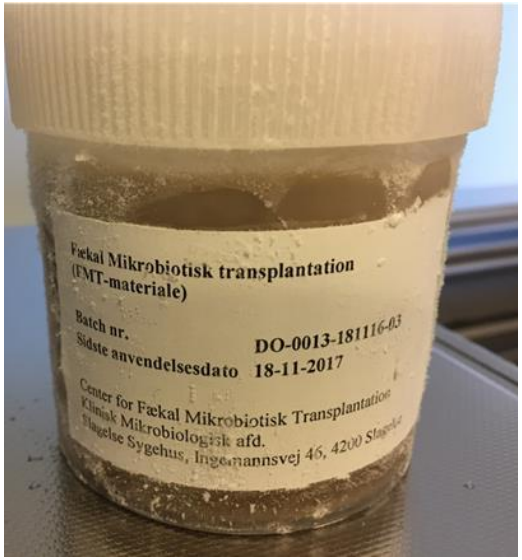
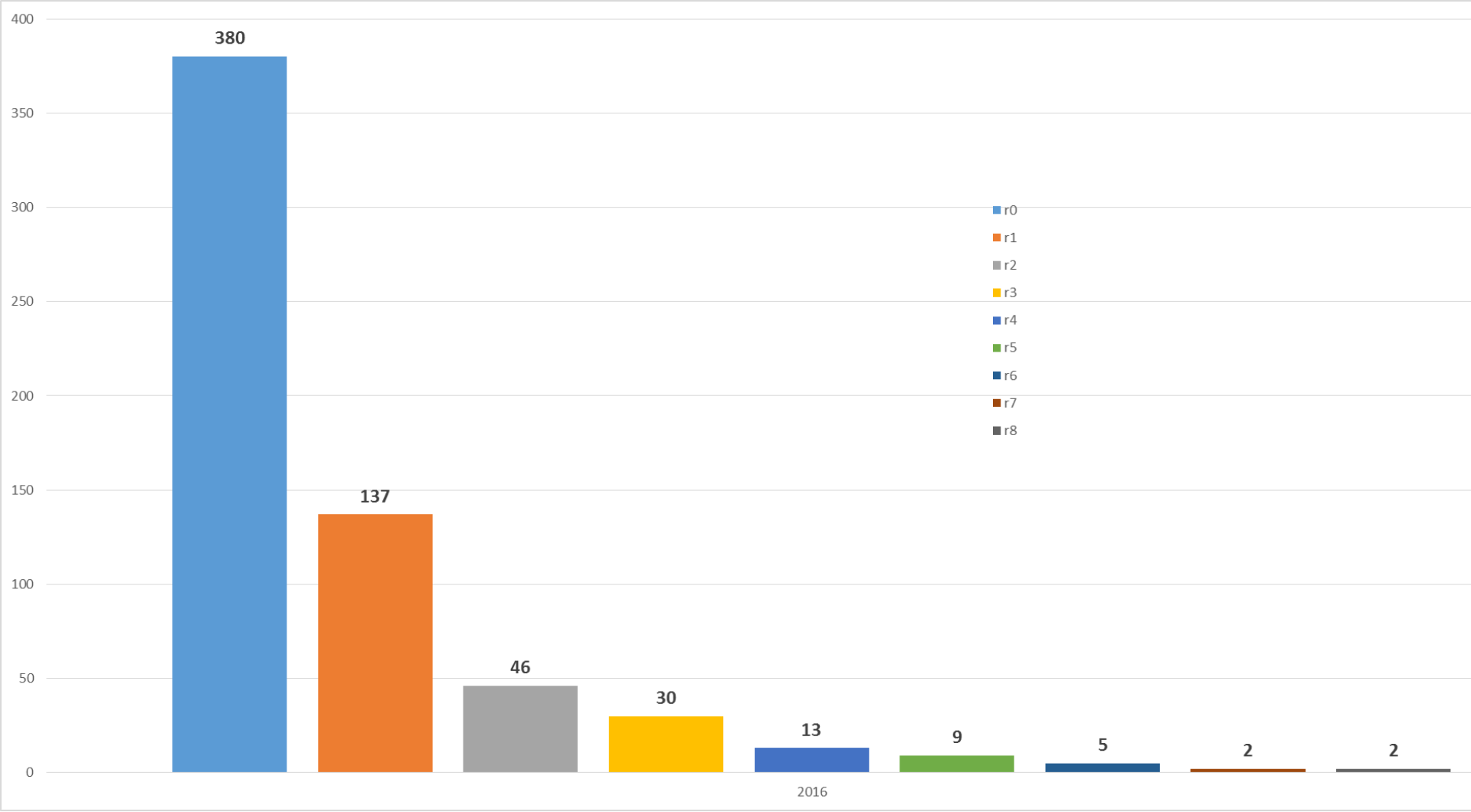
Fækal Mikrobiotisk Transplantation (FMT)

Jørgen Engberg, Overlæge dr.med.

