

---

# För en friskare framtid med feces

PERTTU ARKKILA

---

Tarmmikrobiotan spelar troligen en roll för utvecklingen av många sjukdomar, både gastrointestinala och andra. Den allt ensidigare mikrobiotan anses vara en möjlig orsak till den ökade incidensen av olika tarmsjukdomar och autoimmuna sjukdomar under de senaste decennierna. Mikrobiotan har troligen också betydelse för utvecklingen av vissa metabola och neurologiska sjukdomar. De goda resultaten som erhållits med fekal transplantation vid behandling av infektion med *Clostridioides difficile* har inspirerat forskare att klarlägga om metoden också kunde användas för behandling av andra sjukdomar. Fekal transplantation är rutinbehandling för återkommande *C. difficile*-infektion, men det behövs ytterligare studier för att visa om indikationerna kan utvidgas till andra sjukdomar.

## Bakgrund

Tarmmikrobiotan anses vara viktig för utvecklingen av många sjukdomar i mag-tarmkanalen. Tarmsjukdomar orsakade av enskilda bakterier och virus har varit kända sedan länge, och det finns etablerade behandlingar för dem. Förbättrade metoder för undersökning av mikrobiotan har visat att dess mångfald sannolikt spelar en roll för utvecklingen av olika kroniska tarmsjukdomar (1).

Fekal transplantation har använts för behandling av magproblem hos djur ända sedan antiken (2). Magbesvär hos människor har också i decennier behandlats med olika metoder som liknar fekal transplantation eller med tillsats av olika mikrober i maten, exempelvis i form av yoghurt. De första referentgranskade medicinska publikationerna om fekal transplantation är från 1958 (3). Fekal transplantation visade sig vara en effektiv och säker behandling för pseudomembranös kolit.

I Finland gjordes de första fekala transplantationerna på 1990-talet, men behandlingsformen har börjat studeras närmare och blivit rutin vid behandling av *C. difficile* först sedan 2010-talet. Fekal transplantation vid koloskopi visade sig bota återkommande *C. difficile*-infektion hos mer än 90 procent av patienterna (4, 5). Behandlingen visades också vara riskfri, och långtidsuppföljning har inte avslöjat några särskilda nackdelar (6).

## Praktiskt genomförande

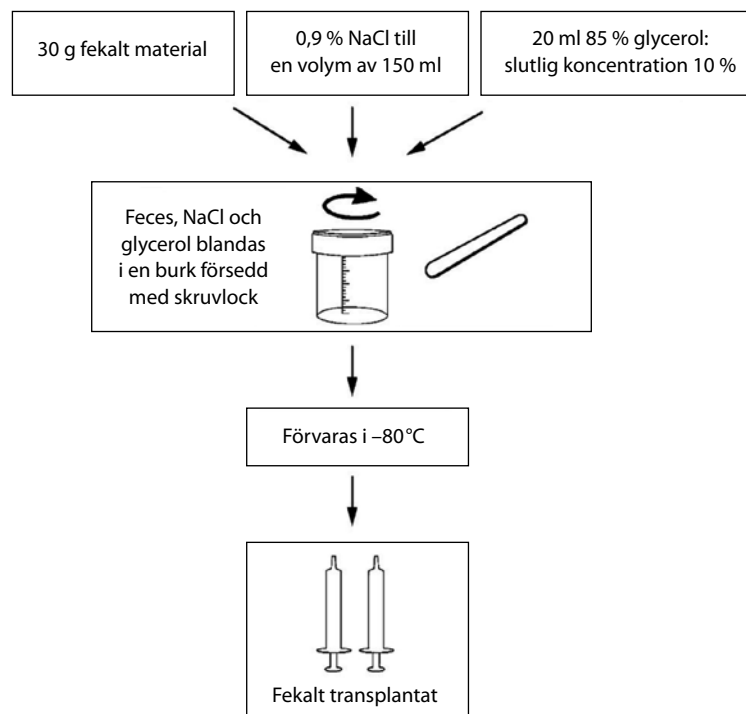
Fekal transplantation kan utföras på olika sätt. Avföring från en frisk donator kan spru-

