

# Feceskultur framgångsrik terapi vid Clostridium difficile-diarré



**CHRISTINA JORUP-RÖNSTRÖM,**

överläkare, docent  
christina.jorup-ronstrom@karolinska.se

**ANDERS HÅKANSON,** överläkare, enhetschef; båda infektionsenheten, Södersjukhuset, Stockholm

**ANNA-KARIN PERSSON,**

biomedicinsk analytiker

**TÖRE MIDTVEDT,** professor

**ELISABETH NORIN,** docent; de tre sistnämnda mikrobiologiskt och tumörbiologiskt centrum, Karolinska institutet, Stockholm. Elisabeth.Norin@ki.se

Vi beskriver fem patienter med återkommande Clostridium difficile-associerad diarré (CDAD), som framgångsrikt behandlats med human feceskultur, given som lavemang. Samtliga har efter genomgången behandling varit symtomfria avseende diarré.

Clostridium difficile-associerad diarré (CDAD) som en komplikation till användning av bredspektrumantibiotika utgör ett ökande problem, och man har talat om en ny hotande epidemi [1]. I tidigare studier har framför allt klindamycin och cefalosporiner men även penicillin med utvidgat spektrum (amoxicillin-klavulansyra) utgjort de största riskfaktorerna [2-4]. Vid minskad användning av cefalosporiner [5] och av klindamycin [6] har incidensen av C difficile-diarré sjunkit signifikant.

I Kanada (Quebecprovinsen) har en femdubblad incidens av Clostridium difficile-infektion registrerats efter år 2000, varav 55 procent av insjuknade patienter hade behandlats med fluorokinolonerna de två närmast föregående månaderna. Fluorokinolonbehandling utgjorde i denna studie den viktigaste riskfaktorn för utveckling av CDAD [7]. En liknande ökning av CDAD har noterats i USA [8, 9], och även här associerat med fluorokinolonbehandling [10].

I både Kanada och USA har en fluorokinolonresistent stam med en speciell defekt i toxingenen tcdC varit dominerande. Denna defekt tycks orsaka en kraftigt ökad toxinproduktion [11, 12].

Man har föreslagit att massiv användning av protonpumpshämmare (PPI) har bidragit till den nuvarande epidemin i Kanada, men ingen signifikant korrelation mellan användning och insjuknande har erhållits i detta material [7]. Protonpumpshämmare som signifikant riskfaktor har dock beskrivits i flera tidigare studier [13, 14]. I en av dessa (fall-kontrollstudie) hade 50 procent av fallen använt protonpumpshämmare och i gruppen med återfall 90 procent. Det är välkänt att PPI leder till en ökad bakteriell kolonisation i den övre gastrointestinalkanalen och att risken för andra tarminfektioner ökar [15].

## Metoder att förhindra recidiv

Nosokomial spridning av denna sporbildande bakterie har kunnat upptäckas i ökad utsträckning, då Clostridium-stammarna blivit molekylärbiologiskt typade [1, 7]. De aktuella bakteriestammarna i Kanada och även i USA och Storbritannien har uppvisat en kraftigt ökad produktion av både toxin A och B [16], vilket sannolikt bidragit till en hög mortalitet – 22 procent inom 30 dagar från diagnos [7] – men även till ökade komplikationer resulterande i akut kolektomi på grund av fulminant infektion

[17]. I Örebro-området har en fördubbling av CDAD efter år 2000 jämfört med tidigare incidens i Sverige registrerats [18]. Även här har man kunnat se en betydande nosokomial spridning vid typning av bakteriestammarna.

