34,3 % ja kroonisia 51,1 % (taulukko 8). Harvinaisimpia syitä ei ole laskettu mukaan akuuttien tai kroonisten syiden osuuksiin. Akuuteiksi syiksi laskettiin fulminantti koliitti, toksinen megakoolon, perforaatio, verenvuoto ja näiden yhdistelmät. Kroonisiksi syiksi laskettiin kortikosteroidiriippuvuus, muut ongelmat lääkityksessä, vaikeat oireet, potilaan tahto ja näiden yhdistelmät. Akuuttien ja kroonisten syiden lisäksi dysplasia ja syövän ehkäisy selittivät 7,7 % (n=11) leikkauksista. Leikkaussyiden jakaumassa tapahtui muutos 1980-luvulla. Toksisia megakooloneita ei ole ollut 1980-luvun jälkeen, kun taas fulminantti koliitti on ollut yleisin leikkaussyy. 1980-luvulla leikattujen joukossa oli muita vuosikymmeniä runsaammin syövän ehkäisemiseksi tehtyjä leikkauksia.

Taulukko 8. Potilaiden leikkaussyyt

LEIKKAUSSYY	OSUUS POTILAISTA
Akuutit syyt	34,3 %
Fulminantti koliitti	25,9 %
Toksinen megakoolon	3,5 %
Perforaatio	2,1 %
Verenvuoto	2,1 %
Krooniset syyt	51,1 %
Kortikosteroidiriippuvuus	14,0 %
Muut ongelmat lääkityksessä	15,4 %
Vaikeat oireet	9,1 %
Potilaan tahto	0,7 %
Dysplasia, syöpä, syövän ehkäisy	7,7 %

Leikkaustapoja olivat kaksivaiheinen IPAA (33,6 %), yksivaiheinen IPAA (20,3 %) sekä panproktokolektomia ja ileostomia (18,2 %). Lisäksi 8,4 % potilaista leikattiin kolmevaiheisella IPAA:lla tai subtotaalisella kolektomialla, ileostomialla ja erillisellä proktektomialla. 1970- ja 1980-luvuilla panproktokolektomia ileostomialla oli tyypillisin leikkaustapa. IPAA tuli 1980-luvulla, minkä jälkeen se oli tavallisin valinta. 2000-luvulla lähes kaikki leikkaukset olivat ileoanaaliliitosleikkauksia, vaikka potilaat käyvät läpi eri määrän leikkausvaiheita.

4. POHDINTA

Rekisterin potilaiden joukossa kolektomian osuus on 11,3 %, kun keskimääräinen seuranta-aika on 14,4 vuotta. Tyypillisesti leikkaukseen on esitetty joutuvan 15–45 % potilaista (1, 4, 18, 20). Tutkimustuloksensa leikkaukseen joutuneiden osuutena esittivät myös Canas-Ventura ym. 2014 ja Matsumoto ym. 2014. Heidän tuloksensa olivat 8,9 % ja 33,3 % (taulukko 4). (9, 11)

Vertaamista aiempiin havaintoihin hankaloittaa, että harvoissa tutkimuksissa on esitetty kolektomiaan joutuneiden osuus potilaista. Yleensä on laskettu kumulatiivisia insidenssejä tiettyjen vuosien kuluttua sairastumisesta. Rekisterin potilasjoukossa on eri aikoina diagnosoituja ja eripituisen ajan tautinsa kanssa ennen leikkausta eläneitä. Pätevä vertaus edellyttäisi potilaiden luokittelamista eripituisten sairastamisaikojen mukaan.