### SKRIBENTEN

**Perttu Arkkila**, professor i gastroenterologi, Helsingfors universitet; specialistläkare i inre medicin och gastroenterologi; överläkare, HUS Gastrocentrum, gastroenterologiska kliniken

tas in i tarmen vid koloskopi som lavemang, genom en nasogastrisk sond eller via gastroskop (7). Donatorerna är friska frivilliga. Före donationen utesluts att de bär på smittsamma sjukdomar, bland annat hepatiter, HIV samt de vanligaste patogena avföringsbakterierna, *C. difficile* och parasiter. Antibiotikaresistenta bakterier såsom ESBL och VRE utesluts också (7). Donatorerna får inte heller ha något riskbeteende i anamnesen eller nyligen ha fått antibiotikabehandling.

Fekal transplantation via koloskopi har visat sig vara den mest effektiva behandlingsformen, särskilt vid behandling av antibiotikadiarré, och den har blivit rutinmetod i Finland. Frusen (-20 eller -80 grader) och tinad avföring från en frisk donator (sammanlagt 30 g avföring blandad i en lösning bestående av 150 ml 0,9 % koksalt och 20 ml 85 % glycerol) sprutas genom koloskopets arbetskanal in i cekum och uppåstigande kolon (figur 1 och 2 a-d). Tekniken att djupfrysa transplantat har utvecklats av finländska forskare och har varit mycket viktig för det praktiska genomförandet. Frystekniken gör det möjligt att framställa flera transplantat



Aliment Pharmacol Ther, Volume: 41, Issue: 1, Pages: 46-53, First published: 29 October 2014, DOI: (10.1111/apt.13009)

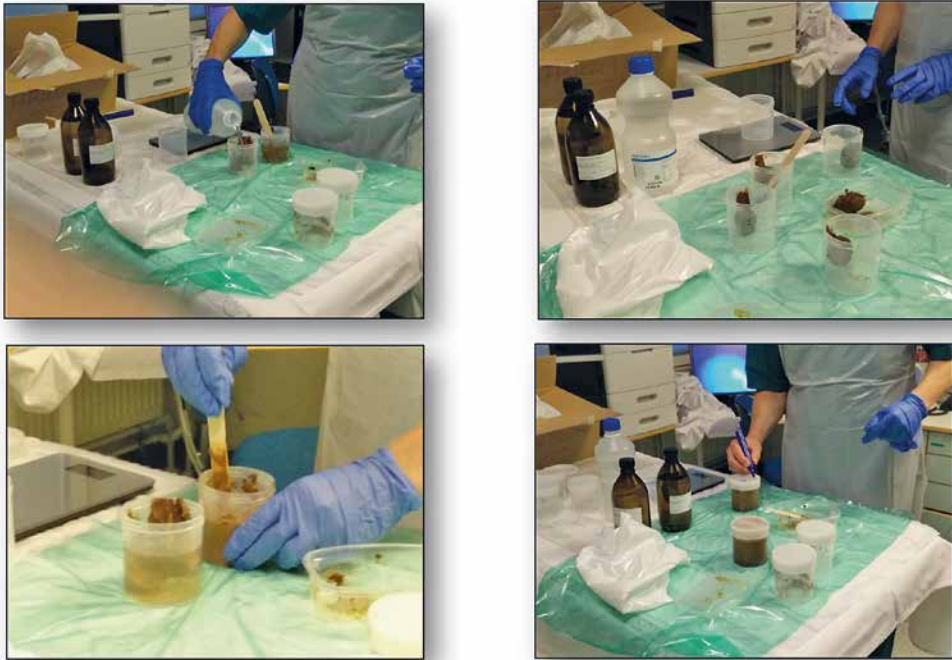
**Figur 1.** Preparering av feces för fekal mikrobiotatransplantation

efter noggrann testning av avföringsdonatorn och att senare använda de upptinade transplantaten (8). För att behandlingen ska lyckas är det förmodligen viktigt att patienten tar antingen vankomycin eller metronidazol på förhand i minst fem dagar, så att kuren tar slut 36 timmar före den fekala transplantationen. Stora förväntningar har ställts på kapslar (9) och de används som rutinbehandling, men än så länge finns de inte tillgängliga som kommersiella preparat i Finland.