Center for Fækal Mikrobiotisk Transplantation
KMA, Slagelse Sygehus



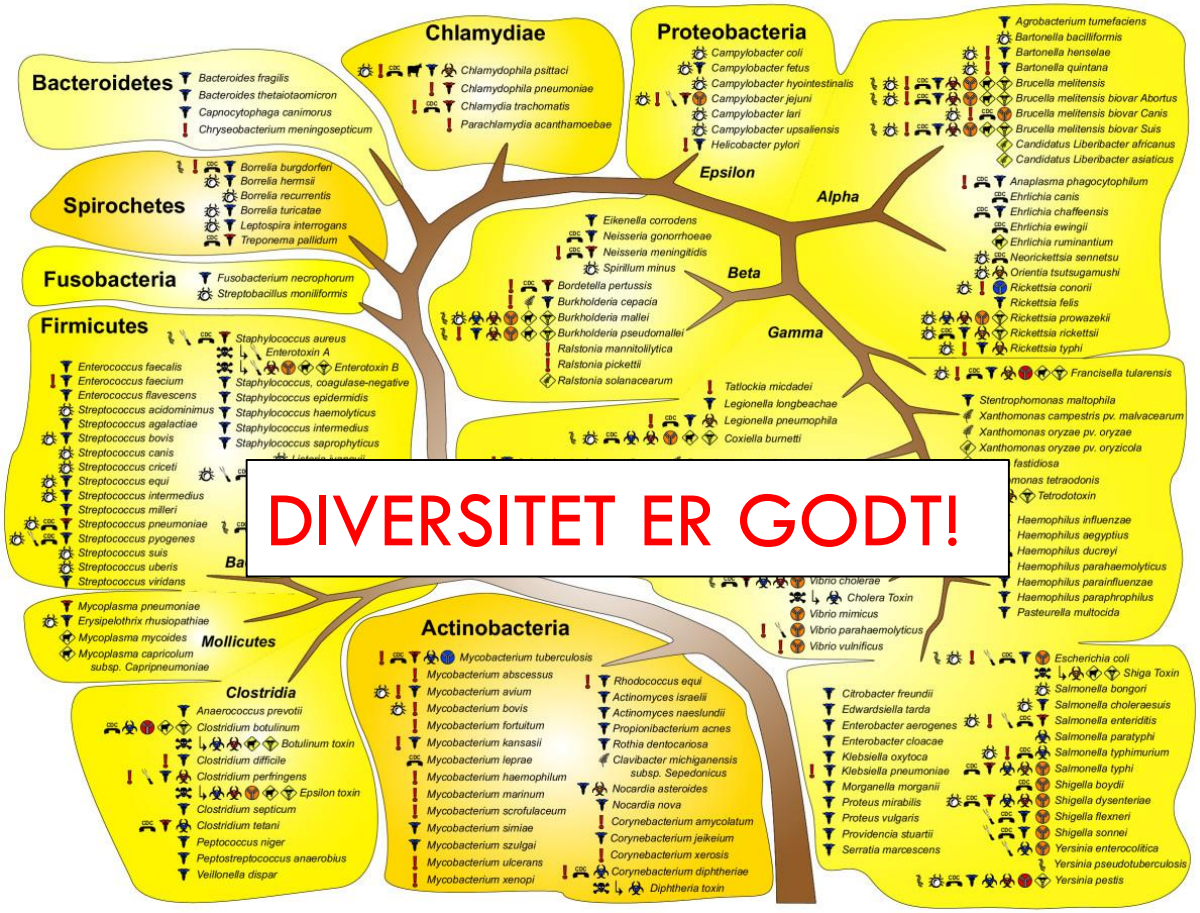
CD ptt. med enkelt episode (r0); 1. recidiv (r1); 2. recidiv (r2) etc. Region Sjælland 2016