Canas-Venturan ym. tutkimuksen leikattujen osuus 8,9 % muistuttaa Tampereen rekisterin leikattujen osuutta 11,3 %, mutta aineistot ovat olleet hyvin erilaiset. Canas-Venturan ym. potilaat olivat Espanjassa 1980–2009 välillä diagnosoituja, ja keskimääräinen seuranta-aika oli 98 kuukautta. He kaikki olivat saaneet lääkitykseksi atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia. Syövästä tai dysplasiasta johtuvat kolektomiat oli lisäksi poissuljettu. (11) Tampereen aineiston leikatuista potilaista vain 8,4 % oli saanut tiopuriineja. Syövän ehkäisy ja dysplasia selittivät 7,7 % leikkauksista. Tampereen aineistossa on myös aiemmilla vuosikymmenillä diagnosoituja potilaita

kuin Canas-Venturalla ym. Potilailla, joilla tarvitaan lääkitykseksi tiopuriineja, on todennäköisesti lähtökohtaisesti vaikeampi tauti kuin potilailla, jotka eivät tarvitse tiopuriineja. Tällöin Canas-Venturan ym. leikattujen osuuden tulisi olla selvästikin suurempi kuin Tampereen aineiston, koska atsatiopriinin käyttö oli siinä vähäistä. Se sekoittaa myös, että Tampereen rekisterin potilaista osa on leikattu jo ennen tiopuriinien käyttööntuloa. Syövästä ja dysplasioista johtuvien kolektomioiden poissulkeminen on voinut Canas-Venturan ym. tutkimuksessa vaikuttaa, että leikattujen osuus oli todellisuutta pienempi. Silloin ero Espanjan ja Tampereen alueen tuloksien välillä olisi suurempi. On myös ollut ristiriitaisia tutkimustuloksia, onko aiemmilla vuosikymmenillä diagnosoiduilla ollut suurempi leikkausriski kuin myöhemmin diagnosoiduilla (15, 22, 23, 26, 27, 31, 32). Koska Tampereen aineistossa on mukana aiemmin diagnosoituja potilaita, voisi se johtaa siihen, että leikattujen osuus on suurempi kuin Canas-Venturan ym. aineiston, joka on kokonaan hieman myöhemmältä ajalta.

Matsumoton ym. tulos poikkeaa Tampereen alueen tuloksesta enemmän kuin Canas-Venturan ym., ja myös Matsumoton ym. tutkimuksessa aineisto on ollut selvästi erilainen kuin nyt tarkastellussa rekisterissä (9, 11). Matsumoton ym. potilaat oli diagnosoitu Japanissa vuoden 2000 jälkeen, ja heitä oli seurattu 2011 asti. Leikkaukseen joutuneiden osuus 33,3 % kuvaa kolektomiatodennäköisyyttä vain sillä osalla potilaista, joka oli joutunut ennen leikkausta sairaalahoitoon koliitin pahenemisen takia. (9) Matsumoton ym. aineisto oli huomattavasti tuoreempi kuin Tampereen alueen. Kun ei ole voitu yksiselitteisesti sanoa, että leikkaustodennäköisyys on muuttunut vuosien kuluessa, ei Tampereen aineiston leikattujen osuuden sen perusteella välttämättä pitäisi erota Japanin luvuista. Sen sijaan se, että Matsumoto ym. ovat laskeneet leikattujen osuuden vain sairaalaan joutuneista potilaista, on voinut vaikuttaa tulokseen. Sairaalaan joutuvilla potilailla on todennäköisesti vakavampi tauti ja suurempi leikkausriski kuin sairaalaan joutumattomilla. Jos Matsumoton ym. perusjoukkona olisivat olleet kaikki haavaista koliittia sairastavat, leikattujen osuus olisi voinut olla pienempi.

Kolektomian osuus 11,3 % muistuttaa aiempien tutkimusten kumulatiivisia leikkaustodennäköisyyksiä viiden tai kymmenen vuoden kohdalla tutkimuksesta riippuen (taulukko 4). Esimerkiksi Frolkis ym. ja Samuel ym. saivat vuonna 2013 viiden vuoden kumulatiiviseksi

