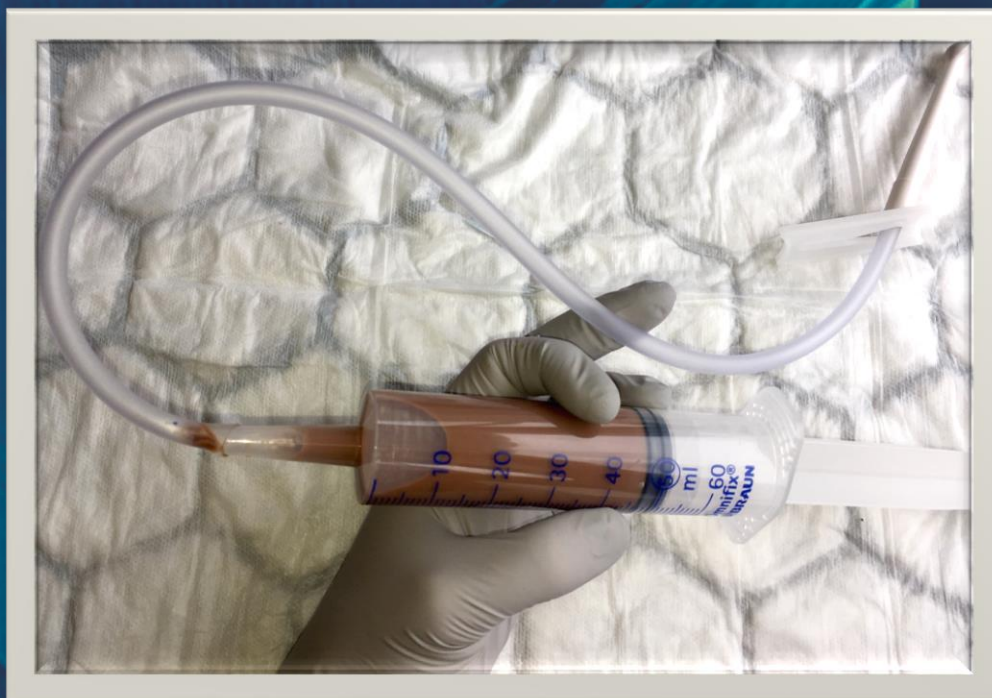


Bra skit? Faecetransplantation vs Vankomycin vid recidiverande Clostridium difficile-enterit



Författare:
Isabel Vigmo, ST-läkare
Infektionskliniken, NÄL

Rapport 2018:09

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2018:09

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/247181>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Johanna Karlsson, Överläkare, PhD
Infektionskliniken, NU-sjukvården

Mogens Bove, Överläkare, Docent
Öron-, näsa-och halskliniken, NU-sjukvården

Omslagsfotografi: Isabel Vigmo

Sammanfattning

Enterokolit orsakad av *Clostridium difficile* (CDI) är en av de vanligaste orsakerna till antibiotikaassocierad och nosokomial diarré och recidiverar i hög utsträckning trots adekvat antibiotikabehandling. Denna litteraturstudie syftade till att jämföra behandlingsutfall av Vankomycin-behandling respektive faecestransplantation, även benämnt fecal microbiota transplantation (FMT), vid recidiverande CDI. Efter en artikelsökning i PubMed inkluderades tre randomiserade kontrollerade studier och två systematiska litteraturöversikter. Samtliga artiklar har publicerats under de senaste fem åren. Slutsatsen är att det finns ett starkt vetenskapligt stöd för FMT som behandlingsstrategi vid recidiverande CDI och att metoden förefaller mer effektiv än sedvanlig Vancomycin-behandling. Vid korttidsuppföljning har inga allvarliga biverkningar rapporterats. Det är angeläget med ytterligare jämförande studier mellan Vankomycin och FMT liksom framtagande av ett standardiserat tillvägagångssätt vad gäller val av donator, mängd faeces, längd på föregående antibiotikabehandling, administrationsväg samt antal FMT-behandlingar.