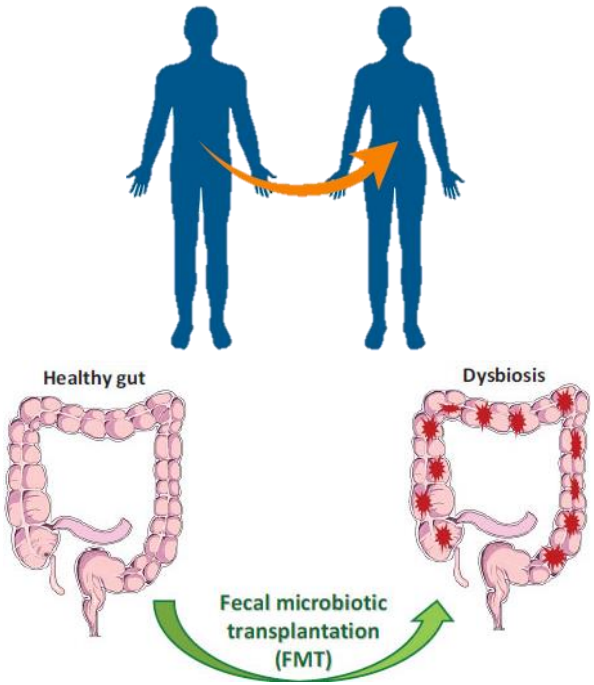
Recidiverende CDI

REGION SJÆLLAND

- **Øget dødelighed: 33% indenfor 6 mdr. ift CD patienter som ikke får recidiv.**
- **Ressourcekrævende**
- **Antibiotika ofte insufficient**


Bacteroidetes
Bacteroides fragilis
Bacteroides thetaiotaomicron
Capnocytophaga canimorus
Chryseobacterium meningosepticum
Chlamydiae
Chlamydophila psittaci
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Parachlamydia acanthamoebae
Proteobacteria
Campylobacter coli
Campylobacter fetus
Campylobacter hyointestinalis
Campylobacter jejuni
Campylobacter lari
Campylobacter upsaliensis
Helicobacter pylori
Epsilon
Alpha
Agrobacterium tumefaciens
Bartonella bacilliformis
Bartonella henselae
Bartonella quintana
Brucella melitensis
Brucella melitensis biovar Abortus
Brucella melitensis biovar Canis
Brucella melitensis biovar Suis
Candidatus Liberibacter africanus
Candidatus Liberibacter asiaticus
Anaplasma phagocytophilum
Ehrlichia canis
Ehrlichia chaffeensis
Ehrlichia ewingii
Ehrlichia ruminantium
Neorickettsia sennetsu
Orientia tsutsugamushi
Rickettsia conorii
Rickettsia felis
Rickettsia prowazekii
Rickettsia rickettsii
Rickettsia typhi
Spirochetes
Borrelia burgdorferi
Borrelia hermsii
Borrelia recurrentis
Borrelia turicatae
Leptospira interrogans
Treponema pallidum
Fusobacteria
Fusobacterium necrophorum
Streptobacillus moniliformis
Beta
Gamma
Eikenella corrodens
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Spirillum minus
Bordetella pertussis
Burkholderia cepacia
Burkholderia mallei
Burkholderia pseudomallei
Ralstonia mannitolilytica
Ralstonia pickettii
Ralstonia solanacearum
Tatlockia micdadei
Legionella longbeachae
Legionella pneumophila
Coxiella burnetti
Francisella tularensis
Stentrophomonas maltophila
Xanthomonas campestris pv. malvacearum
Xanthomonas oryzae pv. oryzae
Xanthomonas oryzae pv. oryzicola
Tetrodotoxin
Haemophilus influenzae
Haemophilus aegyptius
Haemophilus ducreyi
Haemophilus parahaemolyticus
Haemophilus parainfluenzae
Haemophilus paraphrophilus
Pasteurella multocida
Firmicutes
Staphylococcus aureus
Enterotoxin A
Enterotoxin B
Staphylococcus, coagulase-negative
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus intermedius
Staphylococcus saprophyticus
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Enterococcus flavescens
Streptococcus acidominimus
Streptococcus agalactiae
Streptococcus bovis
Streptococcus canis
Streptococcus criceti
Streptococcus equi
Streptococcus intermedius
Streptococcus milleri
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus suis
Streptococcus uberis
Streptococcus viridans
DIVERSITET ER GODT!
Vibrio cholerae
Cholera Toxin
Vibrio mimicus
Vibrio parahaemolyticus
Vibrio vulnificus
Mycoplasma pneumoniae
Erysipelothrix rhusiopathiae
Mycoplasma mycoides
Mycoplasma capricolum subsp. Capripneumoniae
Mollicutes
Clostridia
Anaerococcus prevotii
Clostridium botulinum
Botulinum toxin
Clostridium difficile
Clostridium perfringens
Epsilon toxin
Clostridium septicum
Clostridium tetani
Peptococcus niger
Peptostreptococcus anaerobius
Veillonella dispar
Actinobacteria
Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium abscessus
Mycobacterium avium
Mycobacterium bovis
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium leprae
Mycobacterium haemophilum
Mycobacterium marinum
Mycobacterium scrofulaceum
Mycobacterium simiae
Mycobacterium szulgai
Mycobacterium ulcerans
Mycobacterium xenopi
Rhodococcus equi
Actinomyces israelii
Actinomyces naeslundii
Propionibacterium acnes
Rothia dentocariosa
Clavibacter michiganensis subsp. Sepedonicus
Nocardia asteroides
Nocardia nova
Corynebacterium amycolatum
Corynebacterium jeikeium
Corynebacterium xerosis
Corynebacterium diphtheriae
Diphtheria toxin
Citrobacter freundii
Edwardsiella tarda
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Providencia stuartii
Serratia marcescens
Escherichia coli
Shiga Toxin
Salmonella bongori
Salmonella choleraesuis
Salmonella enteriditis
Salmonella paratyphi
Salmonella typhimurium
Salmonella typhi
Shigella boydii
Shigella dysenteriae
Shigella flexneri
Shigella sonnei
Yersinia enterocolitica
Yersinia pseudotuberculosis
Yersinia pestis