Gångse behandling vid CDAD har varit metronidazol eller peroralt vankomycin med likvärdig effekt [19]. Vankomycin har undvikits som förstahandsmedel på grund av risken för ekologiska effekter, framför allt utveckling av vankomycinresistenta enterokocker. Risken för recidiv av CDAD har emellertid under de senaste åren successivt ökat från 7–10 procent till 20 procent [20] trots adekvat antibiotikabehandling [21], men orsakerna har varit oklara. Terapisvikt och/eller snabbt återkommande recidiv kan till en del bero på ökande resistens mot metronidazol hos Clostridium difficile [22, 23]. Vid förlängning av behandlingstiden till 2–3 veckor med detta preparat har man dock uppnått tillfredsställande resultat, som inte varit signifikant sämre än vid byte till vankomycin. I Kanada har man emellertid sett en minskad komplikationsrisk vid vankomycin-jämfört med metronidazolbehandling [17].

Tidigare CDAD, förutom hög ålder, utgör en stark riskfaktor för återinsjuknande [21], och återfall medför ofta en ilsknare sjukdomsbild med feber och buksmärter. Förlängd behandlingstid har prövats liksom ett nedtrappningsschema av vankomycin: 125 mg 1 x 4 i en vecka, 1 x 3 i en vecka, 1 x 2 i en vecka, 1 x 1 i en vecka och sedan ibland ytterligare utglesning av dosintervallen.

Andra sätt att förebygga återfall undersöks, bl a försök med utveckling av vaccin [24]. Det kommer sannolikt att dröja innan ett verksamt vaccin kan introduceras i klinisk praxis. Man har dock kunnat visa att patienter som utvecklar antikroppar mot toxin A är bättre skyddade mot recidiv än andra [25] och även uppvisar en lindrigare sjukdomsbild.

## Human fecessuspension ny behandlingsmetod

På infektionsenheten, Södersjukhuset i Stockholm, har vi det senaste året haft en betydande ökning av antalet vårdtillfällen orsakade av Clostridium difficile-associerad diarré, och ett flertal av dessa patienter har återinlagts på grund av recidiv, antingen recidiv efter förnyad antibiotikabehandling som utlösande faktor eller spontant recidiv. CDAD har definierats som frekvent diarré (>3 lösa avföringar/dygn), fynd av Clostridium difficile-toxin i feces samt frånvaro av annan patogen i avföringsodling. Flera tidigare fallrapporter har visat på framgångsrik behandling med human feces från »tarmfrisk« person givet som antingen lavemang eller via duodenalsond [26, 27]. I USA

## SAMMANFATTAT

Clostridium difficile-diarré förebyggs framför allt genom minskad användning av vissa antibiotika, framför allt kinoloner, klindamycin och cefalosporiner.

Upprepade återfall i Clostridi-

um difficile-associerad diarré (CDAD), där behandling med metronidazol eller vankomycin inte givit önskat resultat, kan ofta framgångsrikt behandlas med human feceskultur.

har man emellertid varit avvaktande inför denna behandling, då den visserligen givit utmärkta resultat men uppfattats som oestetisk och medfört risk för introduktion av andra patogener [28]. Behandling med tillförd fecesflora har dock använts med framgång i Norge under de senaste tio åren [29-31]. Den fecessuspension som vi använt har tidigare givits till 32 norska patienter, varav 30 läkt primärt.

## Framställning av fecessuspension för behandling

Fecessuspension framställdes från en frisk medelålders skandinavisk kvinna, som åt en traditionell västerländsk kost. Ett avföringsprov erhöles och undersöktes med avseende på förekomst av hepatit (A, B och C), cytomegalovirus, Epstein-Barrvirus och HIV. Därutöver undersöktes förekomst av tarmpatogener som Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, Clostridium difficile [29-31]. Samtliga test var negativa. Avföringen homogeniserades och inokulerades sedan på ett anaerobt pepton-jästmedium innehållande kolesterol (1,25 procent frystorkad hönsäggula, Fresenius-Kabi, Sweden) och en indikator (resazurin). Denna kultur odlades anaerobt och omsattes till nytt medium varannan vecka under några år. Därefter har kulturen förvarats i -70°C.