kolektomiatodennäköisyyksiksi 11,6 % ja 13,1 % (15, 22). Heidän aineistoissaan oli myös samanlaisuutta keskenään sekä Tampereen alueen rekisterin kanssa. Potilaat olivat kaikissa laajalta aikaväliltä, sillä Samuelin ym. potilaat oli diagnosoitu Minnesotassa vuosina 1970–2004 ja Frolkiksen ym. systemaattisen katsauksen potilaat oli diagnosoitu välillä 1955–2013 (15, 22). Samuelin ym. potilaita oli seurattu keskimäärin 13,9 vuotta. Samuelin ym. aineistossa oli poikkeavaa se, että potilaista tavallista useampi oli työssä terveydenhuoltoalalla. (15) Sen olisi ollut mahdollista vaikuttaa, kuinka nopeasti oireiden alusta potilaat hakeutuivat hoitoon. Tauti olisi saatettu saada tällöin aikaisemmin lääkkein hallintaan, ennen kuin se ehti pahentua ja laajentua. Terveydenhuoltoalan työntekijöiden motivaatio käyttää lääkkeitä ja harkita elämäntapojaan olisi voinut myös joissain tapauksissa olla parempi kuin keskimääräisen väestön. Niiden pohjalta olisi ollut mahdollista, että leikkaustodennäköisyys olisi ollut Samuelin ym. tutkimuksessa hieman pienempi kuin muuten, mutta esimerkiksi Frolkikseen ym. verrattuna se ei pidä paikkaansa. Samuelin ym. tutkimus sisältyi Frolkiksen ym. katsaukseen, mutta katsaus sisälsi kaksitoista muuta haavaista koliitin leikkausriskiä käsittelevää tutkimusta (22).

Viiden vuoden kumulatiivinen kolektomiatodennäköisyys oli suhteellisen lähellä lukua 11,3 % myös Vester-Andersenin ym. tutkimuksessa vuonna 2014 (taulukko 4) (25). Leikattuja oli viiden vuoden kohdalla 10,4 %, mutta aineiston keräysajankohta oli hyvin erilainen kuin Tampereella, Minnesotassa tai Frolkiksen ym. katsauksessa (15, 22, 25). Potilaat oli diagnosoitu vuosina 2003–2004 Kööpenhaminan alueella Tanskassa, ja heitä oli seurattu seitsemän vuotta (25). Jos haavaisten koliitin leikkaustodennäköisyys on yleisesti vähentynyt vuosikymmenten myötä, tulos ei olisi vertailukelpoinen pitkälti 1900-luvun puolelta alkavien aineistojen kanssa (22, 23, 27, 31). Jos taas leikkaustodennäköisyys ei ole muuttunut, mihin viittaavaa myös on havaittu, Kööpenhaminan tulosta voisi verrata laajempiin aineistoihin, joiden tuloksia se tässä tapauksessa muistuttaa (15, 26, 32).

Kymmenen vuoden kumulatiivisia leikkaustodennäköisyyksiä on aiemmissa tutkimuksissa sekä yli että alle 11,3 % (taulukko 4). Lähimpinä alle ovat olleet Hoiien ym. 2007 8,7 %, Canas-Ventura ym. 2014 8,8 % ja Solbergin ym. 2009 9,8 % (11, 28, 29). Lähimpänä yli on ollut Frolkiksen ym. tulos 15,6 % (22). Hoiien ym., Canas-Venturan ym. ja Solbergin ym. tutkimuksissa on keskenään

samanlaista, että ne ovat pääosin Euroopasta ja lähes samankaltaiselta ajanjaksolta (11, 28, 29). Hoién ym. potilaat oli diagnosoitu 1991–1993 useammassa eri keskuksessa Etelä- ja Pohjois-Euroopassa sekä Israelissa, ja heitä seurattiin kymmenen vuotta (28). Solbergin ym. potilaat oli diagnosoitu 1990–1994 Kaakkois-Norjassa, ja heitä seurattiin myös kymmenen vuotta (29). Canas-Venturan ym. potilaat taas oli diagnosoitu hieman laajemmalla aikavälillä, 1980–2009, Espanjassa, ja keskimääräinen seuranta-aika oli vain hieman vähemmän kuin Hoiella ym. ja Solbergilla ym., noin kahdeksan vuotta (11). Kaikkien kolmen tutkimuksen aineisto oli myöhemmältä ajalta kuin Tampereen rekisterin. Canas-Venturan ym. aineisto poikkesi sekä Hoiesta ym., Solbergista ym. että Tampereen aineistosta sisäänottokriteeriensä mukaan (11, 28, 29). Espanjalaisessa tutkimuksessa kaikki potilaat olivat tiopuriinien käyttäjiä, kun taas etenkin Tampereella niiden käyttö oli vähäistä. Samoin syövästä ja dysplasiasta johtuvat leikkaukset oli poissuljettu, toisin kuin muissa. (11)