FÆKAL MIKROBIOTISK TRANSPLANTATION



Fækal Mikrobiotisk Transplantation (FMT)

- Behandling med afføring fra en rask donor

REGION SJÆLLAND

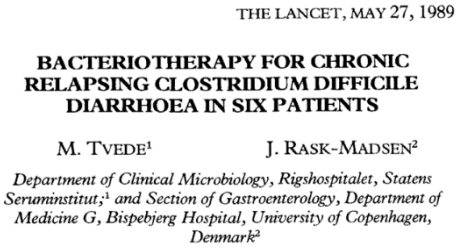
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 31, 2013 VOL. 368 NO. 5

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D., Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D., Joep F.W.M. Bartelsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D., Peter Speelman, M.D., Ph.D., Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D., and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.

•4. Årh. 1958 1989 2013



THE LANCET, MAY 27, 1989

BACTERIOTHERAPY FOR CHRONIC RELAPSING CLOSTRIDIUM DIFFICILE DIARRHOEA IN SIX PATIENTS

M. TVEDE[1] J. RASK-MADSEN[2]

Department of Clinical Microbiology, Rigshospitalet, Statens Seruminstitut,[1] and Section of Gastroenterology, Department of Medicine G, Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen, Denmark[2]

•McCune et al, 2014, *Int J Antimicrob Agents;* Van Nood et al, 2013, *N Engl J Med;*

•Cammarota et al, 2015, *Aliment Pharmacol Ther;* Tvede & Rask-Madsen, 1989, *Lancet*

•

Effekt af FMT vs. vancomycin

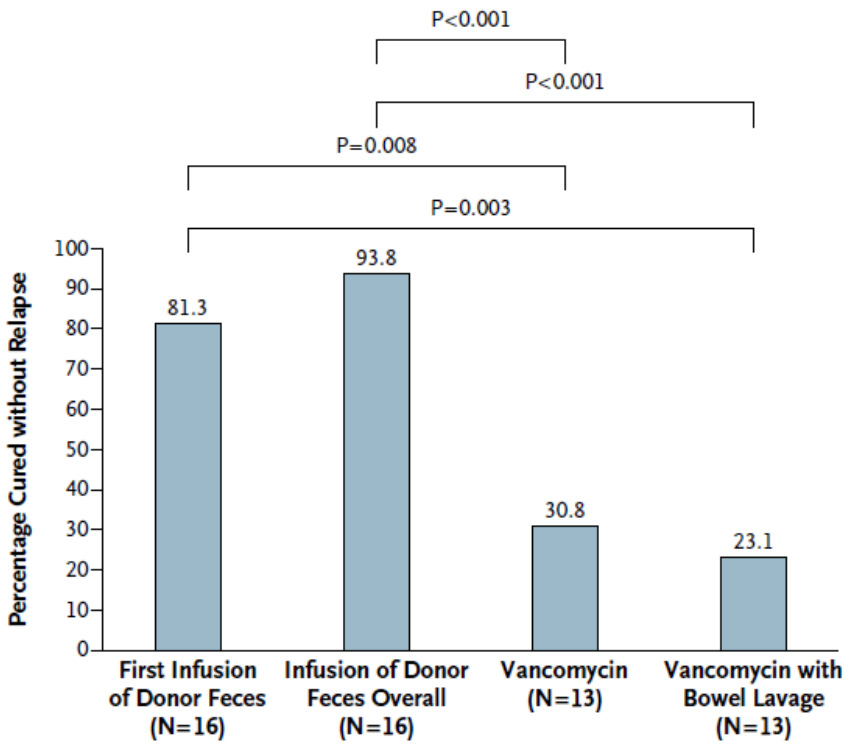


Figure 2. Rates of Cure without Relapse for Recurrent *Clostridium difficile* Infection.

Shown are the proportions of patients who were cured by the infusion of donor feces (first infusion and overall results), by standard vancomycin therapy, and by standard vancomycin therapy plus bowel lavage.

