

Fæcestransplantation som behandling af *Clostridium difficile*-infektion, colitis ulcerosa og metabolisk syndrom

Jepp West Carstensen¹ & Axel Kornerup Hansen²

Det har længe været kendt, at den menneskelige tarm huser milliarder af bakterier. Dette samfund bliver for tiden hyppigt beskrevet, og det står nu klart, at der langt fra blot er tale om et snylter-samfund på tålt ophold.

Tidligere har en egentlig karakteristisk af vores tarmflora været begrænset til, hvad man kunne påvise ved forskellige dyrkningsmetoder, men med den nyeste DNA-sekventeringsteknologi får vi i disse år indblik i et kolossalt, mangeartet og evolutionært veladapteret bakterielt samfund, kaldet mikrobiomet, der i genomisk diversitet og antal celler overgår vores eget [1]. Ved eftertanke giver denne evolutionære adaptation også god mening: Et mikrobiom, der stresser sin vært mindst muligt eller endog hjælper denne til et længere liv, vil blive selekteret frem for et, der gør værten syg.

Mikrobiomet beskrives i dag ofte som et »organ i organet«, hvilket skyldes dets mangeartede funktioner, der inkluderer udkonkurrering af invaderende patogener, nedbrydning af ufordøjelige makromolekyler og produktion af K-vitamin, kortkædede fedtsyrer mv. [2]. Mikrobiomet er selv afhængigt af induktion af den orale tolerans tidligt i livet, men denne præsentation af antigener for det unge immunsystem kan også ses som en slags sparringspartner for immunapparatet, der kan medvirke til at sikre en større grad af tolerance over for f.eks. allergener [3, 4].

Tarmen er i føtallivet steril, hvilket medfører, at ens tarmflora først tilkommer ved fødslen og i den første postnatale periode. Følgelig »arves« tarmfloraen fra ens forældre og andre, der omgiver barnet umiddelbart efter fødslen. I denne første tid etableres et stabilt samfund, der præges af kosten, og hvis sammensætning ikke umiddelbart uden unormale påvirkninger som f.eks. antibiotikabehandling lader sig ændre senere hen [5]. En sådan ændring kan dog i forskellige kliniske situationer være ønskværdigt og er da også blevet en etableret procedure: Rekolonisering via fæcestransplantation får i disse år større opmærksomhed inden for klinisk praksis.

FÆCESTRANSPLANTATION SOM METODE

Fæcestransplantation er første gang beskrevet i medicinsk litteratur i 1958 af *Eiseman et al* [6] og har si-

den oprådt sporadisk i litteraturen. Fæcestransplantation er i dag en kendt om end ikke specielt udbredt praksis i den vestlige verden, særligt i Holland, USA og Finland.

I Danmark er antallet af fæcestransplantationer, som er beskrevet i litteraturen, yderst sparsomt. Den anvendte metode i 1958 var installation af opslæmet fæces fra en rask donor introduceret som lavesment og efterfølgende retention af opløsningen, og dette udgør i dag én af tre anvendte metoder. De to andre er hhv. ved installation gennem nasogastrisk kateter og installation ved koloskopi. Effekten har vist sig at være den samme uanset installationsvej [7], og alle tre metoder har hver deres fordel: Lavesment og retention kan udføres i hjemmet, nasogastrisk kateter er mindre invasiv end koloskopi, men også mindre æstetisk [8]. Koloskopimetoden muliggør samtidig diagnose af evt. inflammatoriske tarm sygdomme, cancer mv. Før transplantationen vil man typisk hæmme patientens egen tarmflora vha. antibiotika for at øge chancen for en succesfuld rekolonisering.

Endelig bør donor og dennes fæces forud for behandling screenes for patogener, bl.a. hiv, hepatitis, *Clostridium difficile*-toksin, parasitter mv.