Nyckelord

Clostridium difficile, Vancomycin, Fecal microbiota transplantation

Innehållsförteckning

Introduktion	1
Syfte.....	2
Metod.....	2
Resultat.....	2
Diskussion.....	4
Konklusion	5
Referenser	6

Introduktion

Enterokolit orsakad av *Clostridium difficile* (CDI) är en av de vanligaste orsakerna till antibiotikaassocierad och nosokomial diarré [1]. Den främsta riskfaktorn för CDI är föregående antibiotikabehandling, vilken stör tarmens normalflora och således kan predisponera för kolonisation och infektion med *C. difficile*. Samtliga antibiotika kan utlösa CDI, men störst risk ses vid behandling med cefalosporiner, klindamycin och kinoloner [2]. Sjukdomsbilden kan variera från mycket lindrig diarré till livshotande kolit. Mortaliteten uppges till 2 % [3].

Med hänsyn till hög prevalens och recidivrisk har CDI betydande konsekvenser, både för den drabbade men även ur ett samhällsperspektiv med förlängda vårdtider, behov av isoleringsvård och risk för nosokomial smitta. Under 2016 var incidensen av CDI i Sverige 66 fall per 100 000 invånare och år och det totala antalet nya fall var 6613 [4]. Detta innebär att CDI är en av vanligaste vårdrelaterade infektionerna [2]. På Infektionskliniken NÄL behandlades 59 patienter för CDI under år 2017 [5].

Förstagångsepisoder av CDI behandlas i sedvanliga fall med Metronidazol. Recidiv definieras som ett förnyat insjuknande i CDI inom åtta veckor efter en tidigare episod där symtomen gått i total regress efter behandling [6]. Vid återinsjuknande är behandling med Vankomycin aktuell, ibland i nedtrappnings- eller pulsregim. Nackdelar med såväl Metronidazol som Vankomycin är att de är bredspektrumantibiotika som stör colons normalflora, vilket kan predisponera för framtida recidiv och även för kolonisering med vankomycinresistenta enterokocker [6]. Trots adekvat antibiotikabehandling får ca 15-25 % av patienterna recidiv av CDI inom de närmaste veckorna efter en förstagångsepisod [2]. Betydligt högre recidivrisk, runt 40- 60 %, ses vid återfall i CDI då det uppstår en ond cirkel med upprepade antibiotikakurer och tilltagande störning av colons normalflora [2]. Andra riskfaktorer för recidiv är sjukhusvård, hög ålder (> 65 år), cytostatikabehandling, behandling med steroider eller protonpumpshämmare, co-morbiditet såsom diabetes mellitus, njursvikt, hematologisk malignitet eller inflammatorisk tarmsjukdom [2].

Ett relativt nytt smalspektrumantibiotika mot CDI - Difclir (Fidaxomicin) - har visats ha en behandlingseffekt likvärdig med Metronidazol och Vankomycin. Recidivrisken är däremot halverad jämfört gängse antibiotikabehandling, vilket troligtvis beror på att Fidaxomicin stör den anaeroba tarmfloran i mindre utsträckning. Nackdelen är att preparatet är mycket dyrt och övervägs därför endast i utvalda fall, exempelvis vid förstagångsinfektion- eller recidiv hos äldre, multisyjuka patienter där recidivrisken bedöms som mycket hög. Fidaxomicin är inte studerat vid upprepade recidiv eller svåra komplicerade fall av CDI [2].

Fecal microbiota transplantation (FMT), i Sverige vanligen benämnt faecetransplantation eller faecesinstallation, har visat lovande resultat som behandlingsmetod vid recidiverande CDI i flertalet studier och behandlingsmetoden har på senare år mött ett ökande intresse [7, 8]. ESCMID (European society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) uttrycker med stöd av en systematisk litteraturoversikt en stark rekommendation för FMT i

kombination med oral antibiotika vid multipla recidiv av CDI [6]. Patientacceptansen är hög. I en amerikansk studie uppgav 97 % av patienter som behandlats med FMT att de skulle acceptera att genomgå behandlingen på nytt vid ett eventuellt framtida CDI-recidiv [9].

