

Fekal mikrobiota transplantation

En nygammal behandling

Elisabeth Norin, Peter Benno, Tore Midtvedt

Elisabeth Norin, docent, Institutionen för Mikrobiologi Tumör & Cellbiologi
Karolinska Institutet, Stockholm. E-post: elisabeth.norin@ki.se

Peter Benno, MD, Institutionen för Mikrobiologi Tumör & Cellbiologi Karolinska Institutet,
Stockholm, Gastromottagningen Östermalm, Stockholm. E-post: peterbennoki@gmail.com

Tore Midtvedt, leg läk, professor, Institutionen för Mikrobiologi Tumör & Cellbiologi
Karolinska Institutet, Stockholm, E-post: tore.midtvedt@ki.se

Obalans i tarmens mikrobiota (dysbios) i form av diarréer efter antibiotikabehandling är ett välkänt och svårbehandlat tillstånd. Det mest effektiva sättet att bota är att återskapa balansen i tarmfloran genom att tillföra en "frisk tarmflora" från en frisk donator i form av en avföringstransplantation. Olika tekniker har utvecklats och vi beskriver bruk av odlad tarmflora (Anaerobic Cultivated Human Intestinal Microbiota, ACHIM). ACHIM har framgångsrikt använts för att behandla antibiotikarelaterade diarréer men också i studiesyfte vid en lång rad tillstånd såsom IBS och nu planeras bl a försök att påverka GUT-BRAIN-axeln hos patienter med alkoholbegär. Kulturen är fri från ESBL-gener och carbapenaser som etablerats efter milleniumskiftet, samt fri från SARS-CoV-2. Vi har visat att ACHIM kan påverka en påvisad eller antagen tarmdysbios. Gemensamt för dessa studier är att majoriteten av patienterna tillfrisknat snabbt och inga allvarliga biverkningar har rapporterats bortsett från mindre körningar i buken och flatulens några dagar.

Intestinal microbial unbalance (dysbios) after antimicrobial treatment may induce diarrheal problems - well-known and sometimes hard to treat. The most effective treatment aiming to reestablish a balanced microbiota is to give the patient a "healthy microbiota" from a healthy donor – a fecal microbiota transplant. Several techniques are used, and our group have established a technique using cultivated intestinal microbiota (Anaerobic Cultivated Human Intestinal Microbiota, ACHIM). ACHIM has been administered to patients with antimicrobial related disturbances, but also to groups of IBS-patients and now we are planning to treat patients with GUT-BRAIN-axes problems as eg alcoholic craving. The ACHIM is free from ESBL-genes, carbapenases established after millennium shift and is free from SARS-CoV-2. We conclude that ACHIM most often influence positively on an intestinal dysbios. The majority of patients so far included in our studies have recovered within some few days and only mild side effects are registered except some days with flatulence.

Historik

Fekal mikrobiotatransplantation (FMT) har använts länge i kinesisk medicin. En av de första rapporter man funnit är från 400-talet där Ge Hong behandlade patienter med diarréer genom att tillföra uppslammad avföring från en frisk donator.

I västvärlden publicerade Eiseman et al på femtioalet en artikel där uppslammad feces gavs till patienter med mycket svår enterocolit (1) och några år senare publicerade Schwan et al från Uppsala en artikel rörande behandling av recidiverande *Clostridoides difficile* infektion (rCDI) (2). På Karolinska Institutet behandlade vår forskargrupp i samarbete med sjukhuset i Bergen, Norge, en kohort som led av svår rCDI efter antibiotikabehandlingar. En anamnestic frisk norsk kvinna genomgick mycket nogsamma kontroller (se nedan) och fick lämna fecesprov. Detta homogeniserades i pasteuriserad mjölk och gavs till patienterna (3). De flesta blev fria från sina diarréer inom 4 dagar och resultaten publicerades i slutet av 90-talet (4,5). Några år senare genomfördes två studier på samma indikation vid Södersjukhuset i Stockholm varvid en odlad fecesflora (ACHIM, se nedan) tillfördes patienterna (6,7). Gemensamt för dessa studier är att majoriteten av patienterna tillfrisknade snabbt och inga allvarliga biverkningar rapporterades bortsett från mindre körningar i buken och flatulens några dagar efter behandlingen.