Den enda officiella indikationen för fekal transplantation är *Clostridioides difficile*-infektion som är återkommande eller refraktär för annan behandling (7, 10). Transplantation görs om infektionen recidiverar två gånger. Med fekal transplantation via koloskopi kan en recidiverande infektion botas med mer än 90 procents säkerhet (4). I Finland kan fekal transplantation utföras på alla sjukhus, och vi hör tillsammans med Danmark och Island till de länder där behandlingsformen används mest (11). Det vore viktigt att framställa transplantaten centraliserat på laboratorier, så att standarderna för tillverkningen skulle realiseras bättre än i dag (12).

Det har ställts förväntningar på att fekal transplantation ska vara till nytta också vid behandling av många andra sjukdomar. De mest lovande nya indikationerna är irritabel tarm (IBS) och inflammatoriska tarmsjukdomar (13–15). Viktigast för att uppnå optimalt resultat hos IBS-patienter verkar vara att hitta en lämplig donator och att placera transplantatet i tjocktarmen (13, 14). Fekal transplantation med kapslar ökar däremot symtomen hos IBS-patienter (16). I en finsk studie av patienter med IBS verkade patienterna ha viss nytta av fekal transplantation jämfört med placebo-transplantation, men effekten avtog med längre uppföljning (17). Vid behandling av patienter med ulcerös kolit har resultaten varit motstridiga och det behövs fler studier, bland annat huruvida den fekala transplantationen ska utföras redan alldeles i början av sjukdomen eller om den behöver göras upprepade gånger för att upprätthålla behandlingssvaret (18).

Fekal transplantation har förväntats vara till hjälp också vid behandling av extraintestinala sjukdomar, exempelvis övervikt, metabola syndromet eller fettlever. Djurförsök har visat att fekal transplantation är ett effektivt sätt



**Figur 2a.** Preparering av fekalt transplantat.



**Figur 2b.** Transplantatet injiceras genom koloskopets arbetskanal.

att kontrollera vikten och förbättra metabola blodvärden. Det har dock inte gått att påvisa någon effekt i humanstudier (19). I en nyligen publicerad finländsk studie sågs heller ingen effekt på viktkontroll vid halvårsuppföljning av personer som skulle genomgå bariatrisk

kirurgi (20). Ytterligare studier behövs för att klarlägga till exempel om donatorn ska vara smal eller ska följa en viss diet, som transplantationsmottagaren kunde fortsätta följa för att bibehålla mikrobiotans gynnsamma effekt på viktkontrollen.



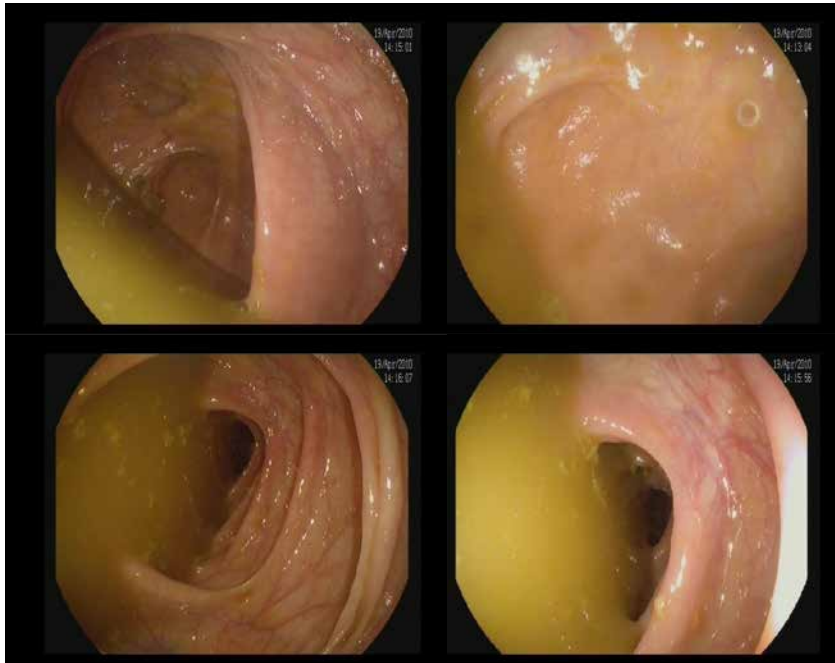
**Figur 2c.** Transplantatet injiceras i blindtarmen och uppåtstigande kolon.