Genvinding af bakterie diversitet

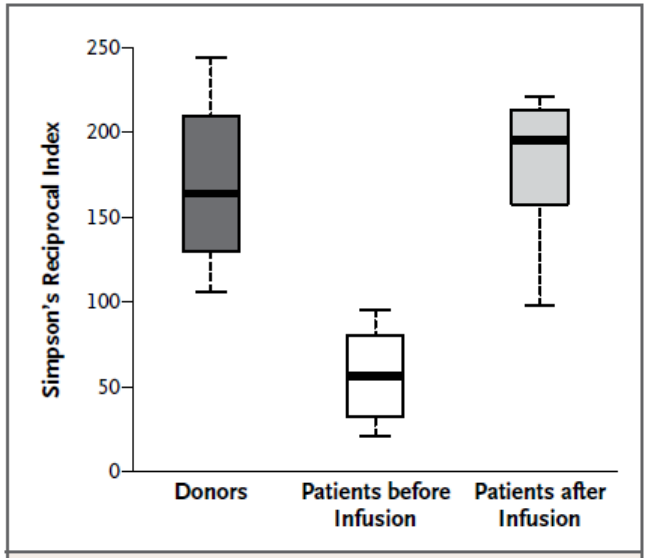


Figure 3. Microbiota Diversity in Patients before and after Infusion of Donor Feces, as Compared with Diversity in Healthy Donors.

Microbiota diversity is expressed as Simpson's Reciprocal Index of diversity in fecal samples obtained from nine patients before and 14 days after the first infusion of donor feces, as compared with their donors. The index ranges from 1 to 250, with higher values indicating more diversity. The box-and-whisker plots indicate interquartile ranges (boxes), medians (dark horizontal lines in the boxes), and highest and lowest values (whiskers above and below the boxes).

Forsøgsdesign - RCT

- **Ublindet, randomiseret kontrolleret forsøg**

- Fækal transplantation
- Rektal bakterieinstillation
- Vancomycin
  - – efter vanlig instruks

Tværregionalt studie

- **Ph.d. stud. Anne Rode, Sjællands Universitetshospital Køge**
- **Ph.d. stud. Mahtab Chehri, Hvidovre Hospital**
- **N = 450 patienter**
- **Både primær og sekundær sektor**

Afføringsdonorer

- **Bloddonorer**
  - Spørgeskema og interview
  - Ekstensiv testning af blod og fæces

- **Donorfæces-bank**
  - Præ-testet
  - Klar til brug

Center for Fækal Mikrobiotisk Transplantation (CFMT) under KMA, Slagelse

Slagelse Sygehus
Sygehusledelsen

KMA
Afdelingsledelsen

KIA/Blodbanken
Lokalisation for rekruttering af donorer
Testning af donorer (rutineanalyser)

KBA
Testning af donorer (rutineanalyser)

CFMT
Fastansat overlæge (Den ansvarlige person)
Funktionsansvarlig læge, ph.d.-studerende
Funktionsansvarlig bioanalytiker
Funktionsansvarlig projektsygeplejerske

Tilsyn/Monitorering
GCP-enheden ved KU
(Kun ved klinisk forsøg)

Funktioner
Screening og testning af fæcesdonorer
Godkendelse af fæcesdonorer
Modtagelse af donorfæces
Forarbejdning af donorfæces/FMT-fremstilling
Nedfrysning og opbevaring af FMT-materiale
Frigivelse af FMT-materiale
Distribution til behandlingssted
Håndtering af afvigelser, uønskede hændelser og bivirkninger

Donation

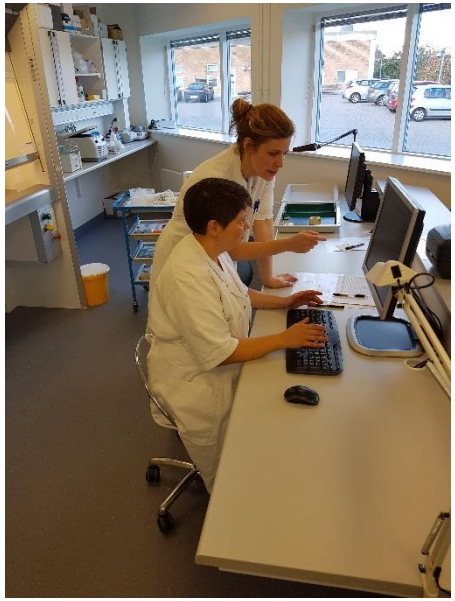
Nedfrysning indenfor 2 timer!