FÆCESTRANSPLANTATION I PRAKSIS

Fæcestransplantation er i praksis primært beskrevet som behandling inden for tre forskellige sygdomme: *C. difficile*-infektion, metabolisk syndrom og colitis ulcerosa.



STATUSARTIKEL

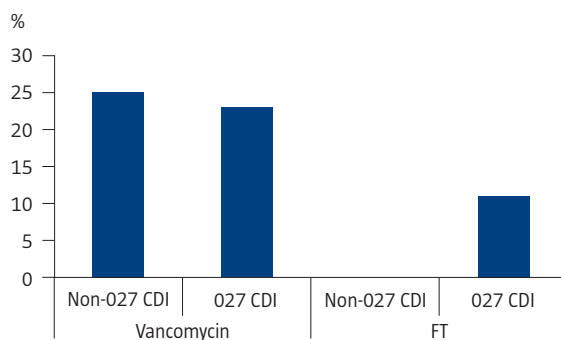
1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Panum Institutet, Københavns Universitet
2) Det Natur- og Biovidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2014;176:V03130176

Findes svaret i kummen? Fæcestransplantationer har i klinisk forsknings-sammenhæng vist sig som et brugbart redskab til behandling af tilbagevendende, hospitalserhvervede tarminfektioner, og noget tyder på, at applicerede ændringer af tarmfloraen kan bruges til behandling og forskning inden for et bredere spektrum af sygdomme.

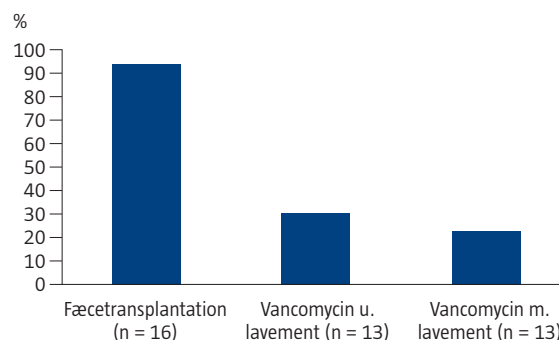
FIGUR 1

Tilbagevendende *Clostridium difficile*-infektioner (CDI) hos patienter efter behandling med vancomycin eller fæcestransplantation (FT) [12].



FIGUR 2

Resolution af *Clostridium difficile*-infektioner hos patienter efter behandling med hhv. vancomycin uden lavement, vancomycin med lavement eller fæcestransplantation [14].



Clostridium difficile-infektion

Den absolut mest udbredte brug af fæcestransplantationer finder i dag sted som behandling af tilbagevendende infektion med *C. difficile*. Gennem de seneste 20 år er *C. difficile* blevet en stadig hyppigere forekommende nosokomial infektion, der er årsag til antibiotikaassocieret diarré. Behandling med f.eks. rifampicin og/eller moxifloxacin har medført en øget resistens, især med fremkomsten af den hypervirulente såkaldte CD027-stamme, der er sværere at behandle, men som dog responderer på oral vancomycinbehandling [9]. Et behandlingsforløb af en *C. difficile*-infektion vil typisk enten være en engangsaffære eller et yoyoforløb med opblussen af symptomer efterfulgt af vancomycinbehandling og gentagen opblussen efter seponering af antibiotika. Det er i den sidstnævnte situation, at fæcestransplantation har sin berettigelse. Den hypotetiserede mekanisme bag behandlingen er, at *C. difficile* etablerer sig pga. manglende konkurrence fra et velfungerende mikrobiom, hvilket kan skabes ved at genetablere en normal tarmflora meget lig den, patienten havde før sygdomsudviklingen [10]. Denne behandlingsstrategi er beskrevet mange gange i litteraturen [11], men altid som retrospektive caseundersøgelser. Den største af disse er udført af Mattila *et al* [12] i 2012. Her blev 70 finske patienter behandlet med fæcestransplantation, og udfaldet i form af tilbagevenden af *C. difficile*-infektion efter konventionel vancomycinbehandling blev sammenlignet med udfaldet hos deltagere fra et andet studie [13]. Resultatet viste det samme som tidligere undersøgelser og talte for sig selv: 23-25% (hhv. 13/55 og 27/106) oplevede tilbagefald ved behandling med vancomycin sammenlignet med 0-10% (34/70 og 36/70) behandlet med fæcestransplantation (Figur 1).