Syftet med faecetransplantation är att återställa den intestinala normalfloran och därmed tarmens funktion. Tillförseln av faeces kan ske via duodenalsond, koloskopi eller som rektal installation. Både färsk och frusen faeces kan användas. På Infektionskliniken NÄL genomförs behandlingen som rektal installation med en anaerobt odlad bakteriekultur av humant fekalt ursprung (ACHIM - anerob cultivated human intestinal microbiota). Bakteriekulturen tillhandahålls av institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi vid Karolinska Institutet i Stockholm [10]. Under 2017 tillämpades FMT vid totalt 15 tillfällen på Infektionskliniken NÄL [5].

Syfte

Att jämföra behandlingsutfall (definierat av recidivfrihet) vid behandling med Vancomycin respektive faecetransplantation vid recidiverande *Clostridium difficile*-enterit.

Metod

En litteratursökning gjordes i PubMed i mars 2018 med en begränsning till engelskspråkiga publikationer. Följande söksträng användes: *(((clostridium difficile) AND fecal microbiota transplantation[MeSH Terms]) OR faecal microbiota transplantation) OR donor feces) AND vancomycin* med filter för clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, review samt systematic reviews. Sökningen gav 58 träffar, varav 5 bedömdes relevanta. Studier på vuxna immunkompetenta patienter inkluderades, medan studier på barn, gravida, immunnedsatta (HIV, benmärgstransplanterade) exkluderades. Ingen sökbegränsning gjordes bakåt i tiden.

Resultat

I en holländsk RCT (van Nood et al., 2013) jämförs fem dagars Vancomycin-behandling följt av FMT via duodenalsond med Vancomycin-behandling i tio dagar med eller utan tarmsköljning hos patienter som recidiverat i CDI efter behandling med Metronidazol eller Vankomycin [11]. Tarmsköljningen genomfördes med fyra liters makrogol-lösning. Studien är den första RCT som studerar denna frågeställning och publicerades 2013. Patienterna följdes i tio veckor efter genomförd behandling. I FMT-gruppen (n=16) läkte 13 patienter (81 %) ut efter en FMT. Ytterligare två patienter läkte ut efter en upprepad FMT, vilket resulterade i en total utläkningsfrekvens på 94 %. I Vankomycin-gruppen (n=26) sågs utläkning hos 4/13 patienter (31 %) med Vancomycin-behandling samt hos 3/13 patienter (23 %) med Vancomycin-behandling samt tarmsköljning. FMT bedömdes signifikant mer effektivt än de både Vankomycin-regimerna (P<0.01 efter första FMT, P<0.001 efter upprepad FMT). Ingen signifikant

skillnad observerades i biverkningsfrekvens bortsett från lättare diarré och magkramper i FMT-gruppen under behandlingsdagen. Studien avbröts i förtid vid interim-analys pga. hög recidivfrekvens i Vankomycin-gruppen.

I en italiensk RCT av recidiverande CDI (Cammarota et al., 2015) jämförs tre dagars Vancomycin-behandling följt av FMT via koloskopi med Vankomycin i nedtrappningsregim under minst fyra veckor [12]. De inkluderade patienterna hade haft CDI-recidiv efter föregående riktad antibiotikabehandling (Metronidazol eller Vankomycin). Uppföljningstiden efter genomförd behandling var tio veckor. Studien avbröts i förtid vid interim-analys då totalt 39 patienter hade rekryterats till studien. Av patienterna i FMT-gruppen hade då 18/20 (90 %) läkt ut. Motsvarande siffra för patienterna i Vancomycin-gruppen låg på 5/19 (26 %). FMT via koloskopi bedömdes signifikant mer effektivt än Vancomycin (90 % vs 26 %, $p < 0.0001$). Snabbt övergående diarré och magkramper var vanligt förekommande (94 % respektive 64 %) i FMT-gruppen, men inga signifikanta allvarliga biverkningar rapporterades.