Målsättningen vid bruk av ACHIM är att påverka tarmens mikrobiota genom att korrigera en misstänkt mikrobiell obalans - dysbios. Idag vet vi att kost, läkemedel och miljö kan påverka sammansättning och funktion av mikrobiotan. En betydelsefull riskfaktor är bruk av antibiotika – men även andra läkemedel kan rubba balansen. Ett sådant läkemedel är bland andra protonpumps hämmare som påverkar pH i magsäcken (8). Dessutom måste man ta i beaktande att olika faktorer i kosten som färgämnen, konserveringsämnen, stabilisatorer mm kan ha en avgörande betydelse för balansen i vår tarmflora. Sådana ämnen förekommer i låga koncentrationer men kan sammanlagt uppnå sådana nivåer att de kan påverka det intestinala ekosystemet.

Anaerobic cultivated human intestinal microbiota (ACHIM)

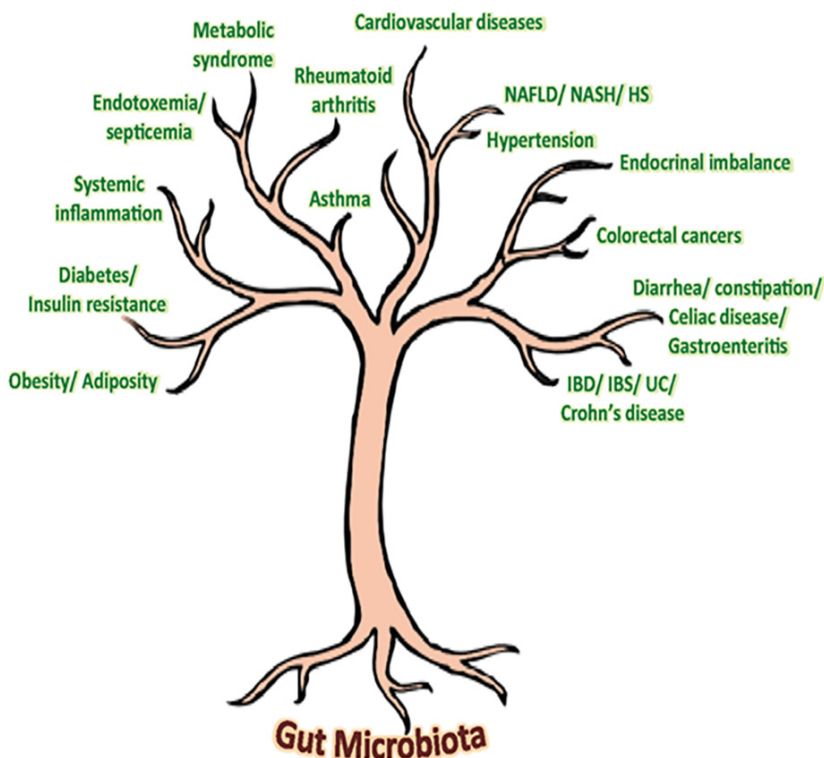
På Karolinska Institutet har vår forskargrupp fortsatt att arbeta med frågeställningen FMT och dysbios. Den norska donatorns avföring, från den tidigare nämnda Bergenstudien, har under åren kontinuerligt odlats på ett rikt bakteriologiskt anpassat medium under strikt anaeroba förhållanden. Kulturen har bibehållit sin höga diversitet vilket har kunnat visas med jämförande molekylärbio-logiska analyser av både ursprunglig avföring och färska kulturer som konsekutivt omsatts i mer än 20 år. Kulturen har fått akronymen ACHIM (Anaerobic Cultivated Human Intestinal Microbiota), och är fri från hepatit A, B och C, cytomegalovi-

rus, Epstein-Barr virus, HIV, rotavirus, calici virus, Salmonella, Shigella, Campylobacter och Yersinia (3). ACHIM är också fritt från de senaste ESBL generna (extended spectrum beta-lactamas) och carbapenaser som etablerats efter millennieskiftet samt andra nya resistensfaktorer som tillkommit i kliniken.

Alternativa insamlingstekniker inför bruk av FMT

Frånsett rCDI har FMT de senaste åren blivit allt mer använt i studiesyfte vid olika tillstånd där samspelet mellan värdorganism och mikrobiotan kan vara av betydelse (se bild) och olika tekniker föreligger för insamlingen av feces till FMT:

- Man kan inokulera avföring från en frisk donator – ofta familjemedlem eller nära vän
- Man kan inokulera avföring från en utvald grupp friska donatorer – avföringen förvaras i en ”fecesbank”
- Man kan samla in avföring från en patient före en terapeutisk behandling, och ge den tillbaka efter avslutad behandling (autologt transplantat).
- Man kan inokulera fekala mikrober (ett ekosystem) som odlats anaerobt under strikta förhållanden (ACHIM).