Ikä diagnosoituhetkellä oli rekisterin leikattujen potilaiden joukossa samansuuntainen kuin yleisesti tautiin sairastuvilla, koska sairastuminen on tyypillisintä nuorena, alle 30-vuotiaana (4 - 7, 9). Leikatuista 19,6 % oli diagnosoitu 25–29-vuotiaana. Manninen ym. selvittivät diagnosoituhetken iän mediaanin kaikille rekisterin haavaiseen koliittiin sairastuneille potilaille (3). Tulos oli 33 vuotta (3). Vastaavan arvon, 33–34 vuotta, saivat toisista aineistoista myös Canas-Ventura ym. ja Vind ym (7, 11). Leikattujen potilaiden diagnosoituhetken iän mediaani taas oli 28 vuotta. Nuorempina diagnosoidut potilaat saattavat olla suuremmassa riskissä joutua leikkaukseen.

Matsumoto ym. toivat myös ilmi diagnosoituhetken iän keskiarvoja eri potilasryhmillä. Heidän aineistossaan ilman kolektomiaa selvinneet potilaat oli kuitenkin diagnosoitu keskimäärin nuorempina kuin leikkauksen tarvinneet potilaat. Kaikkien potilaiden keskimääräinen ikä diagnosoituhetkellä oli 34 vuotta. Sairaalaan koliitin pahenemisen takia joutuneiden diagnosoituhetken iän keskiarvo taas oli 33 vuotta. Heidät taas jaettiin leikkaukseen joutuneisiin ja ilman leikkausta selvinneisiin. Kolektomiaan joutuneiden diagnosoituhetken iän keskiarvo oli 34 vuota, ja ilman leikkausta selvinneiden 32 vuotta, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää. (9) Tampereen rekisterin leikattujen potilaiden ikäkeskiarvo diagnosoituhetkellä oli 31 vuotta, mikä muistuttaisi Matsumoton ym. aineiston ilman leikkausta selvinneitä potilaita, jos Matsumoton ym. tutkimuksessa ero diagnosoituhetken iässä ryhmien välillä olisi ollut merkitsevää. Matsumoton ym.

tutkimuksen potilaat oli diagnosoitu ja seurattu myöhemmin ja lyhyemmällä ajanjaksolla (2000–2011) kuin Tampereella. Heidän seurannassaan tulivat esille noin kymmenen vuoden sisällä diagnoosista suoritettut leikkaukset. (9) Tampereen aineistossa potilasta oli mahdollista seurata vuosikymmeniä.

Miesten osuus leikatuissa oli hieman suurempi kuin kaikkien haavaista koliittia sairastavien joukossa. Leikatuissa miehiä oli 55,2 % ja kaikissa potilaissa 54 % (3). Koska miesten osuus haavaista koliittia sairastavista on aiempien tutkimusten mukaan ollut yleensä 50–58 %, molemmat luvut sopivat välille, ja ero on pieni (6, 10 - 12, 14, 15, 25). Leikattujen potilaiden sukupuolijakaumaa ovat tarkastelleet Hoie ym., Leijonmarck ym., Matsumoto ym. ja Targownik ym. (9, 24, 26, 28). Targownikin ym. aineistossa kolektomiaan joutuneista miehiä oli 56 %, ja Leijonmarckin ym. mukaan 54,3 %. Kumpikaan tutkimus ei ilmoittanut miesten osuutta kaikista potilaista, mutta leikatuissa miesten osuudet muistuttavat vahvasti Tampereen aineiston tulosta. Leijonmarckin ym. ja Targownikin ym. tutkimukset eroavat toisistaan merkittävästi aineistoltaan: Leijonmarckin ym. potilaat olivat vuosilta 1955–1984, kun Targownikin ym. aineisto alkoi vasta vuodesta 1987, ja viimeiset mukaan otetut potilaat oli diagnosoitu vuonna 2008. (24, 26) Tampereen aineisto sen sijaan kattoi molempien tutkimusten aikaa.