Tarmmikrobiotan är troligen också involverad i utvecklingen av vissa neurologiska sjukdomar såsom Parkinsons sjukdom, MS eller autismspektrumstörningar (21). Fekal transplantation förväntas vara till nytta också vid behandlingen av dessa sjukdomar, men än så länge finns det inte tillräckligt med forskningsevidens om metoden som rutinbehandling i de fallen. Det finns också experimentell forskningsevidens för effektiviteten av fekal transplantation för att driva ut behandlingsresistenta bakteriestammar (resistent salmonella, ESBL eller VRE) ur tarmen (22). Preliminära forskningsrön från olika håll i världen visar också att fekal transplantation kan öka effekten av immunologiska cancerbehandlingar och att transplantationen eventuellt minskar de intestinala biverkningarna av dessa behandlingar (23). Fekal transplantation studeras som behandling för transplantat-mot-värdreaktion i samband med benmärgstransplantation (24). En finsk studie har visat att samma överföring av mikrobiota från mor till barn som sker vid vaginal förlossning kan uppnås hos spädbarn som föds med kejsarsnitt med fekal transplantation utförd med bröstmjölk (25). Möjligen kommer fekal transplantation i framtiden rentav att användas för att förebygga sjukdomar.

Fekal transplantation vid koloskopi har blivit en rutinbehandling i Finland vid behandling av återkommande *C. difficile*-infektion. Behandlingsresultaten är fortfarande mycket bra och behandlingen är riskfri. Det är troligt att nya indikationer kommer att upptäckas under de närmaste åren, men det behövs ännu mycket forskning innan behandlingsformen kan tas i mer omfattande användning. Det måste ytterligare klarläggas vilket som är det bästa möjliga sättet att utföra fekal transplantation, om det behövs upprepade transplantationer och vilken typ av transplantat som ska användas vid olika sjukdomar. Det kan eventuellt också krävas åtgärder för att lägga om kosten för att den transplanterade mikrobiotan ska fungera och överleva i den nya miljön.

### Avslutning

I Finland har det hela tiden funnits goda möjligheter att studera fekal transplantation. Det har varit mycket viktigt med nära samarbete med kollegor från olika kliniska områden och med mikrobiologer. En positiv attityd från universitetens, sjukhusens och patienternas sida har gjort det möjligt att bedriva djärv och innovativ vetenskaplig forskning.



Figur 2d. Transplantatet sprider sig småningom till hela tjocktarmen.