Manglen på randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg har været et problem for kredibiliteten af fæcestransplantation som behandling. Et hollandsk forsøg fra 2013 har som det første af sin slags forsøgt at gøre op med dette. van Nood *et al* har således netop publiceret resultater for et sådant studie [14], og resultaterne lægger sig op af casestudierne: Fæcestransplantation udmærker sig ved en signifikant bedre procentdel af patienter, der oplever total resolution af deres symptomer sammenlignet med kontrolgrupper behandlet med vancomycin med eller uden lavement (Figur 2): $p < 0,001$ for fæcestransplantation sammenlignet med vancomycinbehandling med og uden lavement.

Metabolisk syndrom

Det giver intuitiv mening, at der er tæt korrelation mellem kosten og sammensætningen af vores tarmflora. Turnbaugh *et al* påviste i 2006 at obese mutantmus (ob/ob) har en markant anderledes fordeling af bakteriestammer end vildtypemus [15]. Man transplanterede tarmfloraen fra ob/ob-musene til slanke donormus på almindelig kost, og disse havde en mere energifattig afføring målt ved bombekalorimetri end kontroller, svarende til et øget energioptag som følge af deres tarmflora. Det er efterfølgende vist, at tarmfloraens sammensætning forstået som den kvantitative fordeling af de enkelte bakteriestammer ændres ved et skift i kosten efter blot en enkelt dag [16]. Det er på denne baggrund interessant at undersøge, om human fæcestransplantation fra slanke donorer til overvægtige patienter med metabolisk syndrom kan inducere vægttab og evt. nedsat insulinresistens. Vriese *et al* efterprøvede i 2012 denne hypotese, og resultatet var bemærkelsesværdigt [17]: Fæcestransplantationer inducerede ikke vægttab,

men nedsatte til gengæld insulinresistensen. Dette fund bevidner, at tarmfloraen har indflydelse på insulinfølsomheden i kroppen, da den nedsatte insulinresistens jo netop ikke var induceret af et vægttab. Hvorvidt denne ændring er varig, er dog usikkert. Dels pga. den i forvejen etablerede orale tolerans, der muligvis vil »dreje« tarmfloraen, så den kommer til at ligne den tidligere over tid. Dels pga. patienternes behov for varig kostændring, som formentlig i sig selv vil medføre et vægttab og/eller nedsat insulinresistens.

Colitis ulcerosa

I 1989 fremkom den første artikel om fæcestransplantation som behandling for colitis ulcerosa. Der var tale om et caseforsøg med blot én patient, *Justin D. Bennett*, der var læge i Kansas [18]. Efter i årevis at have lidt af colitis ulcerosa hørte *Bennett* om fæcestransplantation som behandling for pseudomembranøs kolitis (en følgesygdom af *C. difficile*-infektion). Han forsøgte sig med lavement og efterfølgende retention af donorfæces, hvilket i løbet af en uge gjorde ham symptomfri og muliggjorde seponering af al antiinflammatorisk medicin. Inspireret af denne publikation udførte *Borody et al* i 2003 et casestudie med seks patienter i alderen 25-53 år [19]. Samtlige seks patienter undergik behandling med gentagne fæcestransplantationer over fem dage og blev herefter fulgt over en periode på fire måneder. De seks patienter havde ved koloskopi og patologisk undersøgelse fået stillet diagnosen colitis ulcerosa, og alle oplevede komplet resolution efter fire måneders opfølgning. I den efterfølgende tid blev patienterne alle fulgt op i mindst et år, og alle forblev de symptomfri. Colitis ulcerosa er en autoimmun sygdom med ukendt ætiologi, men det kunne hypotetiseres, at både sygdom-

men og fæcestransplantationens gunstige virkning skyldtes samspillet mellem immunforsvar og tarmflora. Det er i den forbindelse interessant at undersøge, hvorledes patienternes etablerede orale tolerans vil påvirke dette samspil på lang sigt.