Hoie ym. ja Matsumoto ym. saivat leikattujen sukupuolijakaumasta hieman erilaiset tulokset: Hoien ym. mukaan kolektomiaan päätyneistä miehiä oli 49,2 %, ja Matsumoton ym. mukaan 60 %. Hoien ym. tulos oli alhaisempi kuin muiden, vaikka miesten osuus kaikista potilaista oli heidänkin aineistossaan yli puolet. Matsumoton aineisto oli erilainen, koska luku kuvaa vain ennen leikkausta sairaalahoitoon joutuneiden potilaiden joukkoa, jossa miehiä oli yhteensä 57,3 %. (9, 28)

Sukupuolten erot rekisterissä voisivat sopia siihen, että miessukupuoli olisi riskitekijä leikkaukselle. Ero on kuitenkin hyvin pieni, eikä siitä voi tehdä päätelmiä. Syitä sille, miksi miesten leikkaustodennäköisyys olisi suurempi, ei varmaksi tiedetä (24). Ei ole tutkittu, onko miesten haavainen koliitti erilainen, laajempi tai vakavampi kuin naisten. On epäilty, että selitys voisi ainakin osittain olla käyttäytymisen eroissa: Naiset saattaisivat oireiden alkamisen jälkeen

hakeutua nopeammin tutkimuksiin kuin miehet, jolloin tauti ei ehtisi heillä kehittyä yhtä paljoa ennen hoidon aloittamista. On myös epäilty, että naiset saattaisivat sitoutua lääkehoitoon paremmin, ja vastustaa enemmän ajatusta leikkauksesta. Heille kehonkuva voisi olla tärkeämpi kuin miehille, ja leikkauksiin liittyvät riskit muun muassa fertiilitteen suhteen voisivat tehdä kolektomiasta naisille vielä epämiellyttävämmän ratkaisun kuin miehille. Toisaalta on myös havaintoja, että miehet sairastuisivat kolorektaalisyöpään naisia useammin, mikä voisi osaltaan tehdä leikkauksesta miehille hieman todennäköisemmän. (24) Toisaalta se, että miehille kolorektaalisyöpään sairastuminen on todennäköisempää kuin naisille, olisi mahdollista johtua miesten huonommasta sitoutumisesta koliitin hoitoon.

Koliitin laajuus leikkaushetkellä oli aineiston potilaista 86,7 %:lla pankoliitti ja lopuilla 13,3 %:lla vasemmanpuolinen koliitti. Samansuuntaisia tuloksia ovat aiemmin saaneet Burisch ym., Hoie ym., Lakatos ym. ja Vester-Andersen ym. (6, 10, 16, 28). Hoiien ym. tutkimuksessa, joka käsitti potilaita monista Euroopan maista sekä Israelista, pankoliitin ja vasemmanpuolisen koliitin osuudet olivat 89 % ja 11 %. Heidän 781 potilastaan oli diagnosoitu vuosina 1991–1993, ja kymmenen vuoden seurannan aikana 8,7 % leikattiin. Leikatuista 49,1 %:lla tauti oli ollut pankoliitti jo diagnoosihetkellä. Jos tauti seurannan aikana potilaalla laajeni distaalista koliitista pankoliitiksi, leikkauriski kymmenen vuoden sisällä oli 39 % eli selvästi korkeampi kuin aineistossa keskimäärin. (28) Vaikka Hoiien ym. aineisto on lyhyemmältä ajalta ja laajemmalla alueelta kuin Tampereen, taudinlaajuudet leikkaushetkellä ovat samankaltaisia.