## Fallbeskrivningar

**Fall 1.** En 88-årig kvinna, som hade medicinerat med statiner och acetylsalicylsyra och sedan länge behandlats med protonpumpshämmare av ökad anledning, hade tidigare behandlats med bl a vankomycin för upprepade tarminfektioner med fynd av Clostridium difficile-toxin i avföringen och med Saccharomyces boulardii (Precosa) som profylax. Den utlösande faktorn hade varit olika antibiotika, bl a cefuroxim och ciprofloxacin mot förmodad men ej verifierad divertikulit.

Vid förnyat recidiv gavs vankomycin 125 mg × 4 i 10 dagar mot påvisat Clostridium-toxin, därefter hade man satt in ett nedtrappningsschema med detta läkemedel under 3 månader. Efter att kuren hade avslutats hade hon åter lagts in med slemmig diarré, som behandlades med metronidazol 400 mg × 3 i 10 dagar. Då patienten drabbades av återfall så snart terapi mot Clostridium sattes ut, beslutade man om försök med feceslavemang för att återställa en normal tarmfunktion. En bakteriesuspension på ca 30 ml administrerades via en kateter, som infördes ca 40 cm via rektum. Patienten hade efter denna behandling inte rapporterat några tarmbesvär (uppföljningstid 21 månader).

**Fall 2.** En 84-årig kvinna, som hade genomgått två hjärtinfarkter, bypass-operation (CABG) och fått mekanisk aortaklaff inopererad och medicinerat med diuretika, warfarin, statiner och analgetika, hade genomgått ett flertal Clostridium-infektioner efter olika antibiotikakurer. Hon hade åter kommit in med frekvent diarré, samt illamående och kräkningar. Clostridium difficile-toxin påvisades på nytt. Warfarin var svårinställt under metronidazolbehandlingen, varför vankomycin gavs istället. Patienten blev tillfälligt förbättrad. För att undvika ytterligare återfall behandlades patienten med fecessuspension och lavemang och var därefter besvärsfri från tarmen (15 månaders uppföljningstid).

**Fall 3.** En 82-årig kvinna, som tidigare hade varit frisk och utan läkemedel, hade insjuknat med frekvent diarré efter behandling med ciprofloxacin mot förmodad tarminfektion. Hon hade varit positiv avseende Clostridium difficile-toxin och hade behandlats framgångsrikt med metronidazol 400 mg × 3 i 10 dagar. Patienten hade därefter fått fyra konsekutiva återfall i svår diarré, 7-12 lösa avföringar/dygn, utan föregående antibiotika-

kurer och behandlades omväxlande med metronidazol och vankomycin. Viktnedgång på 10 kg hade noterats under sjukdomsperioden. På grund av dessa täta återfall hade patienten kommit in för behandling med fecessuspension. Hon hade just avslutat en nedtrappningskur med vankomycin 4 dagar tidigare och hade vid ankomsten några lösa avföringar/dygn men var negativ avseende Clostridium-toxintest. Insjuknade dock 1 timme efter givet lavemang med frossa, temperatur 39°C, buksmärtor och totalt 14 lösa avföringar under dygnet. Clostridium-toxintest utföll dagen därpå positivt. Vi uppfattade detta som ett recidiv, varvid fecessuspensionen inte hade hunnit normalisera tarmfloran. Behandlades 1 vecka med metronidazol, varefter förnyat lavemang gavs dagen efter avslutad behandling. Efter denna behandling hade patienten haft en del obehag från buken med uppkördhet och lindrigare smärtor men ingen diarré. Koloskopi hade visat en riklig förekomst av divertiklar. Patienten hade därefter varit diarréfri under 4,5 månader.