I en kanadensisk RCT (Hota et al., 2016) randomiserades totalt 30 patienter med minst ett recidiv av CDI till antingen 14 dagars behandling med Vancomycin följt av FMT via installation alternativt 6 veckors behandling med Vancomycin i nedtrappningsregim [13]. Patienterna följdes därefter upp i 120 dagar. I FMT-gruppen drabbades 9/16 patienter (56.2 %) av recidiv. Motsvarande siffra i Vankomycin-gruppen låg på 5/12 patienter (41.7 %). Man upprepade ej FMT hos de patienter som recidiverat efter denna behandling. Av de fem patienter som recidiverade i CDI efter Vankomycin-behandling erhöll fyra FMT, men samtliga recidiverade på nytt. Studien avbröts i förtid vid interim-analys då man ej såg någon skillnad i behandlingseffekt mellan grupperna. Milda biverkningar såsom buksmärter och svullnadskänsla i buken var lika vanligt förekommande i FMT- respektive Vankomycin-gruppen. Inga allvarliga biverkningar relaterade till FMT rapporterades.

Moayyedi et al. publicerade 2017 en systematisk litteraturöversikt med meta-analys av RCT som utvärderade behandlingsutfall av FMT jämfört med placebo eller Vankomycin vid recidiverande CDI [14]. Totalt tio studier bedömdes, varav fem jämförde FMT med Vankomycin eller placebo (totalt patientantal $n=284$). I dessa fem studier var FMT signifikant mer effektivt ($p=0.004$). Endast två av de ingående RCT:erna jämförde FMT med Vankomycin och dessa artiklar har diskuterats separat ovan (van Nood et al. respektive Cammarota et al.). Det sågs ingen skillnad mellan FMT och Vancomycin eller placebo gällande allvarliga biverkningar. Artikelförfattarna bedömer evidensgraden som måttlig då studierna var heterogena i sin design. De övriga fem RCT:erna undersökte optimalt tillvägagångssätt gällande förberedelser av faeceskultur samt administrationsväg. Inga signifikanta skillnader observerades mellan FMT via kapsel jämfört med koloskopi respektive tillförsel av färsk eller frusen faeces via duodenalsond jämfört med koloskopi. Samtliga fem studier bedömdes ha låg power och hög risk för bias.

I en systematisk litteraturöversikt med meta-analys över effektivitet av FMT vid recidiverande och behandlingsrefraktär CDI av Quraishi et al. från år 2017 bedömdes totalt 37 studier, varav 7 RCT och 30 fallserier [15]. Totalt ingick 1937 patienter, varav 428 i RCT (360 i FMT-arm och 68 icke-FMT-arm) och 1545 i

fallserier. Två RCT jämförde behandlingsutfall av FMT jämfört med Vancomycin och här sågs utläkning hos 90 % av patienterna i FMT-armen jämfört med 30 % i antibiotika-armen. Relativ risk för behandlingssvikt på FMT jämfört med Vankomycin var 0.23. De övriga fem RCT:erna undersökte optimalt tillvägagångssätt vid FMT - färsk vs frusen faeces, antal FMT, tillförsel medelst duodenalsond eller koloskopi samt faeceskultur i kapselform vs FMT via koloskopi. Här sågs en kliniskt signifikant fördel med tillförsel via koloskopi jämfört med duodenalsond (95 % respektive 88 % utläkning, $p=0.02$) samt upprepade FMT-behandlingar, vilket resulterade i en drastiskt ökad utläkningsfrekvens (52 % efter single-FMT, 96 % vid fler än två FMT). Ingen skillnad i utläkningsfrekvens observerades mellan färsk eller frusen faeces (92 % respektive 93 %, $p=0.84$). Total utläkningsfrekvens av CDI baserat på samtliga 37 studier oavsett antal FMT låg på 92 %. Inga allvarliga biverkningar av FMT rapporterades, däremot var övergående lättare diarrébesvär och magkramper vanligt förekommande. Sammantaget bedömdes FMT vara en mycket effektiv behandlingsstrategi vid recidiverande och refraktär CDI.