Lakatoksella ym. ja Vester-Andersenilla ym. taudin laajuus leikkaushetkellä oli pankoliitti 80 %:lla aineiston potilaista (6, 16). Lakatoksen ym. 220 potilasta oli diagnosoitu Unkarissa vuosina 2002–2006, ja heistä 22,2 %:lla taudin laajuus oli pankoliitti jo diagnoosihetkellä. Kaikista potilaista 21,3 % leikattiin viiden vuoden seurannassa. Maligniteetit suljettiin pois. (6) Vester-Andersenin ym. 300 potilasta taas oli diagnosoitu Tanskassa samoihin aikoihin kuin Lakatoksen ym. potilaat, vuosina 2003–2004, ja seurattu kolme vuotta pidempään, vuoden 2011 loppuun asti. Heistä 12 % (n=35) leikattiin seuranta-aikana. Jo diagnoosihetkellä tauti oli pankoliitti kaikista potilaista 27 %:lla. (16) Lakatoksen ym. ja Vester-Andersenin ym. tutkimuksissa on taudin laajuuksien suhteen paljon samankaltaisuuksia, vaikka leikkaukseen joutuneiden potilaiden osuus on Lakatoksella ym.

suurempi, vaikka seuranta on lyhyempi. Leikkaukseen joutuneiden osuus Lakatoksella ym. on myös suurempi kuin Tampereen aineistossa. Samoin seuranta-ajat ovat sekä Lakatoksella ym. että Vester-Andersenilla ym. lyhyemmät kuin Tampereella. Niistä huolimatta tulokset taudin laajuuksista ovat yhteneväisiä. (6, 16)

Burischin ym. aineistossa taas pankoliitin osuus leikkaushetkellä oli pienempi kuin Tampereen aineistossa, Hoiella ym., Lakatoksella ym. ja Vester-Andersenilla ym.: 65 %. Vasemmanpuolista koliittia oli 30 %, ja proktiittia 5 %. (10) Muissa tutkimuksissa proktiitin osuus on ollut yleensä mainitsemattoman pieni. Burischin ym. tutkimus erosi myös tutkimusajankohdaltaan ja seuranta-ajaltaan. Potilaat diagnosoitiin useassa eri keskuksessa Euroopan alueella vuonna 2010, myöhemmin kuin muissa edellä mainituissa tutkimuksissa. Seuranta kesti vain vuoden, kun esimerkiksi Hoiien ym. tutkimuksessa seuranta oli kymmenen vuotta ja Lakatoksella ym. viisi vuotta. Toisaalta Burischin ym. potilasmäärä oli lähes yhtä suuri kuin Hoiella ym., 710 UC-potilasta, joista 3 % (n = 22) leikattiin seuranta-aikana. (10) Leikattujen osuus kaikista potilaista on siis seurannan lyhyden takia huomattavasti pienempi kuin muissa tutkimuksissa. Se voisi vaikuttaa myös taudin laajuusmuotojen esiintymiseen leikkaushetkellä.

Yleisesti tämän tutkimuksen aineiston sekä aiempien tutkimusten perusteella vaikuttaa, että leikkausta tarvitsevien potilaiden taudin laajuus on selvästi yleisimmin pankoliitti. Proktiitti vaatii harvoin leikkaushoitoa. On myös tuloksia, että taudin laajeneminen seurannassa pankoliitiksi ennustaisi suurempaa leikkaukseen joutumisen riskiä (28).

Tämän tutkimuksen vahvuudet olivat kattava rekisteri ja potilaiden sairauskertomusten hyvä saatavuus. Puuttuvia sairauskertomuksen osia oli harvoilla aineiston potilaista, ja ne johtuivat muutosta paikkakunnalle tai pois. Keskeisimmät tiedot eli sukupuoli ja diagnosointi-ikä löytyivät kaikilta.