Et samlet materiale på syv specifikt udvalgte cases kan ikke klassificeres som statistisk valide resultater. Hvis man anskuer de syv cases som stikprøver fra en større population, kan man jo have været »heldig« at stikke ned i en gruppe respondenter og uvilligt have undgået en gruppe af ikke-respondenter. Ikke desto mindre er resultatet interessant, ikke mindst fordi denne behandling sigter mod colitis ulcerosas mulige ætiologi og ikke blot de inflammatoriske manifestationer, som er fokus for al anden medikamentel behandling af sygdommen.

PERSPEKTIV

Fæcestransplantation er i øjeblikket et relativt ukendt fænomen, men potentialet for, at denne behandling kommer til at indgå i en klinisk sammenhæng, er til stede. Dette hænger til dels sammen med det stigende antal patienter, der lider af de ovennævnte sygdomme, men det skyldes i særdeleshed, at metoden er så sikker. Komplikationer opstået i forbindelse med fæcestransplantationer er i næsten samtlige publikationer på området beskrevet som negligeable. Man kan således argumentere for, at patienterne i bedste fald vil opleve bedring med denne metode og i værste fald ikke er værre stillet, end de var før behandlingen.

I forbindelse med donation af fæces til transplantation skal risikoen for overførsel af patogener selvfølgelig inddrages. Ud over de ovennævnte patogener, der i praksis screenes for, er der mulighed for, at donorfæces indeholder patogener, der ikke hos modtageren vil manifestere sig i akutte symptomer. Da fæcestransplantation ydermere må siges at være meget lavpraktisk, foreligger der også en risiko for manglende screening og overførsel af patogener ved eventuelle »hjemmetransplantationer«.

Det at overføre et fremmed menneskes fæces til sin egen tyktarm er i sagens natur uæstetisk (og vedhæftet en vis *yuck factor* [8]) og bør som sådan ikke påføres patienter uden indikation, hvilket selvfølgelig bør indgå i lægens overvejelse af mulige behandlingsregimer, men for patienter med fremskreden, gentagne *C. difficile*-infektion eller udpræget colitis ulcerosa vil en sådan behandling næppe være særlig frastødende sammenlignet med deres øjeblikkelige sygdomstilstand. I den forbindelse kan det nævnes, at indgift af udvalgte bakteriespecies som et mere defineret og æstetisk alternativ til fæcestransplantationer er prøvet i forbindelse med antibiotikaassocieret

! FAKTABOKS

Tarmfloraen spiller en vigtig rolle som mikrobiom, ved som et selvstændigt »organ i organet« at påvirke immunsystemet, stofskiftet og beskytte mod patogener.

Fæcestransplantation kan ændre sammensætningen af mikroorganismer i tarmen.

Fæcestransplantation er beskrevet som behandling af *Clostridium difficile*-infektion, colitis ulcerosa og metabolisk syndrom.

Alle hidtidige publikationer fremstiller fæcestransplantation som værende relativt effektiv sammenlignet med konventionel behandling.

Fæcestransplantation er kun lidt undersøgt som behandling, men har vist sig ufarlig, for så vidt der ikke overføres patogener.

Behandlingen er på eksperimentelt plan relativt udbredt i Holland og USA.

diarré med gode resultater [20]. Endelig er det heller ikke utænkeligt, at fæcestransplantation vil blive populariseret under en helt ny form, f.eks. som frysetørret, indkapslet pulver, der indtages oralt eller som suppositorium. Dette produkt er da også under udvikling, bl.a. i England [21].