**Perttu Arkkila**

perttu.arkkila@helsinki.fi

*Inga bindningar.*

## Referenser

- Kostic AD, Ramnik J, Gevers D. 2014. "The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead." *Gastroenterol.* 146(6):1489–99. doi: 10.1053/J.GASTRO.2014.02.009
- Al-Ali D, Ahmed A, Shafiq A, McVeigh C, Chaari A, Zakaria D, Bendriss G. Fecal microbiota transplants: A review of emerging clinical data on applications, efficacy, and risks (2015-2020). *Qatar Med J.* 2021 Feb 22;2021(1):5. doi: 10.5339/qmj.2021.5. PMID: 34604008; PMCID: PMC8475724.
- EISEMAN B, SILEN W, BASCOM GS, KAUVAR AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958 Nov;44(5):854-9. PMID: 13592638.
- Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, Lehtola L, Nurmi H, Ristikankare M, Moilanen V, Salminen K, Seppälä M, Mattila PS, Anttila VJ, Arkkila P. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology.* 2012 Mar;142(3):490-6. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.037. Epub 2011 Dec 7. PMID: 22155369.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013 Jan 31;368(5):407–15. doi: 10.1056/NEJMoa1205037. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23523867.
- Jalanka J, Mattila E, Jouhten H, Hartman J, de Vos WM, Arkkila P, Satokari R. Long-term effects on luminal and mucosal microbiota and commonly acquired taxa in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Med.* 2016 Oct 11;14(1):155. doi: 10.1186/s12916-016-0698-z. PMID: 27724956; PMCID: PMC5057499.
- Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, Mullish BH, Allegretti JR, Kassam Z, Putignani L, Fischer M, Keller JJ, Costello SP, Sokol H, Kump P, Satokari R, Kahn SA, Kao D, Arkkila P, Kuijper EJ, Vehreschild MJG, Pintus C, Lopetuso L, Masucci L, Scalfaferrri F, Terveer EM, Nieuwdorp M, López-Sanromán A, Kupcinskias J, Hart A, Tilg H, Gasbarrini A. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2019 Dec;68(12):2111-2121. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319548. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31563878; PMCID: PMC6872442.
- Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, Arkkila PE. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection—an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jan;41(1):46-53. doi: 10.1111/apt.13009. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25355279.
- Cold F, Baunwall SMD, Dahlerup JF, Petersen AM, Hvas CL, Hansen LH. Systematic review with meta-analysis: encapsulated faecal microbiota transplantation - evidence for clinical efficacy. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021 Aug 31;14:17562848211041004. doi: 10.1177/17562848211041004. PMID: 34484424; PMCID: PMC8414624.
- König J, Siebenhaar A, Högenauer C, Arkkila P, Nieuwdorp M, Norén T, Ponsioen CY, Rosien U, Rossen NG, Satokari R, Stallmach A, de Vos W, Keller J, Brummer RJ. Consensus report: faecal microbiota transfer - clinical applications and procedures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jan;45(2):222–239. doi: 10.1111/apt.13868. Epub 2016 Nov 27. PMID: 27891639; PMCID: PMC6680358.
- Baunwall SMD, Terveer EM, Dahlerup JF, Erikstrup C, Arkkila P, Vehreschild MJ, Ianiro G, Gasbarrini A, Sokol H, Kump PK, Satokari R, De Looze D, Vermeire S, Nakov R, Brezina J, Helms M, Kjeldsen J, Rode AA, Kousgaard SJ, Alric L, Trang-Poisson C, Scanzini J, Link A, Stallmach A, Kupcinskias J, Johnsen PH, Garborg K, Rodriguez ES, Serrander L, Brummer RJ, Galpérine KT, Goldenberg SD, Mullish BH, Williams HR, Iqbal TH, Ponsioen C, Kuijper EJ, Cammarota G, Keller JJ, Hvas CL. The use of Faecal Microbiota Transplantation (FMT) in Europe: A Europe-wide survey. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Jul 19;9:100181. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100181. PMID: 34693388; PMCID: PMC8513118.