Tutkimuksen puutteita sen sijaan olivat tietyissä kohdissa sairauskertomusten tulkinnanvaraisuus sekä puuttuvat tiedot tiettyjen tutkittujen asioiden kohdalla. Sairauskertomukset eivät aina olleet selkeitä ja johdonmukaisia, ja osa potilaista oli rajatapauksia, jotka oli luokiteltava johonkin muuttujien luokkaan tilastollista tarkastelua varten. Tilanteita oli eniten lääkkeiden käytön ja leikkaussyiden yhteydessä. Puuttuvia tietoja oli runsaasti CRP:n ja laskon kohdalla. Tietojen kerääjän puutteellinen lääketietous saattoi aiheuttaa yksittäisiä virheitä lääkkeiden käytön luokittelussa. Samoin leikkaussyiden luokittelussa yksittäisessä tapauksessa leikkaussyyn oli mahdollista tulla luokitelluksi väärin sairauskertomuksen ilmauksen väärinymmärryksen takia.

Tulosten yleistettävyyttä rajoittavat, että aineiston keräyspaikka ja -aika sekä paikalliset hoitokäytännöt vaikuttavat niihin. Haavaisessa koliitin esiintymisessä ja leikkaustodennäköisyyksissä on havaittu olevan ajallista ja maantieteellistä vaihtelua (2, 3, 5, 15, 22, 23, 26 - 28, 31). Leikkaukseen joutumiseen vaikuttavat todennäköisesti myös, missä vaiheessa potilaat hakeutuvat hoitoon, millä lääkkeillä tautia heidän hoitopaikassaan ensisijaisesti hoidetaan, minkälaisia leikkausindikaatioita noudatetaan ja minkälaisia leikkaustapoja käytetään.

Tämän tutkimuksen tavoite oli selvittää, kuinka suuri osuus haavaista koliittia sairastavista päätyy leikkaushoitoon suomalaisen aineiston mukaan, mitkä tekijät todennäköisyyteen vaikuttavat ja mitkä ovat tyypillisimmät leikkaussyt ja -tavat. Tulos leikkaushoitoon joutuvien osuudesta sopii aiempien tutkimusten moninaisten tulosten joukkoon, ja on pienempi kuin monet muualla saadut tulokset. Havaittiin, että nuori ikä diagnoosihetkellä saattaisi lisätä riskiä tarvita leikkaushoitoa. Sukupuolen vaikutusta leikkauriskiin ei tulosten pohjalta voitu päätellä. Taudin laajuus leikkaushetkellä oli selvästi tyypillisimmin pankoliitti. Krooniset leikkaussyt olivat yleisempiä kuin akuutit, mutta tyypillisin yksittäinen leikkaussy oli fulminantti koliitti. Leikkaustapa on ollut aineistossa useimmin kaksivaiheinen IPAA. Tulokset ovat hyvin yhteneväisiä muualla tehtyjen tutkimusten tulosten kanssa.

LÄHTEET

1. Färkkilä M, Heikkinen M, Isoniemi H, Puolakkainen P ym. Gastroenterologia ja hepatologia, 3. painos. Duodecim 2018;503–551
2. Jussila A, Virta LJ, Salomaa V, Mäki J, Jula A, Färkkilä MA. High and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in Finland with a clear North–South difference. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013;7:e256–62
3. Manninen P, Karvonen A-L, Huhtala H ym. The epidemiology of inflammatory bowel diseases in Finland. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2010;45:1063–67
4. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. *Lancet* 2012;380:1606–19
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM ym. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* 2012;142:46–54
6. Lakatos L, Kiss LS, David G ym. Incidence, Disease Phenotype at Diagnosis, and Early Disease Course in Inflammatory Bowel Diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2558–65
7. Vind I, Riis L, Jess T ym. Increasing Incidences of Inflammatory Bowel Disease and Decreasing Surgery Rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: A Population-Based Study from the Danish Crohn Colitis Database. *American Journal of Gastroenterology* 2006;101:1274–82
8. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH ym. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62:630–49
9. Matsumoto S, Yoshida Y. What are the factors that affect hospitalization and surgery for aggravation of ulcerative colitis? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2014;26:282–87
10. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S ym. Initial Disease Course and Treatment in an Inflammatory Bowel Disease Inception Cohort in Europe: The ECCO-EpiCom Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:36–46
11. Cañas-Ventura A, Márqueza L, Ricart E ym. Risk of colectomy in patients with ulcerative colitis under thiopurine treatment. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8:1287–93
12. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I ym. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008;57:1518–23
13. Niewiadomski O, Studd C, Hair C ym. Prospective population-based cohort of inflammatory bowel disease in the biologics era: Disease course and predictors of severity. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2015;30:1346–53
14. Rönnblom A, Holmström T, Tanghøj H, Karlbom U, Thörn M, Sjöberg D. Low colectomy rate five years after diagnosis of ulcerative colitis. Results from a prospective population-based cohort in