Diskussion

Fecal microbiota transplantation som behandlingsstrategi vid recidiverande CDI väcker ökande intresse och samtliga artiklar i denna litteraturstudie har publicerats under åren 2013-2017. Tidigare studier har främst varit fallserier, medan man under senare år genomfört kontrollerade randomiserade studier. Syftet med denna litteraturstudie var att jämföra behandlingsutfall av FMT respektive sedvanlig Vankomycin-behandling vid recidiverande CDI.

Tre RCT:er som jämförde FMT med Vankomycin kunde identifieras. Studien av van Nood et al. var den första av sitt slag som studerade denna frågeställning och efterföljdes av Cammarota et al. Både studier avbröts vid interim-analys då FMT oavsett administrationsväg - duodenalt eller via koloskop - visade en signifikant överlägsenhet jämfört med Vankomycin. En tredje RCT av Hota et al. visade alltså ett motstridigt resultat där man inte såg någon signifikant skillnad mellan single-FMT och Vankomycin i nedtrappningsregim. Nämnas bör att FMT i denna studie genomfördes som en faecesinstallation där det teoretiskt sett kan vara svårare för den nya bakteriefloran att etablera sig, jämfört med tillförsel via duodenalsond eller koloskopi. Mängden installerad faeces var förhållandevis liten (50 gram) och tid från faecesdonation- till installation kunde uppgå till 48 timmar, vilket innebär en risk att den anaeroba floran kan ha reducerats. Vid granskning av patientkaraktäristika framgår också att patienterna i FMT-gruppen i genomsnitt var äldre samt i större utsträckning än patienterna i Vankomycin-gruppen behandlats med protonpumpshämmare eller antibiotikabehandling på annan indikation än CDI innan FMT. Dessutom valde man, till skillnad från van Nood et al. och Cammarota et al., att inte upprepa FMT vid fortsatta diarrébesvär. Studien av Hota et al. har därför en flertalet begränsningar.

Slutsatsen av den systematiska litteraturöversikten av Moayyedi et al. var att det finns evidens av måttlig kvalitet som indikerar att FMT är mer framgångsrikt än Vankomycin-behandling eller placebo vid CDI. Detta var den första systematiska litteraturöversikten med meta-analys av just RCT:er. Även Quraishi et al. drar i sin systematiska litteraturöversikt med meta-analys slutsatsen att FMT är mer

effektivt än Vankomycin vid recidiverande och terapirefraktär CDI. Nämnas bör här att endast två av de ingående RCT:erna svarade på denna litteraturstudies frågeställning, d.v.s. jämförelsen mellan FMT vs Vancomycin, och att dessa två studier redan hade diskuterats separat (van Nood et al. respektive Cammarota et al.). Majoriteten av patienterna ingick i fallserier, där man alltså ej kan göra jämförelser.

De genomgångna studierna har inte rapporterat några allvarliga korttidsbiverkningar till följd av FMT. Däremot saknas i nuläget en tillfredsställande uppföljning av FMT gällande potentiella biverkningar som först manifesterar sig på längre sikt. Exempelvis röner tarmfloras eventuella betydelse för kroniska sjukdomar såsom obesitas, inflammatorisk tarmsjuk och diabetes mellitus ett växande intresse. Nämnas bör dock att patienter med recidiverande CDI ofta är äldre och multisjuka samt verkar ha god nytta av FMT.