Risker med FMT

I en rapport som publicerades 2019 framkom det att 2 patienter som hade behandlats med FMT blev svårt sjuka av E coli bärande på ESBL varav den ena avled. Vid en efterföljande diskussion framhåller OpenBiom - ett stort företag i USA som samlar och distribuerar donerad avföring - att av över 15 000 potentiella donatorer godkändes endast 3% efter omfattande kontroller (9). Screening är således en tidsödande och kostsam procedur. Efter detta framhåller FDA även vikten av att även screena för ESBL (10). Den 3 mars 2020 informerade FDA om att vid bruk av FMT föreligger risk för överföring av SARS-CoV-2 och att alla transplantat insamlat efter 1 december 2019 måste kontrolleras för frånvaro av detta virus (11).

Administration av FMT

Behandlingen kan göras på olika sätt – med hjälp av sond, gastroskop, koloskop eller lavemang. Att behandla en patient med gastroskop eller koloskop är dyrt, omständigt och med relativt låg tillgänglighet, eftersom behandlingen dessutom är förenad med visst obehag för patienten samt att det måste utföras av specialist. En behandling med hjälp av lavemang kräver inte samma kompetens.

FMT behandlingar

Den traditionella behandlingsmodellen av rCDI var länge antibiotika, men dessvärre fick ca 30% av patienterna återfall av rCDI. Behandlingsprincipen blev närmast att likna vid att ”hålla bensin på brasan”. Nu används nästan alltid, om möjligt, enbart FMT och inte antibiotika, vid rCDI.

Under de senaste 10-15 åren har det tillkommit en rad tillstånd med misstänkt intestinal dysbios där man i studiesyfte prövat FMT. Nya möjliga indikationer tillkommer mer eller mindre dagligen. Resultaten är varierande, ibland lovande och inspirerar till nya studier.

ACHIM har använts vid flera sådana undersökningar. Uppskattningsvis har ACHIM idag givits till minst 2000 patienter, varav hälften har haft rCDI, ca 25% IBS och resterande på andra indikationer. Resultaten är delvis publicerade medan andra är under bearbetning (se nedan). ACHIM har blivit presenterad – både som princip och som fallrapporter, vid såväl nationella som internationella vetenskapliga möten

Våra goda erfarenheter med ACHIM vid rCDI inspirerade oss att studera om ACHIM också kunde användas vid förstagångs insjuknande i CDI. I en studie som redovisats i NEJM kunde vi visa att ACHIM var signifikant bättre jämfört med traditionell behandling med metronidazol (12). I en avslutad studie vid Gävle sjukhus blev långtidsbehandling med vancomycin till patienter med

rCDI jämfört med behandling med ACHIM. Av dem som fortsättningsvis behandlades med vancomycin tillfrisknade 12 av 26 patienter. I gruppen som fick ACHIM var det endast 2 av 24 patienter som ej botades.

Vår grupp har deltagit i en rad studier av patienter med irritable tarm, IBS (13,14,15). IBS kan ibland debutera efter en gastroenterit. I en öppen, icke placebokontrollerad studie inkluderade vi 52 patienter med postinfektiös IBS. Efter fyra veckor hade gruppens symtom förbättrats signifikant. Vid en uppföljning ad hoc ett år efter behandling var 10 patienter fortfarande signifikant symptomlindrade. En patient som kvarstod symptomfri blev särskilt intressant; Efter ytterligare en tid var patienten tvungen att genomgå ny antibiotikabehandling pga infektion varvid IBS-symtomen återkom. Ny behandling med ACHIM medförde att patienten åter blev helt besvärsfri (14). På goda grunder kan man här anta att den bakomliggande orsaken var dysbios.

I en nyligen genomförd pilotstudie gavs ACHIM till patienter med systemisk skleros (SSc) i Norge (16), och de goda resultaten har lett till att en större studie är startad. Denna undersökning är randomiserad och dubbel-blind placebo-kontrollerad.