**Fall 4.** En 80-årig kvinna med svår kronisk lungsjukdom, som 40 år tidigare hade opererats med ventrikelresektion enligt Billroth II samt 3 månader tidigare hade genomgått perkutan transluminal angioplastik (PTA) med lyckat resultat, var nyligen vårdad på kirurgkliniken för förmodad divertikulit, som hade behandlats med ciprofloxacin och metronidazol. I efterförloppet av denna infektion hade hon genomgått 6 episoder med Clostridium-orsakad diarré. Trots förlängd behandlingstid med metronidazol i 20 dagar och nedtrappningsdos av vankomycin i 6 veckor, drabbades patienten av ytterligare återfall. Ett feceslavemang gavs enligt ovan. En lös avföring efter lavemanget, därefter var hon besvärsfri avseende buken och fortsatt besvärsfri 2,5 månader senare.

**Fall 5.** En 79-årig kvinna med insulinbehandlad diabetes och kronisk ischemisk hjärtsjukdom samt perifera cirkulationsrubbingar och paroxysmalt förmaksflimmer hade 3 år tidigare vårdats för septikemi, som hade utgått från diabetessår på stortå, och därefter varit långtidsbehandlad med klindamycin mot förmodad osteit. Hon hade även behandlats flera gånger med okända antibiotika mot bakteriuri. Hon lades in med feber, slemmig diarré samt buksmärtor och kräkningar. Vid ankomsten var patienten cirkulatoriskt stabil men intorkad. På grund av osäker diagnos gavs initialt både cefuroxim och metronidazol, det förra seponerat så snart svar på positivt toxintest avseende Clostridium difficile anlät. Diarréfrekvensen avtog, men patienten var fortsatt uppblåst i buken. Patienten kunde så småningom försörja sig peroralt. Totalt behandlades patienten därefter för 4 konsekutiva Clostridium-infektioner med omväxlande metronidazol och vankomycin. Dessutom gavs nedtrappningskur med vankomycin under 6 veckor innan fecessuspensionen administrerades. Patienten hade därefter varit utan diarré i 4,5 månader.

Ytterligare fyra patienter hade behandlats (4 män i åldrarna 60-87 år). En patient hade haft ett återfall, som hade kuperats med metronidazol, i övriga fall var uppföljningstiden för kort för bedömning av behandlingseffekt.

## Recidiv motverkas genom feceslavemang

Vi har här beskrivit de första fem fallen med recidiverande Clostridium-infektioner, som vi behandlat med humant feceslavemang i avsikt att återställa normal tarmflora. Samtliga har hittills varit lyckosamma. Denna behandlingsform har med goda resultat använts i Norge (30 av 32 primärt läkta) och även i USA, där dock olika anhöriga varit »givare« [26, 27, 29-31]. I en studie skedde tillförseln via duodenalsond, varvid 1/18 recidiverade och två avled av annan orsak, övriga tillfrisknade [27].

Vid Haukeland Universitetssykehus i Bergen har metoden använts vid antibiotikaassocierad diarré, med eller utan påvisat Clostridium difficile-toxin [Arnold Berstad, pers medd, 2006]. 50 ml bakteriesuspension har givits i nasojejunal sond följt av Laxabon för att påskynda tunntarmspassagen. På försök ger man nu i Bergen bakteriesuspension också till en grupp patienter med långvariga tarmbesvär efter Giardia-infektion.

Trots att goda läkningsresultat erhållits har viss tveksamhet funnits inför införande av »normal fecesflora« via lavemang eller duodenalsond, dels av estetiska skäl, dels då det funnits rädsla att man med en sådan preparation skulle kunna introducera andra patogener. Dessa risker kan dock minimeras genom noggrann testning av den fecessuspension som används.

Vi rekommenderar i första hand försiktighet vid användning av klindamycin, cefalosporiner och kinoloner. En klar indika-

tion för dessa antibiotikaval bör finnas. I synnerhet hos äldre, som insjuknar i Clostridium-infektioner i större utsträckning, kan mer »tarmvänliga« preparat övervägas, som penicilliner, trimetoprim-sulfonamider och aminoglykosider. Protonpumpshämmare bör seponeras, om inte stark indikation för denna behandling finns, då flera studier talar för att sådan behandling ytterligare ökar risken för recidiv av CDAD. Den nosokomiala risken med spridning av bakteriesporer mellan patienter är sannolikt större än man tidigare anat, även om alla inte insjuknar. Basala hygienrutiner bör alltid upprätthållas.