REGION SJÆLLAND

Modtagelse

Fremstilling

Dokumentation



FMT produkt

CFMT: Omfattende instrukser og dokumentation i EasyTrial

REGION SJÆLLAND

Klinisk mikrobiologi - Internet Explorer

http://d4.regsj.intern/d4doc/book/bookframes.asp?BookID=125536

Administration - Alle dokumenter | D4 | Klinisk mikrobiologi

Sygehusvæsen - Somatik - Diagnostiske specialer - Mikrobiologi

Center for Fækal Mikrobiotisk Transplantation - CFMT

Indtast søgeord

Mikrobiologi

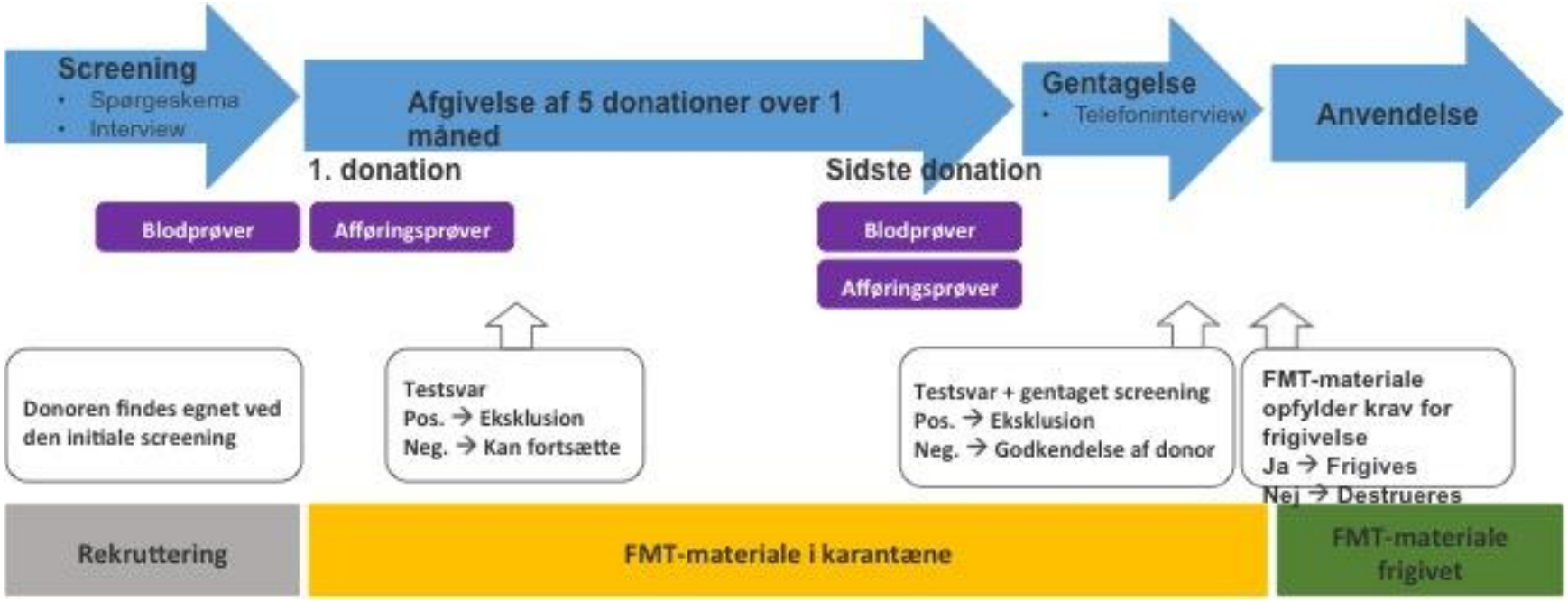
Avanceret

- Administration
- Apparatur
- Arbejdsmiljø
- Beredskabsplan
- Brand
- Center for Fækal Mikrobiotisk Transplantation - CI
- Diagnostik
- EDB
- Hjertestop
- Hygiejne
- Kvalitetskontrol
- Kvalitetsstyringssystem
- Link til laboratoriemedicinsk vejledning
- Øvrige dokumenter

Center for Fækal Mikrobiotisk transplantation (CFMT)

- (Kritisk) udstyr i forbindelse med FMT
- Afgivelse af fæcesdonation
- Anvendelse af Easy Trial.net - CFMT
- Distribution til behandlingssted
- FMT på behandlingssted
- FMT-fremstilling
- Frysning af sikkerhedsblodprøve fra fæcesdonorer
- Godkendelse af fæcesdonorer på grundlag af risikovurdering
- Håndtering og indberetning af uønskede hændelser og bivirkninger ved FMT
- Karantæne efter tidligere frigivelse/Tilbagekaldelse af FMT-materiale
- Karantæne og frigivelse af FMT-materiale
- Kvalitetshåndbog for Center for Fækal Mikrobiotisk Transplantation (CFMT)
- Permanent anvendelsesforbud og destruktion af FMT-materiale/fæcesdonation

Forløb op til frigivelse af FMT-materiale



Blodprøver fra donorer screenes for (ifm 1. og 5. donation)

REGION SJÆLLAND

Pakken indeholder:

- **Anti-hiv-1,2 (HIV 1 og 2)**
- **HBsAg, Anti-HBc (Hepatitis B)**
- **Anti-HCV (Hepatitis C)**
- NAT-screening for HIV, HBV og HCV
- **Syfilis (WR og RPR)**
- HAV-IgM (Hepatitis A)
- CMV (CMV-IgM og CMV-IgG)
- EBV ((VCA IgM, VCA-IgG og EBNA IgG)
- Leukocytter, differentialtælling, trombocytter, hæmoglobin
- IgA
- HbA1c
- Sikkerhedsprøve

Donorfæces screening (ifm 1. og 5. donation)

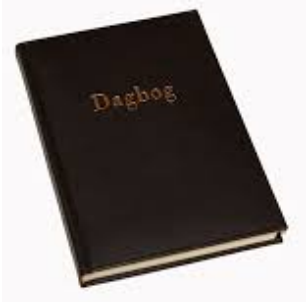
REGION SJÆLLAND

Tarmpatogene bakterier	- **Clostridium difficile** - **Salmonella** - **Shigella** - **Campylobacter coli/jejuni** - **Yersinia enterocolitica** - **Aeromonas** - **Diarréfremkaldende Escherichia coli (E. coli):** • **Verocytotoxin producing E. coli (VTEC),** • **Enteropathogenic E. coli (EPEC),** • **Enterotoxigenic E. coli (ETEC),** • **Enteroinvasive E. coli (EIEC)** • **Intiminproducerende E. coli (Attaching and Effacing E. coli (A/EEC)**
Virus	- **Adenovirus** - **Rotavirus** - **Norovirus**
Parasitter	- **Entamoeba histolytica** - **Giardia lamblia** - **Orme**
Multiresistente bakterier	– **Ekstended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producerende E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis** – **Vancomycin-resistente enterokokker (VRE)**
Andet	- **Helicobacter pylori antigen.**

Frigivelse - Klar til anvendelse

Opfølgning – 6 måneder

- **Telefoninterview**
- – dag 1, 3, 7, 14, 30, 90, 180



- **Afføringsdagbog**
- – uge 1, 4, 8, 12

- **Afføringsprøver**
- - ved nye symptomer på CDI

- **Langtidsopfølgning efter 3 år og 5 år på registerbasis**

Virkningsmekanismer

- **Undergruppe: Afføringsprøver før, under og efter behandling**
- **Mikrobiomet**
  - før, under og efter
- **Super-donorer?**
- **Essentielle mikroorganismer**
- **Essentielle metaboliske funktioner**

Primære effektmål

REGION SJÆLLAND

- Klinisk behandlingssucces, defineret som fravær af *Clostridium difficile* infektion (CDI), i perioden op til 90 dage efter endt behandling i de tre arme.

Sekundære effektmål

REGION SJÆLLAND

- Tidlig (inden for 30 dage) og sen (inden for 180 dage) rekurrent CDI efter endt behandling.
- Dage med diarré i uge 1, 4, 8 og 12 efter endt behandling.
- CDI-associeret hospitalsindlæggelse og hospitalsindlæggelse af anden årsag i opfølgningsperioden på 180 dage efter endt behandling.
- CDI-associeret ambulant sygehuskontakt og ambulant sygehuskontakt af anden årsag i opfølgningsperioden på 180 dage efter endt behandling.
- CDI-associeret mortalitet og all-cause mortalitet ved henholdsvis 30, 90 og 180 dage efter afsluttet behandling.
- 3 års og 5 års opfølgning af CDI-associeret morbiditet og mortalitet, samt all-cause mortalitet (som led i efterfølgende registerstudie).

Er der bivirkninger ved RBI?

1 studie (46 personer)

REGION SJÆLLAND

- Forbigående milde bivirkninger: Mavesmerter under og umiddelbart efter RBI (11 %) forværring i diarré (4 %) og kortvarig feber (2 %).

- Én alvorlig bivirkning er rapporteret: Appendicitis og *E. coli* sepsis hos samme patient, dog er relationen til RBI uvis.

Er der bivirkninger ved FMT?

Gennemgang af 43 studier (644 personer)

REGION SJÆLLAND

- Forbigående milde bivirkninger: Flatulens, rektalt ubehag, kvalme, mavekramper, mild diarré, mavesmerter, hovedpine, oppustethed, uregelmæssighed i afføringen

- 1 studie: Mild forbigående feber uden tegn på infektion. Dette er også observeret ved FMT behandling af patienter med colitis ulcerosa og tolkes som et forbigående systemisk immunrespons

- Én alvorlig bivirkning med mulig relation til FMT: peritonitis 2 dage efter FMT behandling hos en patient i peritonealdialyse.