Som med al anden ny behandling kræves der fortsat nye og større randomiserede, kontrollerede forsøg for hver af de mulige sygdomme, hvor fæcestransplantation kan overvejes, før denne metode for alvor kan slå igennem. Sådanne undersøgelser er under udarbejdning, bl.a. vil en canadisk gruppe undersøge fæcestransplantation sammenlignet med pulsativt administreret vancomycin til behandling af *C. difficile*-infektion [22]. Fæcestransplantationer kunne altså, i kraft af nye og større undersøgelser, godt tænkes at blive en del af klinisk praksis inden for en overskuelig fremtid.

KORRESPONDANCE: Jeppe West Carstensen, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Panum Institutet, Københavns universitet, Blegdamsvej 3B, 2200 København N. E-mail: tpv928@alumni.ku.dk

ANTAGET: 28. juni 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. august 2013

INTERESSEKONFLIKT: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915-20.
2. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7:688-93.
3. Tlaskalova-Hogenova H, Stepankova R, Hudcovic T et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2004;93:97-108.
4. Renz-Polster H, David MR, Buist AS et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1466-72.
5. Hansen CH, Nielsen DS, Kverka M et al. Patterns of early gut colonization shape future immune responses of the host. *PLoS One* 2012;7:e34043.
6. Eiseman B, Silen W, Bascom GS et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44:854-9.
7. Postigo R, Kim JH. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review and pooled analysis. *Infection* 2012;40:643-8.
8. Kahn SA, Gorawara-Bhat R, Rubin DT. Fecal bacteriotherapy for ulcerative colitis: patients are ready, are we? *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:676-84.
9. EPI-NYT uge 7/8 2012.
10. Yoon SS, Brandt LJ. Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:562-6.
11. Guo B, Harstall C, Louie T et al. Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:865-75.
12. Mattila E, Uusitalo-Seppala R, Wuorela M et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012;142:490-6.
13. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.
14. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-15.
15. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
16. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ et al. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009;1:6ra14.
17. Vrieze A, van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-6.
18. Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989;1:164.
19. Borody TJ, Warren EF, Leis S et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:42-7.
20. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet* 1989;1:1156-60.
21. <http://www.bacteriotherapy.org/> (15. mar 2013).
22. Salpeter MJ. Oral vancomycin followed by fecal transplant versus tapering oral vancomycin, <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01226992?term=fecal+transplant&rank=1> (15. mar 2013).

Recidiverende *Clostridium difficile*-infektion behandlet med fækaltransplantation

Andreas Fløe¹ & Peter Leutscher²

KASUISTIK

1) Lungemedicinsk Afdeling LUB, Aarhus Universitetshospital
2) Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Aarhus Universitetshospital, Skejby

Ugeskr Læger
2014;176:V04130223

Clostridium difficile-infektion (CDI) forekommer især efter bredspektret antibiotika-behandling, og med stigende fokus på sygdommen efter udbrud af ribotype 027 i Nordamerika omkring 2000 er der i takt med indførelse af rutinemæssig dyrkning for CDI set en stigning i de verificerede tilfælde. Recidiv af CDI efter behandling forekommer hyppigt. CDI behandles først og fremmest med metronidazol eller vancomycin og evt. nye antibiotika som fidaxomicin. Fækal transplantation (*faecal microbiota transplantation*, FMT)

blev første gang beskrevet som en effektiv behandling af pseudomembranøs kolitis i 1958 [1], inden man var bevidst om betydningen af CDI. I et dansk studie i 1989 påviste man, at bakterioterapi (både FMT og behandling med suspension af apatogene bakteriestammer) kunne revertere CDI til normal tarmflora med overvægt af *Bacteroides*-spp. [2]. I et randomiseret studie har man for nylig fundet, at FMT er overlegen i forhold til konventionel antibiotisk behandling [3]. Metoden er baseret på indgift af opslæmmet fæ-