Sweden (ICURE) diagnosed during 2005-2009*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2016;51(11):1339–44

15. Samuel S, Ingle SB, Dhillon S ym. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2013;19(9):1858–66

16. Vester-Andersen MK, Prosberg MV, Jess T ym. Disease Course and Surgery Rates in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based, 7-Year Follow-Up Study in the Era of Immunomodulating Therapy. *Am J Gastroenterol* 2014;109:705–14

17. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641–57

18. Mowat C, Cole A, Windsor A ym. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571–607

19. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53

20. Ross H, Steele SR, Varma M ym. Practice Parameters for the Surgical Treatment of Ulcerative Colitis. *Dis Colon Rectum* 2014;57:5–22

21. Manninen P, Karvonen A-L, Huhtala H ym. The risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel diseases in Finland: A follow-up of 20 years. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013;11:551–557

22. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME ym. Risk of Surgery for Inflammatory Bowel Diseases Has Decreased Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Gastroenterology* 2013;145:996–1006

23. Jeuring SFG, Bours PHA, Zeegers MP ym. Disease Outcome of Ulcerative Colitis in an Era of Changing Treatment Strategies: Results from the Dutch Population-Based IBDSL Cohort. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015;837–45

24. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. The Epidemiology of Colectomy in Ulcerative Colitis: Results From a Population-Based Cohort. *American Journal of Gastroenterology* 2012;107:1228–35

25. Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg MV ym. Hospitalisation, surgical and medical recurrence rates in inflammatory bowel disease 2003–2011—A Danish population-based cohort study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8:1675–83

26. Leijonmarck CE, Persson PG, Hellers G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. *Gut* 1990;31:329–33

27. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielson NM, Wohlfahrt J, Jess T. Changes in medical treatment and surgical rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979–2011. *Gut* 2014;63:1607–16

28. Hoie O, Wolters FL, Riis L ym. Low Colectomy Rates in Ulcerative Colitis in an Unselected European Cohort Followed for 10 Years. *Gastroenterology* 2007;132:507–15
29. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J ym. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2009;44(4):431–40
30. Solberg IC, Høivik ML, Cvancarova M, Moum B & the IBSEN Study Group. Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2015;50:1456–62
31. Kaplan GG, Seow CH, Ghosh S ym. Decreasing Colectomy Rates for Ulcerative Colitis: A Population-Based Time Trend Study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1879–87
32. Bewtra M, Su C, Lewis JD. Trends in Hospitalization Rates for Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2007;5:597–601
33. Bohl JL, Sobba K. Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. *Surg Clin N Am* 2015;95:1211–32
34. Teeuwen PHE, Stommel MWJ, Bremers AJA, van der Wilt GJ, de Jong DJ, Bleichrodt RP. Colectomy in Patients with Acute Colitis: A Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2009;13:676–86
35. Helavirta I, Huhtala H, Hyöty M, Collin P, Aitola P. Restorative Proctocolectomy For Ulcerative Colitis in 1985–2009. *Scandinavian Journal of Surgery* 2016;105(2):73–77
36. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS ym. The Natural History of Corticosteroid Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2001;121:255–60
37. Duijvis NW, ten Hove AS, Ponsioen CIJ ym. Similar Short- and Long-term Colectomy Rates with Ciclosporin and Infliximab Treatment in Hospitalised Ulcerative Colitis Patients. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016;821–27
38. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2017;45:3–13
39. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG ym. Colectomy Rate Comparison After Treatment of Ulcerative Colitis With Placebo or Infliximab. *Gastroenterology* 2009;137:1250–60
40. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A ym. Adalimumab Therapy Is Associated With Reduced Risk of Hospitalization in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2014;146:110–18