FMT er særdeles lovende til rekurrent CDI

REGION SJÆLLAND

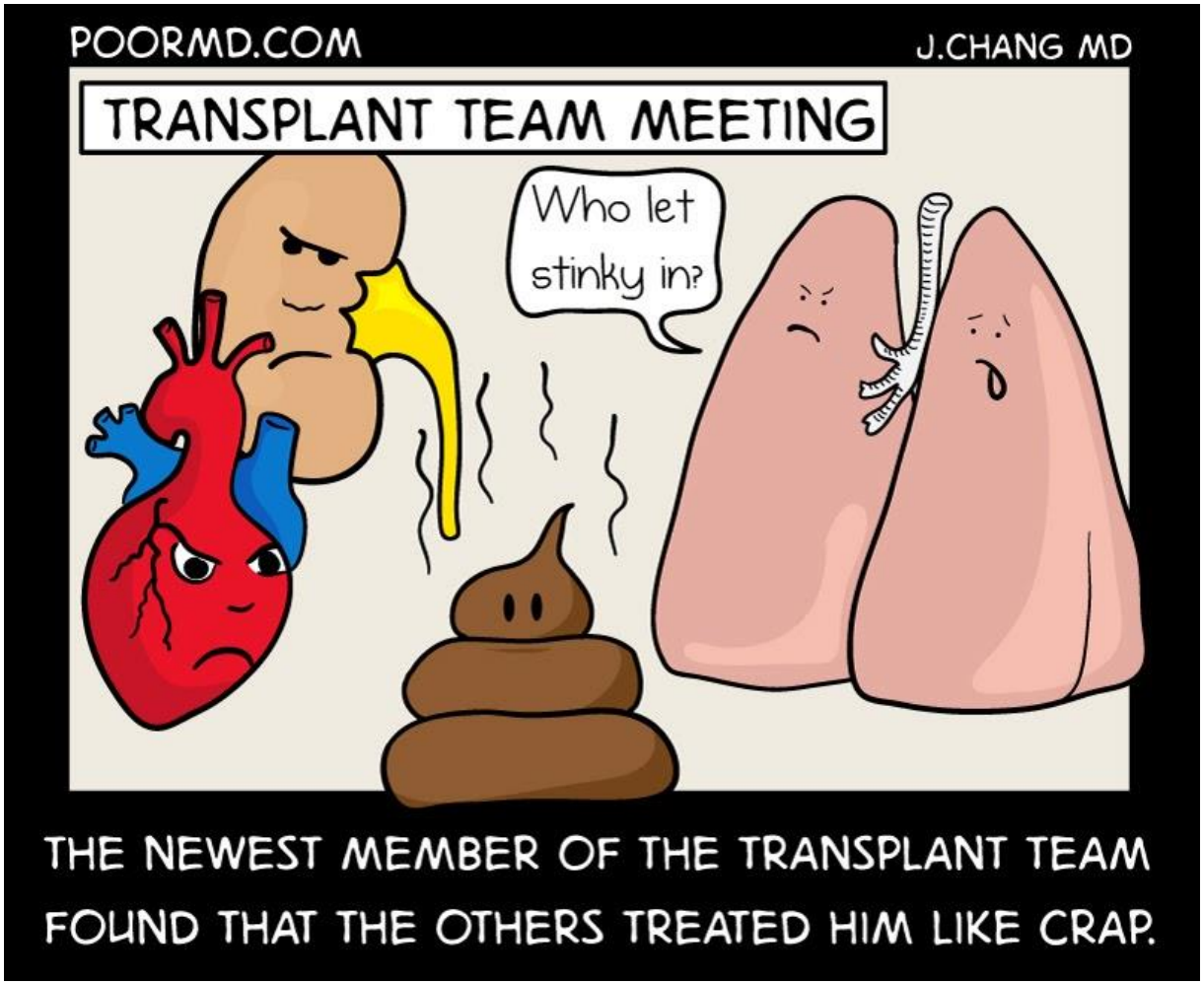
- Høj succesrate (70-94%)
- Nem praktisk procedure
- Mange uafklarede punkter: Administrationsmåde, donormængde, opløsning, forbehandling, tid fra kvittering til indgift, frossen vs. frisk fæces, udvælgelse af donorer, omfang af screening, hyppighed af screening…..
- Flere produkter under udvikling: Fra rå frisk fæces til forarbejdet filtreret standardiseret formulering til installation eller kapsler

Bakterier er ikke bare ”bad” guys

REGION SJÆLLAND

- Hippocrates: Al sygdom starter i tarmen….
- Nu: Vores sundhed er bestemt af tarmens mikrobiota….

Spørgsmål?


POORMD.COM
J.CHANG MD
TRANSPLANT TEAM MEETING
Who let stinky in?
THE NEWEST MEMBER OF THE TRANSPLANT TEAM FOUND THAT THE OTHERS TREATED HIM LIKE CRAP.