Vid upprepade recidiv, där förlängd nedtrappningsdos av vankomycin (se ovan) inte givit önskad effekt, rekommenderas behandling med human feces, i första hand som lavemang. Vi har inte sett några komplikationer till denna behandling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- Norén T. Outbreak from a high-toxin intruder: Clostridium difficile. Lancet 2005;366:1053-4.
- Aronsson B, Möllby R, Nord CE. Clostridium difficile and antibiotic associated diarrhoea in Sweden. Scand J Infect Dis Suppl 1982; 35:53-8.
- Bignardi G. Risk factors for Clostridium difficile infection. J Hosp Infect 1998;40(1):1-15.
- Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Autier S, Leblanc M, et al. Emergence of fluoroquinolone use as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhoea: A cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005;41:1254-60.
- McCusker M, Harris A, Perencevich E, Roghmann MC. Fluoroquinolone use and Clostridium difficile-associated diarrhoea. Emerg Infect Dis 2003;9:730-3.
- Yip C, Loeb M, Salama S, Moss L, Olde J. Quinolone use as a risk factor for nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhoea. Infect Hosp Epidemiol 2001;22:572-5.
- Loo V, Poirier L, Miller M, Oughton M, Libman M, Michaud S, Bourgault AM, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhoea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005; 353:2442-9.
- McDonald C, Killgore G, Thompson A, Owens R, Kazakova S, Sambol S, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. N Engl J Med 2005;353:2433-41.
- Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in north America and Europe. Lancet 2005;366:1079-84.
- Norén T, Åkerlund T, Bäck E, Sjöberg L, Persson I, Alriksson I, et al. Molecular epidemiology of hospital-associated community-acquired Clostridium difficile infection in a Swedish County. J Clin Microb 2004;42:3535-643.
- Fekety R, McFarland L, Surawicz C, Greenberg R, Elmer G, Mulligan M. Recurrent Clostridium difficile diarrhoea: Characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. Clin Infect Dis 1997; 24:324-33.
- Palaez T, Alcalá L, Alonso R, Rodríguez-Creixems M, García-Lechuz J, Bouza E. Reassessment of Clostridium difficile susceptibility to metronidazole and vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2002;46 (6):1647-50.
- Musher D, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhalla I, Borchert F, et al. Relatively poor outcome after treatment of Clostridium difficile colitis with metronidazole. Clin Infect Dis 2005;40:1586-90.
- Giannasca P, Warny M. Active and passive immunization against Clostridium difficile diarrhoea and colitis. Vaccine 2004;22:848-56.
- Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelley C. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea. Lancet 2001; 357:189-93.
- Persky S, Brandt L. Treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea by administration of donated stool directly through a colonoscope. Am J Gastroenterol 2000;95:3283-85.
- Aas J, Gessert C, Bakken J. Recurrent Clostridium difficile colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. Clin Infect Dis 2003;36:580-5.
- Lund-Tønnesen S, Berstad A, Schreiner A, Mitvedt T. Clostridium difficile-assosiert diaré behandlet med homolog feces. Tidsskr Nor Laegeforen 1998;118:1027-30.
- Gustafsson A, Berstad A, Lunn-Tønnesen S, Midtvedt T, Norin E. Faecal short chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. Scand J Gastroenterol 1999;33:721-7.
- Gustafsson A, Berstad A, Lunn-Tønnesen S, Midtvedt T, Norin E. The effect of faecal enema on five microflora-associated characteristics in patients with antibiotic-associated diarrhoea. Scand. J Gastroent 1999;34:580-6.