12. Keller JJ, Ooijsvaar RE, Hvas CL, Terveer EM, Lieberknecht SC, Högenauer C, Arkkila P, Sokol H, Gridnyev O, Mégraud F, Kump PK, Nakov R, Goldenberg SD, Satokari R, Tkatch S, Sanguinetti M, Cammarota G, Dorofeev A, Gubska O, Ianiro G, Mattila E, Arasaradnam RP, Sarin SK, Sood A, Putignani L, Alric L, Baunwall SMD, Kupcinskas J, Link A, Goorhuis AG, Verspaget HW, Ponsioen C, Hold GL, Tilg H, Kassam Z, Kuijper EJ, Gasbarrini A, Mulder CJJ, Williams HRT, Vehreschild MJGT. A standardised model for stool banking for faecal microbiota transplantation: a consensus report from a multidisciplinary UEG working group. *United European Gastroenterol J*. 2021 Mar;9(2):229–247. doi: 10.1177/2050640620967898. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33151137; PMCID: PMC8259288.
13. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2020 May;69(5):859–867. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319630. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31852769; PMCID: PMC7229896.
14. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1218–1228. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28214091.
15. Johnsen PH, Hilpisch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, Goll R. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;3(1):17–24. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30338-2. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29100842.
16. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, Petersen AM. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018 Dec;67(12):2107–2115. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316434. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29980607.
17. Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, Mattila E, Hillilä M, Punkkinen J, Koskenpato J, Anttila VJ, Tillonen J, Satokari R, Arkkila P. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jun;51(12):1321–1331. doi: 10.1111/apt.15740. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32543000.
18. Arshdeep Singh, Ramit Mahajan, Dina Kao, Vandana Midha, Ajit Sood, Long term management of ulcerative colitis with Faecal Microbiota Transplantation, *Medicine in Microecology*, Volume 6, 2020, 100026, ISSN 2590-0978, <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2020.100026>.
19. Yu EW, Gao L, Stastka P, Cheney MC, Mahabamunuge J, Torres Soto M, Ford CB, Bryant JA, Henn MR, Hohmann EL. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med*. 2020 Mar 9;17(3):e1003051. doi: 10.1371/journal.pmed.1003051. PMID: 32150549; PMCID: PMC7062239.
20. Lahtinen P, Juuti A, Luostarinen M, Niskanen L, Liukkonen T, Tillonen J, Kössi J, Ilvesmäki V, Viljakka M, Satokari R, Arkkila P. Effectiveness of Fecal Microbiota Transplantation for Weight Loss in Patients With Obesity Undergoing Bariatric Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Dec 1;5(12):e2247226. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.47226. PMID: 36525272; PMCID: PMC9856235.
21. Vendrik KEW, Ooijsvaar RE, de Jong PRC, Laman JD, van Oosten BW, van Hilten JJ, Ducarmon QR, Keller JJ, Kuijper EJ, Contarino MF. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Mar 24;10:98. doi: 10.3389/fcimb.2020.00098. PMID: 32266160; PMCID: PMC7105735.
22. Manges AR, Steiner TS, Wright AJ. Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: a review. *Infect Dis (Lond)*. 2016 Aug;48(8):587–92. doi:10.1080/23744235.2016.1177199. Epub 2016 May 19. PMID: 27194400.
23. McQuade JL, Ologun GO, Arora R, Wargo JA. Gut Microbiome Modulation Via Fecal Microbiota Transplant to Augment Immunotherapy in Patients with Melanoma or Other Cancers. *Curr Oncol Rep*. 2020 Jun 24;22(7):74. doi: 10.1007/s11912-020-00913-y. PMID: 32577835; PMCID: PMC7685568.
24. Shouval R, Geva M, Nagler A, Youngster I. Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. *Clin Hematol Int*. 2019 Apr 18;1(1):28–35. doi: 10.2991/chi.d.190316.002. PMID: 34595408; PMCID: PMC8432378.
25. Korpela K., Helve O., Kolho K-L., Saisto T., Skogberg K., Dikareva E., Stefanovic V., Salonen A., Andersson S., de Vos W. Maternal Fecal Microbiota Transplantation in Cesarean-Born Infants Rapidly Restores Normal Gut Microbial Development: A Proof-of-Concept. *Cell*, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.047

## Summary

### ***Faecal microbiota transplantation – a review***

*The gut microbiota is likely to play a role in the development of many diseases, both gastrointestinal and other. Microbiome dysbiosis is considered a possible cause of the increased incidence of various intestinal and autoimmune diseases in recent decades. The microbiota is also likely to play a role in the development of certain metabolic and neurological diseases. The good results obtained with faecal transplantation in the treatment of Clostridioides difficile infection have inspired researchers to study whether it could also be used to treat other diseases. Faecal transplantation is routine treatment for recurrent C. difficile infection, but further studies are needed to show whether the indications can be extended to other diseases.*