Planer föreligger även på att starta en studie där deltagare med alkoholmissbruk kommer att behandlas med ACHIM, eftersom *gut-liver*-axeln liksom *gut-brain*-axeln diskuteras med avseende på psykiska tillstånd som oro och depression vilket kan framkalla ett alkoholbegär (17).

Sammanfattningsvis

Vi har kunnat visa att ACHIM kan påverka en – påvisad eller antagen – mikrobiell tarmdysbios. Forskningsuppgifterna är många, spännande och utmanande. Ett viktigt framtida krav är att transplantaten måste vara fria från vissa specifika antibiotikaresistens-gener och pandemiska virus.

ACHIM är fritt från sådana resistensfaktorer och virus

Referenser

1. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis . Eiseman B, Silen W, Bascom GS et al. 1958 Nov;44(5):854-9.PMID 13592638.
2. Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. Schwan A, Sjölin S, Trottestam U et al. Lancet. 1983 Oct 8;2(8354):845. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90753-5 Lancet. 1983. PMID: 6137662
3. Clostridium difficile-associated diarrhea treated with homologous feces. Lund-Tønnesen S, Berstad A, Schreiner A et al. Tidsskr Nor Legeforen 1998; 10;118, 1027-30.
4. Faecal short-chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. Gustafsson A, Lund-Tønnesen S, Berstad A et al Scand J Gastroenterol . 1998

tema

- Jul;33(7):721-7. doi: 10.1080/00365529850171666. *Clinical Trial*
5. The effect of faecal enema on five microflora-associated characteristics in patients with antibiotic-associated diarrhoea. Gustafsson A, Berstad A, Lund-Tønnesen S et al *Scand J Gastroenterol.* 1999 Jun;34(6):580-6. doi: 10.1080/003655299750026038.
 6. Feceskultur framgångsrik vid Clostridium difficile diarré. Jorup-Rönström C, Håkanson A, Persson A-K et al. *Läkartidningen*3603-05.2006; 46(103).
 7. Fecal transplant against relapsing Clostridium difficile-associated diarrhea in 32 patients. Jorup-Rönström C, Håkanson A, Sandell S et al. *Scand J Gastroenterol.* 2012 May;47(5):548-52. doi: 10.3109/00365521.2012.672587.
 8. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME et al. *Gut.* 2016 May;65(5):749-56. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310861. Epub 2015 Dec 30 *Gut.* 2016. PMID: 26719299.
 9. Screening for Fecal Microbiota Transplantation. Kassam, Z., Dubois, N., Ramakrishna, B et al. (2019) *The New England Journal of Medicine.*, 381(21), 2070–2072. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1913670>.
 10. <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-warns-about-potential-risk-serious-infections-caused-multi-drug-resistant-organisms>.
 11. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-alert-regarding-additional-safety-protections-pertaining>.
 12. Fecal Microbiota Transplantation for Primary Clostridium difficile Infection. Juul FE, Garborg K, Bretthauer M et al. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2535-2536. doi: 10.1056/NEJMc1803103. Epub Free article. *Clinical Trial*.
 13. From IBS to DBS: The Dysbiotic Bowel Syndrome. Benno P, Dahlgren AL, Befrits R et al. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2016 May 9;4(2):2324709616648458. doi: 10.1177/2324709616648458. eCollection 2016 Apr-Jun.
 14. Is irritable bowel syndrome a dysbiotic bowel syndrome? Benno P, Befrits R, Norin E et al. *Microb Ecol Health Dis.* 2015 May 29;26:27637. doi: 10.3402/mehd.v26.27637. eCollection 2015.
 15. Therapeutic potential of an anaerobic cultured human intestinal microbiota, ACHIM, for treatment of IBS. Benno P, Norin E, Midtvedt T et al. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019 Jun-Aug;40-41:101607. doi: 10.1016/j.bpg.
 16. Fecal microbiota transplantation in systemic sclerosis: A double-blind, placebo-controlled randomized pilot trial. Fretheim H, Chung BK, Didriksen H et al. *PLoS One.* 2020 May 21;15(5):e0232739. doi: 10.1371/journal.pone.0232739. eCollection 2020. *PLoS One.* 2020. PMID: 32437393 <link rel="stylesheet" type="text/css" href="https://cdn-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/47cfe934-9ebf-42fb-81df-d19d55da810e/core/no-script.css.>
 17. Alcoholic liver disease: Hartmann P. The gut microbiome and liver cross talk. *Alc Clin Exp Res* 2015;39,763e77.