Med stöd av denna litteraturstudie dras slutsatsen att det finns ett starkt vetenskapligt stöd för tillämpning av FMT vid recidiverande CDI. Vidare förefaller FMT vara mer effektivt än sedvanlig Vancomycin-behandling. En generell synpunkt är att studier som jämför behandlingsutfall av FMT respektive antibiotikabehandling är mycket heterogena i sin design, vilket försvårar en jämförande analys mellan studier. Vid utvärdering av FMT är en svårighet att det inte finns ett standardiserat protokoll för tillvägagångssättet - faeces kan vara såväl färsk som frusen, komma från en anhörig eller frivillig donator och kan tillföras såväl via duodenalsond, koloskopi eller som lavemang. Inte heller mängden faeces eller hur denna ska blandas är standardiserat. Givet behandlingsmetoden FMT finns det dessutom en inneboende svårighet att blinda såväl patienter som läkare för vald metod vid en RCT.

Det föreligger ett behov av ytterligare välde signerade studier som jämför Vancomycin med FMT. Då FMT redan i nuläget synes vara en framgångsrik behandlingsstrategi vid recidiverande CDI är det angeläget med ett standardiserat tillvägagångssätt vad gäller val av donator, mängd faeces, längd på föregående antibiotikabehandling, administrationsväg och antal FMT-behandlingar. Vidare är det önskvärt med långtidsuppföljningar för att värdera såväl eventuella recidiv som långtidsbiverkningar av FMT. I dagsläget är FMT en behandlingsstrategi vid upprepade recidiv. Intressant vore också att studera om FMT skulle kunna ingå i behandlingsregimen vid första recidivet eller till och med det primära insjuknandet i CDI.

Konklusion

Det finns ett starkt vetenskapligt stöd för FMT som behandlingsstrategi vid recidiverande CDI och metoden förefaller mer effektiv än sedvanlig Vancomycin-behandling. Vid korttidsuppföljning har inga allvarliga biverkningar rapporterats.

Referenser

1. Van Nood E, Speelman P, Kuijper EJ, et al. Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor feces the solution? *Euro Surveill.* 2009;14(34):pii=19316.
2. *Clostridium difficile* infektion. Vårdprogram på uppdrag av Infektionsläkarföreningen. 2017. URL: http://www.infektion.net/sites/default/files/pdf/varprogram_CDI_infektion_slakarforeningen_slutversion%20.pdf#overlay-context=v%25C3%25A5rdprogram-uvi-hos-vuxna-2013 [Åtkomst 2018-03-30]
3. Cohen SH, Gerding DN, Johnson SJ, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the SHEA and IDSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431-55
4. *Clostridium difficile* infektion. Årsrapport 2016. Folkhälsomyndigheten. URL: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/sjukdomsstatistik/clostridium-difficile-infektion/> [Åtkomst 2018-03-01]
5. Ann Johansson, Verksamhetschefssekreterare, Infektionskliniken NÄL. E-post 2018-03-01.
6. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. ESCMID: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2014;20 (Suppl 2):1-26
7. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:994-1002.
8. Garborg K, Waagsbø B, Stallemo A, et al. Results of faecal donor installation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010;42:857-61.
9. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jul;107(7):1079-87.
10. Elisabeth Lissa Norin. Docent. Institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi. Karolinska Institutet. E-post 2016-02-03.
11. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368:407-415.
12. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, et al. Randomized clinical trial: faecal microbiota transplantation via colonoscopy vs. Vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:835-843.
13. Hota SS, Sales V, Tomlinson G, et al. Oral Vankomycin followed by Fecal Transplantation versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent *Clostridium Difficile* Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2017 Feb 1;64(3):265-271.
14. Moayyedi P, Yuan Y, Baharith H, et al. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. *Med J Aust.* 2017 Aug 21;207(4):166-172.
15. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment

of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Sep;46(5):479-493.

Närhälsan



FoUU-centrum Fyrbodal, Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal