

***Clostridioides difficile* infektion og fækal mikrobiota transplantation (FMT)**

National klinisk guideline, Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH), Dansk Selskab for Klinisk Immunologi (DSKI), Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi (DSKM) og Dansk Selskab for Infektionsmedicin (DSI)

Forfattere

Jens Frederik Dahlerup, Jørgen Harald Engberg, Christian Erikstrup, Morten Helms, Christian Lodberg Hvas (tovholder), Mie Agerbæk Juel, Simon Mark Dahl Baunwall, Jens Kjeldsen, Hans Linde Nielsen, Anna Christine Nilsson, Anne Abildtrup Rode Olsen, Lars Vinter-Jensen.

Kontaktinformation

Christian Lodberg Hvas, overlæge, ph.d., klinisk lektor
Lever-, Mave- og Tarmsygdomme
Aarhus Universitetshospital
Palle Juul-Jensens Boulevard 99,
DK-8200 Aarhus N
Email christian.hvas@auh.rm.dk

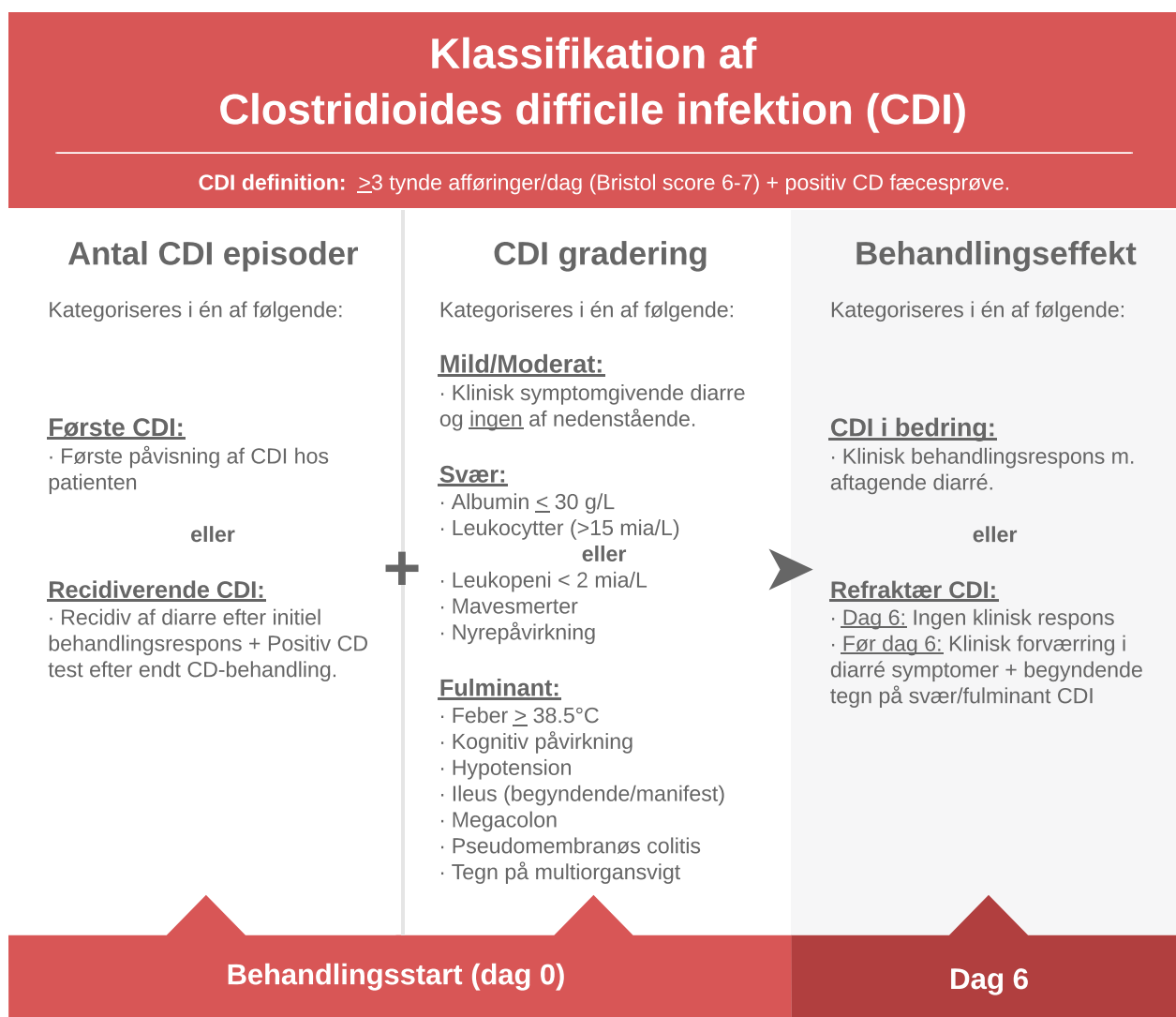
Tidsplan

Høringsversion til videnskabelige selskaber:	05.05.2020
Præsenteret på DSGH årsmøde:	25.09.2020
Endelig guideline udgivet:	12.11.2020
Revision af guideline:	12.11.2024

Quickguide

1. *Clostridioides difficile* infektion (CDI) defineres ved ≥ 3 tynde afføringer dagligt (Bristol stool score 6-7) OG positiv *Clostridioides difficile* (CD)-fæcesprøve.
2. Ved diagnosticering klassificeres CDI ud fra antal CDI-episoder og sværhedsgrad (Tabel 1).
3. Ud fra klassifikation af CDI behandles i henhold til de kliniske rekommandationer (Tabel 2).
4. Efter højst 5 dage vurderes behandlingsrespons (Tabel 3).
5. Ved manglende behandlingsrespons (refraktær CDI) og/eller forværret sværhedsgrad ændres behandlingsstrategi i henhold til tabel 2.

Tabel 1. Klassifikation af *Clostridioides difficile* infektion (CDI).



Tabel 2. Behandlingsvejledning ved *Clostridioides difficile* infektion (CDI).

Behandlingsvejledning ved <i>Clostridioides difficile</i> infektion (CDI)	
CDI klassifikation	Rekommanderet behandling
Alle tilfælde af CDI	Overvej at sanere igangværende antibiotika og protonpumpehæmmer
<u>Første CDI</u>	Mild/moderat: 1. valg: Vancomycin p.o. 125 mg x 4 i 10 dage 2. valg: Hvis vancomycin ikke kan skaffes (ikke-indlagte): Metronidazol p.o. 500 mg x 3 i 10 dage Svær og/eller indlæggelseskrævende 1. valg Vancomycin p.o. 125 mg x 4 i 10 dage 2. valg Fidaxomicin p.o. 200 mg x 2 i 10 dage Overvej fækal mikrobiota transplantation (FMT)
<u>Recidiverende CDI:</u> 1. recidiv	Mild/moderat (ikke indlæggelseskrævende): 1. valg Vancomycin p.o. 125 mg x 4 i 10 dage FMT kan overvejes Svær og/eller indlæggelseskrævende 1. valg Vancomycin p.o. 125 mg x 4 i 10 dage 2. valg Fidaxomicin 200 mg x 2 i 10 dage FMT bør tilbydes i forlængelse af antibiotika-behandling*
<u>Recidiverende CDI:</u> 2. recidiv og derover	Alle sygdomsgrader: 1. valg FMT bør tilbydes i forlængelse af antibiotika-behandling* Hvis FMT <u>ikke</u> kan gennemføres: 1. valg Vancomycin p.o. nedtrapningskur forsøges, fx: 125 mg x 4 dgl i 2 uger, 125 mg x 2 dgl i 1 uge, 125 mg x 1 dgl i 1 uge, 125 mg x 1 hver 2. dag i 1 uge 125 mg x 1 hver 3. dag i 2 uger
<u>Fulminant CDI</u> (uanset antal episoder)	Alle: Multidisciplinær** vurdering bør foretages mhp. behandlingsplan. 1. valg: FMT (evt. gentagne gange med 3 dages mellemrum) Antibiotika: i.v. metronidazol 1000 mg x 1 eller 500 mg x 3 daglig som tillæg til peroral/rektal vancomycin Kirurgi overvejes: Koloskopisk desufflering med vancomycin skylning/FMT, loop-ileostomi med vancomycin skylning/FMT - eller kolektomi.
<u>Refraktær CDI</u> (uanset antal episoder)	1. valg: FMT (evt. gentagne gange med 3 dages mellemrum) OBS udvikling af sværhedsgrad! Evt. multidisciplinær vurdering**

*FMT forudgås af 4-10 dages p.o. vancomycin (/fidaxomicin) med seponering 1-2 døgn før FMT. Ved længere ventetid på FMT fortsættes vancomycin/fidaxomicin, evt. med nedtrapning til lavest mulige dosis med symptomfrihed. Ved henvisning til FMT sættes således ikke slutdato for antibiotika-behandling.

**Multidisciplinær vurdering: gastroenterologi, evt. infektionsmedicin, mave-tarmkirurgi, klinisk mikrobiologi.

Tabel 3. Vurdering af behandlingseffekt ved Clostridioides difficile infektion (CDI)

Definition af diarré tilstand: ≥ 3 tynde afføringer/dagligt (Bristol score 6-7). Vurderes over mindst to dage. CD-test: PCR-baseret toksin test eller fæcesdyrkning for <i>Clostridioides difficile</i>. CD-test udføres i klinisk rutine alene hos patienter med diarré og ikke under pågående antibiotisk behandling.	
A] Klinisk vurdering under pågående behandling	
<u>Forsat eller forværret diarré</u> ≥ 3 tynde afføringer/dagligt (Bristol 6-7) Svigt Refraktær CDI, skift behandling jf. Tabel 2	<u>Klinisk bedring</u> < 3 afføringer/døgn, ingen/aftagende smerter Effekt Fuldfør behandling
B] Samlet vurdering efter afsluttet behandling	
<u>< 3 afføringer/døgn: Ikke diarré</u> Effekt CD-test anbefales ikke (eventuel foreliggende positiv CD-test indikerer bærertilstand uden klinisk sygdom)	
<u>Forny et diarré:</u> ≥ 3 tynde afføringer/døgn (Bristol 6-7) og positiv CD-test: Svigt (Recidiv CDI)	<u>Forny et diarré:</u> ≥ 3 tynde afføringer/døgn (Bristol 6-7) og negativ CD-test: Effekt (Diarré/afføringsforstyrrelse af anden årsag)

Indholdsfortegnelse

Forfattere	1
<i>Kontaktinformation</i>	1
Tidsplan	1
Quickguide	2
<i>Tabel 1. Klassifikation af Clostridioides difficile infektion (CDI).</i>	2
<i>Tabel 2. Behandlingsvejledning ved Clostridioides difficile infektion (CDI).</i>	3
<i>Tabel 3. Vurdering af behandlingseffekt ved Clostridioides difficile infektion (CDI)</i>	4
Indledning	7
<i>Baggrund</i>	7
<i>Afgrænsning af emnet</i>	7
<i>Definitioner</i>	7
Evidensniveau og rekommandationsgrader	9
Litteratursøgningsmetode	10
Behandling af C. difficile infektion	11
<i>Metronidazol og vancomycin</i>	11
<i>Fidaxomicin og vancomycin</i>	11
<i>Vancomycin nedtrapning/puls kur</i>	12
<i>Andre CDI-aktive antibiotika</i>	12
<i>Nitazoxanide</i>	12
<i>Rifaximin</i>	12
<i>Teicoplanin</i>	13
<i>Bezlotoxumab</i>	13
<i>Oral vancomycin profylakse (OVP) mod ny CDI ved anden samtidig antibiotikahandling</i>	13
<i>Langtidsbehandling/livslang behandling med vancomycin</i>	14
<i>Intestinal mikrobiota behandling</i>	14
<i>FMT ved recidiverende CDI</i>	14
<i>FMT ved første CDI</i>	15
<i>FMT ved behandlingsrefraktær/svær/fulminant CDI</i>	15
<i>RBI ved recidiverende CDI</i>	16
<i>Kirurgi ved CDI</i>	16
<i>Vurdering af behandlingseffekt ved CDI</i>	17
<i>Kliniske rekommandationer</i>	17
Fækal mikrobiota transplantation (FMT) – klinisk applikation	19
<i>Behandlingsansvar</i>	19
<i>Indikationer og kontraindikationer ved FMT</i>	19

Kliniske rekommandationer	19
<i>Forberedelse af patient inden FMT</i>	19
Kliniske rekommandationer	20
<i>Klinisk applikation og opfølgning</i>	20
Kliniske rekommandationer	22
<i>Særlige situationer</i>	22
Kliniske rekommandationer	23
Organisering ved FMT, donorrekruttering og -screening, laboratorieprocessering	24
<i>Organisering af FMT service</i>	24
<i>Donorrekruttering</i>	25
<i>Donorsamtykke</i>	25
<i>Donorscreening</i>	25
Tabel 2. Donorscreening ved fækal mikrobiota transplantation (FMT)	25
<i>Fæcesdonation</i>	26
<i>Personale, fysiske rammer, kritisk udstyr, kvalitetssikring og dokumentstyring</i>	26
<i>Processering af donorfæces</i>	27
<i>Mærkning af fæceskomponenter</i>	27
<i>Opbevaring, karantæne, frigivelse og distribution</i>	28
<i>Klinisk applikation og sikkerhedsparametre</i>	29
<i>Minimumsstandarder</i>	29
Bilag	30
Bilag 1. FMT patientvejledning – generel	30
Bilag 2. FMT patientvejledning – coloskopi	30
Bilag 3. FMT patientvejledning – sonde	30
Bilag 4. FMT patientvejledning – rektalkateter	30
Bilag 5. FMT patientvejledning – kapsler	30
Bilag 6. Information og samtykke ved FMT	30
Referencer	31

Indledning

Baggrund

Clostridioides (tidligere Clostridium) difficile (CD) infektion (CDI) er en væsentlig årsag til nosokomial diarré og udgør 20-30% af tilfælde med antibiotika-associeret diarré¹. Sygdommen udgør en vedvarende helbredstrussel med høj mortalitet og høje hospitalsomkostninger²⁻⁵. I denne guideline beskrives behandling af voksne patienter med CDI.

Fækal mikrobiota transplantation (FMT) er overførsel af minimalt bearbejdet afføring fra en rask donor til en patient med henblik på behandling af sygdom⁶. Metoden har været anvendt i moderne lægevidenskab siden 1958⁷. Dens kliniske effekt ved recidiverende Clostridioides difficile infektion (rCDI) er dokumenteret i observationsstudier⁸⁻¹³ og randomiserede studier¹⁴⁻¹⁹. Anvendelsen af FMT ved behandling af andre tilstande udforskes i kliniske studier. I fremtiden kan anvendelse af mikrobiota-baserede lægemidler potentielt erstatte eller supplere FMT. Grundlaget for nærværende kliniske guideline er anvendelse af FMT hos patienter med CDI. Eksperimentelle behandlinger og/eller indikationer for FMT omtales kort.

Afgrænsning af emnet

Denne guideline beskriver behandling af CDI hos voksne. Den beskriver også klinisk anvendelse af FMT samt organisering af og minimumsstandards for en FMT service. Guidelinen omtaler ikke behandling af børn, ligesom den ikke beskriver infektionshygiejniske retningslinjer eller CD epidemiologi. Ved behandling af CD-associeret sygdom skelnes ikke mellem forskellige CD subtyper.

Definitioner

Clostridioides difficile infektion (CDI): Tilstedeværelse af diarré OG en positiv fæcesprøve for Clostridioides difficile (CD) toxin/toxin gen. I særlige tilfælde af CDI også defineret som endoskopisk/histopatologisk fund af pseudomembranøs colitis. Med hensyn til hvilken test der anvendes til påvisning af CD henvises til lokale forhold og Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi (DSKM)'s vejledning for "Diagnostisk af bakterielle mave-tarminfektioner 2016".

Diarré defineres som afføringsfrekvens på 3 eller flere per dag med konsistens sv.t. *Bristol Stool Form Scale* (Bristol) 6-7.

Første CDI: Første påvisning af CDI. Synonymt med initial/index CDI.

Recidiv af CDI: Nyt tilfælde af CDI opstået efter ophørt behandling for tidligere CDI-tilfælde, hvor der under behandling var klinisk resolution (fravær af diarré).

Mild/moderat CDI: CDI-tilfælde som ikke opfylder kriterier for at være svær eller fulminant, se nedenfor

Svær CDI: CDI med tilstedeværelse af *et eller flere* tegn på svær colitis (systemisk påvirkning)

Klinik	• Mavesmerter
Biokemi	• Hypoalbuminæmi (<30 g/l) • Leukocytose (leukocytter >15 x 10⁹ /l) • Leukopeni (leukocytter <2 x 10⁹ /l) • Nyrepåvirkning (P-kreatinin over 1,5 x præmorbidit niveau)

Fulminant CDI: Svær CDI samt *et eller flere* af nedenstående

Klinik	• Kognitiv påvirkning • Feber over 38,5°C • Ileus • Hypotension/septisk shock
Forløb	• Udvikling af multiorgan svigt • Behov for intensiv terapi
Billeddiagnostik	• Ileus • Toksisk megacolon (colon diameter >6 cm)
Endoskopi	• Pseudomembranøs colitis

Behandlingsrefraktær CDI: Manglende ophør af diarré efter 5 dages anti-CD antibiotika behandling, eller forværring på ethvert tidspunkt under behandling. Ophør af diarré defineres ved daglig afføringsfrekvens <3 og *Bristol* <6. Eventuelle differentialdiagnoser bør overvejes ved manglende behandlingseffekt. Behandlingsrefraktær bruges synonymt med behandlingssvigt, der dog af nogle bruges i betydningen recidiv og derfor undgås anvendt i denne guideline.

Fækal mikrobiota transplantation (FMT): Overførsel af donorfæces fra en donor til en patient, med henblik på etablering af normal tarmfunktion.

Resolution af CDI: Fravær af CD-relateret diarré efter endt behandling, dvs. enten højst 3 ikke-tynde afføringer (*Bristol* 5 eller lavere) daglig eller, ved diarré, negativ CD test.

Evidensniveau og rekommandationsgrader

Vurdering af evidensniveau/evidence level (EL, 1 – 5) og rekommandationsgrad (RG, A-D) følger *Centre for Evidence Based Medicine*, University of Oxford ([link](#)).

Nr	Klinisk rekommandation	EL	RG
1	Standes om muligt igangværende antibiotikabehandling, navnlig cephalosporin, clindamycin, fluorquinolon, som kan være udløsende årsag til CDI	1a	A
2	Første CDI af mild til moderat sværhedsgrad behandles med vancomycin 125 mg p.o. x 4 i 10 dage. Ved lette førstegangstilfælde hos upåvirket patient i primærsektor, og hvor vancomycin ikke kan skaffes, kan metronidazol 500 mg p.o. x 3 i 10 dage anvendes. Vancomycin udleveres vederlagsfrit fra landets hospitaler, se regional vejledning og vejledning fra Danske Regioner	1a	A
3	Vancomycin er metronidazol overlegent mht. effekt, recidivrate og mortalitet ved CDI	1a	A
4	Første tilfælde af svær CDI (eller mild-moderat CDI i hospitalsregi) behandles med vancomycin 125 mg p.o. x 4 i 10 dage (førstevalg) eller tablet fidaxomicin 200 mg x 2 i 10 dage	1a	A
5	Ved 1. recidiv af CDI gives vancomycin 125 mg p.o. x 4 i 10 dage (førstevalg) eller fidaxomicin 200 mg p.o. x 2 i 10 dage	3a	B
6	Ved 1. recidiv af CDI kan FMT tilbydes	1b	A
7	Ved 2. eller flere recidiver af CDI BØR FMT tilbydes	1a	A
8	Ved flere recidiver af CDI, hvor FMT ikke er indiceret eller ikke kan gennemføres, kan vancomycin nedtrapningskur forsøges, eksempelvis 125 mg 4 gange dagligt i 2 uger, 125 mg 2 gange dagligt i 1 uge, 125 mg 1 gang dagligt i 1 uge, 125 mg 1 gang hver 2. dag i 1 uge, 125 mg 1 gang hver 3. dag i 2 uger og derefter seponering, sv.t. i alt 7 ugers behandling	3b	B
9	Der kan ikke gives klinisk rekommandation for anvendelse af rektal bakteriel installation (RBI)	1b	A
10	Ved fulminant CDI med paralytisk ileus eller toksisk megacolon, hvor der skønnes at være en truende kirurgisk indikation, anbefales metronidazol 1000 mg i.v. x 1 eller 500 mg i.v. x 3 daglig som tillæg til vancomycin	3b	C
11	Ved svær eller fulminant CDI skal patienten evalueres multidisciplinært med henblik på mulig kirurgisk intervention - (koloskopisk desufflering med vancomycin skylning/FMT, loopileostomi med vancomycin skylning/FMT - eller total/subtotal kolektomi). Ved toksisk megacolon eller colon perforation gennemføres total/subtotal kolektomi	3a	C
12	FMT kan for nuværende ikke anbefales til behandling af mild-moderat første CDI	1b	B
13	Ved behandlingsrefraktær CDI bør FMT overvejes	2b	B
14	Ved svær/fulminant CDI bør FMT overvejes	2b	B
15	Bezlotoxumab kan overvejes som adjuverende behandling til antibiotika ved CDI til patienter med høj risiko for recidiv af CDI og hvor FMT ikke ønskes, men dets plads i behandlingsalgoritmen er for nuværende ukendt og begrænses af en høj behandlingspris	1b	B
16	For at forebygge recidiv hos udvalgte skrøbelige patienter med recidiverende CDI, hvor anden behandling er forsøgt uden held eller patienten ikke ønsker anden behandling, kan langvarig vancomycin anvendes, nedtrappet til lavest mulige dosis hvor patienten er diarréfri.	4	C
17	Profylaktisk vancomycin under anden antibiotikabehandling kan anvendes til ældre patienter, der har haft mindst en tidligere CDI. Dosis er 125 mg p.o. 2 gange daglig indtil 7 dage efter afsluttet anden antibiotikabehandling	4	C
18	Ved ventetid til FMT, enten grundet midlertidig relativ kontraindikation eller anden antibiotikabehandling kan langvarig vancomycin i lavest mulig dosis anvendes som bro indtil FMT er tilgængelig eller kontraindikationer for FMT er ophørt	5	D
19	Behandlingseffekt efter afsluttet behandling vurderes ved klinisk resolution af diarré. Kun ved fornyet diarré suppleres med CD test	2b	B
20	CD test under pågående behandling anbefales ikke	4	C
21	Ved andre tilstande end CDI-associeret sygdom bør FMT kun tilbydes som led i kliniske studier	5	D
22	Der er ingen kendte absolutte kontraindikationer mod FMT	5	D
23	Ved videregivelse af sundhedsoplysninger sikres skriftligt patientsamtykke (lovkrav)	-	-
24	Sanering af antibiotika og protonpumpehæmmer udføres som led i forberedelse af FMT ved CDI	5	D
25	Vancomycin gives 4-10 dage inden FMT og seponeres 1-2 dage før FMT ved CDI	1a	A
26	Ved intolerans for vancomycin kan fidaxomicin anvendes som forbehandling inden FMT ved CDI	5	D
27	Der er ikke evidens for anvendelse af FMT ved CDI uden forbehandling med antibiotika	5	D
28	Udrensning inden FMT udføres i henhold til applikationsform, men har næppe selvstændig klinisk effekt ved FMT	3b	C

Nr	Klinisk rekommandation	EL	RG
29	Koloskopisk administration af FMT har højere effekt end de øvrige applikationsformer, og rektal installation har lavere effekt end de øvrige applikationsformer	1a	A
30	Ved rektal installation medfører gentagen/repetitiv behandling efter 7-14 dage en samlet effekt, der kan være på linje med de øvrige applikationsformer	1a	A
31	Hos patienter med fulminant CDI kan gentagen/repetitiv behandling efter 3-5 dage øge den kliniske effekt	2a	B
32	Ved FMT for rCDI anvendes fæceskomponent sv.t. 50 gram afføring fra én donor	2a	B
33	Patienter, der har modtaget FMT for CDI, observeres i 30 minutter, efter koloskopisk FMT i højre sideleje, efter øvre applikation siddende, og efter rektal indhældning 1 time i venstre sideleje	5	D
34	Primært effektmål efter FMT for CDI er fravær af CDI, defineret som normal afføring (3 eller færre afføringer per dag), eller ved diarré (flere end 3 tynde (Bristol 6-7) afføringer daglig)	5	D
35	Langtidsopfølgning af alle patienter, der har modtaget FMT, foretages som udgangspunkt mindst 1 år	5	D
36	Hos patienter, der har recidiv efter tidligere FMT, kan ny FMT forudgået af vancomycin tilbydes	5	D
37	Bivirkninger og komplikationer registreres	5	D
38	Hos patienter med kendt kronisk inflammatorisk tarmsygdom og CDI kan FMT anvendes på vanlige indikationer, men patienten informeres om risiko for opblussen	3b	C
39	Hos patienter med svær immun-inkompetence kan FMT anvendes, men særlig forsigtighed og tæt opfølgning aftales	3b	C
40	Organtransplanterede og øvrige patienter i immunsuppressiv behandling kan tilbydes FMT på linje med andre patienter	3b	C
41	Patienter med levercirrose kan tilbydes FMT på vanlig indikation, men der kan være behov for flere behandlinger	3b	C
42	Hos patienter med kolektomi og CDI kan FMT overvejes som hos patienter med bevaret kolon	4	D

Litteratursøgningsmetode

Søgedatabaserne Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) og Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>) er anvendt. Der er brugt fritekstsøgning og anvendt MeSH termerne *Clostridium difficile*; fecal microbiota transplantation. Søgestreng til at identificere kliniske studier med anvendelse af FMT ved CDI: (fecal OR faecal) AND ((microbiota AND (therapy OR installation OR transplant OR transplantation) OR bacteriotherapy) OR stool transplant) AND (CDI OR rCDI OR Clostridioides difficile OR Clostridium difficile OR Clostridium infection OR Recurrent Clostridium difficile infection) AND (colonoscopy OR oral OR capsule OR capsules OR nasojejunal tube OR nasoduodenal tube OR nasogastric tube OR enema OR retention enema OR efficacy OR retrospective OR experience). Litteratursøgningen er afsluttet 22.04.2020.

Behandling af *C. difficile* infektion

Metronidazol og vancomycin

To mindre ublindede randomiserede studier fra 1983 (n= 88) og fra 1996 (n=62) sammenlignede behandling med metronidazol og vancomycin og fandt ingen forskel i effekt (*cure rate*) indenfor 3-4 uger^{20, 21}. På basis af disse studier og grundet stor prisforskel anbefalede de daværende amerikanske guidelines fra 1997 metronidazol som førstevalg²². I 2007 kom det første randomiserede blinde studie stratificeret på sværhedsgrad af CDI på 172 patienter med opfølgning efter 3 uger. Det viste en signifikant højere effekt (*cure rate*) ved vancomycin på 97% mod 84% efter metronidazol²³. Forskellen i effekt sås i gruppen med svær sygdom. I et andet studie med data samlet fra 2 multinationale studier var vancomycin (n=266) igen bedre end metronidazol (n=289), 81% mod 73% *cure rate*²⁴. Et retrospektivt kohortestudie fra 2016 fandt ligeledes, at 30-dages mortalitet og recidiv risiko (evalueret op til 56 dage) var lavere efter vancomycin²⁵. Ydermere, absorberes vancomycin minimalt fra mavetarmkanalen, er der betydeligt større koncentration af aktivt stof i tarmen end ved metronidazol. Sidstnævnte absorberes i højere grad med dertilhørende risiko for flere systemiske bivirkninger.

Ved svær eller fulminant CDI har det været overvejet at øge dosis af vancomycin fra 125 mg x 4 til 500 mg x 4. To studier har undersøgt effekten af forskellige doser og finder ingen effekt af dosisøgning^{26, 27}. Der har tværtom været overvejelser, om en dosisøgning kunne have en negativ effekt på tarmmikrobiomet.

Ved fulminant CDI har tillæg af intravenøs metronidazol til peroral vancomycin i et enkelt-center retrospektivt studie på 88 patienter på intensiv afdeling vist reduceret mortalitet²⁸. I et nyere to-center retrospektivt studie på 526 patienter med CDI i forskellige sværhedsgrader havde tillæg af intravenøs metronidazol dog ingen effekt på død, kolektomirrate eller recidiv, ej heller ved fulminant CDI²⁹. Der er enighed om, at ved paralytisk ileus eller truende toksisk megacolon giver tillæg af intravenøs metronidazol oveni peroral eller rektal vancomycin en bedre mulighed for antibakteriel behandling samt en bedre beskyttelse mod andre anaerobe bakterier i blodbanen. Intravenøs metronidazol kan ikke anvendes som monoterapi til behandling af CDI. Kan patienten ikke indtage vancomycin kapsler, anbefales at indgive vancomycin i væskeform (oral opløsning eller infusionsvæske), enten ved at drikke det eller via eller på sonde eller rektalt ved endoskopi.

Over 95% af intravenøst indgivet vancomycin udskilles uomdannet gennem nyrerne. Kun en meget lille mængde udskilles i galde og fæces, hvorfor intravenøs vancomycin ordineret på anden indikation ikke har effekt på CDI og der må suppleres med peroral eller enteral vancomycin efter ovenstående principper ved samtidig CDI.

Fidaxomicin og vancomycin

Fidaxomicin er et smalspektret antibiotikum mod Gram-positive aerobe og anaerobe bakterier, hvorfor det menes at være mikrobiota-besparende i forhold til vancomycin. Ligesom vancomycin absorberes det minimalt fra mavetarmkanalen. I 2011 og 2012 udkom to fase 3 studier med henholdsvis 629 og 535 patienter, der samstemmende viste den samme behandlingseffekt for vancomycin og fidaxomicin i forhold til at behandle den aktuelle infektion, men fidaxomicin reducerede recidivraten signifikant i forhold til vancomycin (vancomycin 25%-27% versus fidaxomicin 13% -15%)^{30, 31}. Lignende fund er beskrevet, hvor fidaxomicin i 5 dage fulgt af pulsbehandling hver anden dag til dag 25 blev sammenlignet med standard vancomycin i 10 dage³². De fleste forsøgsparticipanter i de første to forsøg blev behandlet for deres første CDI, mens kun en mindre undergruppe havde recidiverende CDI. I denne gruppe sås en lignende forskel mellem recidivraten for henholdsvis fidaxomicin- og vancomycinbehandlede, men i denne undergruppe var forskellen ikke signifikant. I et klinisk kontrolleret studie udelukkende med patienter med recidiverende rCDI med 3 arme - FMT (n=24), fidaxomicin (n=24) i 10 dage eller vancomycin (n=16) i 10 dage - var forskellen mellem fidaxomicin (*cure rate* 42%) og vancomycin (*cure rate* 19%) ikke statistisk signifikant med *cure rate* defineret som fravær af diarré recidiv indenfor 8 uger¹⁹. I øvrigt var begge antibiotika signifikant dårligere end FMT, der viste en *cure rate* på 92%. Fidaxomicin er ikke sammenlignet med FMT i andre studier.

Der savnes generelt studier på og erfaring med fidaxomicin-behandling til patienter med recidiverende CDI, herunder ved multiple recidiver.

Vancomycin nedtrapning/puls kur

Ved recidiverende CDI har forlænget behandling med vancomycin med nedtrapning af dosis eller pulsbehandling været undersøgt i få studier. I et retrospektivt studie fra 2017 blev 100 patienter med i gennemsnit 3 recidiver behandlet med vancomycin 125 mg 4 gange dagligt i 10 dage, fulgt af vancomycin 125 mg én gang daglig i en uge og derefter henholdsvis enten en 125 mg dosis hver anden eller hver tredje dag, sidstnævnte førende til et længerevarende regime³³. Opgjort efter 90 dage var behandlingseffekten bedre (*cure rate* 81%) hos dem, som modtog behandling hver tredje dag, sammenlignet med hver anden dag (*cure rate* 61%). I en serie på 22 patienter, hvor de fleste havde 3 eller flere recidiver, var der 100% *cure rate* ved vancomycin 125 mg x 4 dagligt i en uge nedtrappet til 125 mg x 2 dagligt i en uge, 125 mg x 1 dagligt i en uge og derefter pulsbehandling med 125 mg hver 2. dag i en uge og sidst hver 3 dag i en uge³⁴. Omvendt fandt et propensity score-matched kohorte studie med patienter med første eller andet recidiv af CDI ingen forskel i recidivraten efter vancomycin med (n=226) eller uden nedtrapning (n=678). De så dog en forskel i mortaliteten efter 90 dage til fordel for nedtrapningsregimet, men ikke efter 180 dage³⁵. Der er aktuelt ingen randomiserede studier med forskellige nedtrapnings- eller pulsregimer for vancomycin, men der er et stort igangværende dobbeltblindet studie med med standard fidaxomicin mod vancomycin nedtrapning over 31 dage (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667418>). I et studie synes nedtrapning med vancomycin bedre end en enkelt klyksma FMT³⁶, hvorimod koloskopisk FMT er en faktor 3 bedre end vancomycin¹⁵.

Studier af langtidsbehandling med nedtrapning eller pulsbehandling er opsummeret i et nyligt review³⁷. I denne oversigt er også beskrevet studier, hvor vancomycin behandling kombineres med probiotika og rifaximin.

Sammenligninger af metronidazol, vancomycin og fidaxomicin er opsummeret i en *network metaanalysis* fra 2020, hvor vancomycin og fidaxomicin er effektive førstelinjebehandlinger for mild/moderat CDI i modsætning til metronidazol, og hvor fidaxomicin er muligt bedre end vancomycin for at undgå CDI recidiv³⁸. Derudover findes en række oversigter og guidelines med gennemgang af de etablerede behandlinger og nye behandlinger, herunder anbefalinger fra selskaberne SHEA/IDSA, ESCMID, ASID og ACG³⁹⁻⁴³.

Andre CDI-aktive antibiotika

Udover metronidazol, vancomycin og fidaxomicin har en række andre antibiotika også aktivitet overfor CD. Om end ovenstående 3 antibiotika altovervejende dækker behandlingsbehovet kan nedenstående tre præparater overvejes, fx ved betydelige bivirkninger, allergi eller interaktioner ved de tre førstnævnte.

Nitazoxanide

Nitazoxanide er primært et parasitmiddel, men har i et enkelt studie også vist aktivitet overfor CD. Musher et al⁴⁴ beskriver resultaterne fra et lille, dobbeltblindet randomiseret studie med 49 patienter med CDI behandlet med enten vancomycin 125 mg x 4 eller nitazoxanid 500 mg x 2, begge i 10 dage. Studiet havde ikke styrke til at vise *non-inferiority* for nitazoxanide ift. vancomycin, men havde sammenlignelige resultater: Responsraten var 73% (16/22) i nitazoxanide-gruppen og 67% (18/27) i vancomycingruppen (RR 1.09, 95% CI 0.75 to 1.58). Nitazoxanide markedsføres ikke i Danmark, men kan med udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen rekvireres fra apotek.

Rifaximin

Rifaximin er et peroralt indtaget antibiotikum, som absorberes i ringe grad, og som tilhører rifamycin-gruppen. Rifaximin har aktivitet overfor CD, men resistens kan forekomme ved ribotype 027/ST1 og 017/ST37 (SSI, personlig meddelelse). Boero⁴⁵ fandt i et klinisk randomiseret studie fra 1990 med i alt 20 patienter, at

der ikke var signifikant forskel i outcome efter vancomycin eller rifaximin (RR 0.90, 95% CI 0.69-1.18). I et systematisk review fra 2018⁴⁶ gennemgås 8 studier fra 2007-2017, herunder to randomiserede studier. Fælleles er, at rifaximin primært har været anvendt som recidivprofylakse umiddelbart efter afslutning af enten vancomycin eller metronidazolbehandling. I random-effects meta-analysis af de to RCT studier inkluderet i metaanalysen viste effekt, om end ikke statistisk signifikant, af rifaximin sammenlignet med enten placebo eller metronidazol når givet som recidivprofylakse (OR 0.36 (95% CI 0.12-1.10)).

Teicoplanin

Teicoplanin anvendes normalt intravenøst. Ved peroral indgift absorberes det kun i meget beskeden grad fra gastrointestinkanalen. I Nelsons Cochrane review fra 2017⁴⁰ anvendes data fra to mindre randomiserede studier^{21, 47}, der har sammenlignet teicoplanin med vancomycin. Succesraten var højere i teicoplanin-gruppen 87% (48/55) overfor 73% (40/55) i vancomyningruppen (RR 1.21, 95% CI 1.00-1.46). I begge studier var behandlingsvarigheden 10 dage og dosis af vancomycin 500 mg x 4. I de Lallas studie var teicoplanin dosis 100 mg x 2 og i Wenish studie var dosis 400 mg x 2.

I et serbisk studie fra 2018⁴⁸ sammenlignes effekten af teicoplanin med vancomycin. Patienter med alvorlig CDI blev behandlet med teicoplanin med 100 mg x 2 vs vancomycin 125 mg x 4 i 10 dage. Patienter med svær, fulminant CDI fik alle initialt metronidazol 500 mg x 3 iv sammen med enten teicoplanin 200 mg x 2 eller vancomycin 500 mg x 4. Succesrate (*clinical cure*) for begge grupper af sværhedsgrad samlet var højere i teicoplanin-gruppen 97/107 (91%) vs 143/180 (79%) (OR 2.51 CI 95% 1.19–5.28). Ligeledes var *clinical cure* højere for begge grupper separat, men ikke statistisk signifikant. Recidivraten var signifikant lavere hos patienter behandlet med teicoplanin (9/97 (9.3%) vs. 49/143 (34.3%), $p < 0.001$, OR (95% CI) 0.20 (0.09–0.42)). Erfaring med teicoplanin som behandling ved CDI i Danmark er begrænset, delvist grundet den betydeligt højere pris ift. vancomycin.

Bezlotoxumab

Bezlotoxumab er et humant monoklonalt antistof, der med høj affinitet binder toksin B produceret af CD, hvorved toksinet neutraliseres. Bezlotoxumab indgives intravenøst som engangsdosis som supplement til igangværende antibiotikabehandling (metronidazol, vancomycin eller fidaxomicin). Bezlotoxumab er ikke en behandling mod CDI og har ingen virkning på den aktuelle CDI-episode, men kan anvendes til profylakse af nye CDI ved at give passiv immunitet over for toksin dannet af persisterende eller ny erhvervede *Clostridioides difficile*-sporer. Anvendelighed i klinisk praksis er begrænset af meget høj pris

I to store dobbeltblindede multinationale fase 3 RCT'er sås der en signifikant reduktion af recidivraten efter 12 uger ved sammenligning mellem bezlotoxumab og placebo givet som supplement til vanlig antibiotikabehandling (16-17% recidivrate vs. 26-28% i placebogruppen, $p < 0.001$)⁴⁹. I disse studier fandtes *number needed to treat* (NNT) på 10 og for undergruppen af patienter ved alder over 65 år eller CDI tilfælde indenfor 6 måneder NNT på 6. Bezlotoxumab er blevet godkendt til voksne til adjuverende behandling for netop denne undergruppe. Der savnes dog generelt erfaring og evidens om bezlotoxumab som profylakse mod rCDI eller behandlingsmulighed ved CDI og især viden, der kan definere behandlingens plads i behandlingsalgoritmen. Anvendelighed er ligeledes begrænset af meget høj pris.

Oral vancomycin profylakse (OVP) mod ny CDI ved anden samtidig antibiotikahandling

I retrospektive case-serier har man fundet nedsat risiko for recidiv CDI, når vancomycin gives samtidig med antibiotikabehandling mod anden infektion. I studierne har man sammenlignet patienter, der fik OVP med patienter som ikke fik OVP (non-OVP) under anden antibiotikabehandling. I en opgørelse af 551 patienter fandt man at OVP (125 mg x 4) reducerede risiko for CDI recidiv hos patienter ældre end 65 år med 2 tidligere CDI og hvor OVP blev givet i mere end 50% af den tid man gav anden antibiotikabehandling⁵⁰. I en anden opgørelse af 203 patienter havde patienterne fået OVP (n=71, som 125 mg x 2 eller 250 mg x 2) i op til en uge under anden samtidig antibiotikabehandling. Her sås en reduktion i recidivraten (27% i non-OVP gruppen mod kun 4% i OVP gruppen, $p < 0,001$)⁵¹. Studierne er gennemgået i et review⁵², der også beskriver

de prospektive studier, der skal afklare doser og behandlingsvarigheder og som er anmeldt til www.clinicaltrials.gov.

Langtidsbehandling/livslang behandling med vancomycin

Til patienter med vedvarende recidiverende CDI, hvor andre behandlingsmuligheder synes udtømte/er kontraindicerede eller hvor patienten ikke ønsker fx FMT, anvendes empirisk langtidsbehandling med vancomycin i lavest mulige dosis, evt. over år/livslangt ved forventet kort restlevetid – dvs. som sekundær profylakse også uden eksponering for anden antibiotika. Denne praksis er sparsomt undersøgt og beskrevet. En retrospektiv case serie beskrev brug af langtidsbehandling med vancomycin (defineret ved 125 mg én gang dagligt i min. 8 uger efter nedtrapning over 14 dage fra 125 mg x 4 dagligt i 14 dage) til en gruppe på 20 ældre ptt med multiple tidligere recidiver, som enten ikke var kandidater til FMT eller som ikke havde gavn af flere FMT-behandlinger. Patienterne var ikke eksponeret for anden antibiotika i perioden. Kun én patient oplevede recidiv under langtidsbehandlingen. Dette tilfælde blev behandlet succesfuldt med FMT. Nogle blev behandlet livslangt/under hele opfølgingsperioden (optil 19 måneder). 31% af de patienter, hvor vancomycin senere blev seponeret, fik et nyt recidiv. Der blev ikke observeret bivirkninger. Fire patienter døde under opfølgningen, men ingen grundet CDI⁵³.

Intestinal mikrobiota behandling

Med den øgede forekomst af CDI og med tiltagende udfordringer med recidiverende CDI over de seneste 10-15 år har forsøg med at genoprette normal tarmmikrobiota ved hjælp af intestinal mikrobiota behandling tiltrukket sig megen opmærksomhed. Både nationalt og internationalt har fokus været på fækal mikrobiota transplantation (FMT).

FMT er overførsel af fæces fra en rask donor til en patient med henblik på behandling af sygdom. Behandlingen gennemgås i denne guideline i særskilt afsnit, og her resumeres alene FMT's rolle i behandling af patienter med CDI.

En anden tilgang til at genoprette normal tarmmikrobiota er instillation af en standardiseret bakteriekultur også kaldet rektal bakterieinstillation (RBI)/*Rectal bacteriotherapy* (RBT). RBI adskiller sig fra FMT ved, at der ikke tages højde for rekruttering og screening af donorer og den eliminerer den, om end beskeden risiko, der er for overførsel af ukendte patogener. Metoden er ikke internationalt udbredt, men har i mindre målestok været anvendt i Danmark siden 1980'erne og omtales derfor også nedenfor.

FMT ved recidiverende CDI

FMT er beskrevet som en effektiv behandling af recidiverende CDI i case serier siden 1958⁷. Det første randomiserede kontrollerede forsøg, der dokumenterede den gavnlige effekt sammenlignet med standardbehandling med vancomycin publiceredes dog først i 2013¹⁴. Her sammenlignede de FMT indgivet via nasoduodenal sonde (forudgået af 4-5 dages højdosis vancomycin) med oral vancomycin alene og oral vancomycin efterfulgt af udrensning. Efter 10 uger var 81% uden recidiv i FMT-gruppen mod kun 31% og 23% i de to vancomycin-grupper ($p = 0.008/0.003$). To efterfølgende RCT'er har vist lignende effekt for FMT indgivet via koloskopi over 1-4 gange (efter 3 dages vancomycin) vs. oral vancomycin i 10 dage efterfulgt af pulsbehandling i min. 3 uger (90% vs. 26%, $p < 0.0001$)¹⁵ og for FMT indgivet via koloskopi eller nasojejunal sonde (forudgået af 4-10 dages vancomycin) vs. fidaxomicin i 10 dage eller vancomycin i 10 dage (92% vs. 42% vs. 19%, $p = 0.0002/<0.0001$)¹⁹. Det sidstnævnte studie viste således vel at mærke også, at FMT var fidaxomicin overlegen ift. at forhindre nye recidiver. Et enkelt studie har ikke kunne påvise samme effekt som de øvrige. Her fandtes ingen forskel i effekt efter 120 dages follow-up mellem en enkelt FMT givet via lavement/som klyx og oral vancomycin i 14 dage efterfulgt af nedtrapning over 4 uger. Dette studie adskilte sig metodemæssigt en del fra de øvrige³⁶.

I amerikanske og europæiske guidelines anbefales FMT nu til patienter med recidiverende CDI, der ikke har haft effekt af gentagne antibiotika-kure. Der foreligger ikke klare rekommandationer for, hvornår FMT bør tilbydes. De publicerede RCT'er har rekrutteret patienter med median 3-4 CDI-recidiver, hvorfor

evidensen for FMT's effekt er stærkest for patienter med multiple recidiver. Et nyligt dansk RCT (endnu ikke publiceret) fandt en samlet effekt af 1-3 rektale FMT-infusioner på 76%. Subgruppe-analyse viste, at 90% af patienter med 1. recidiv blev kureret, mens andelen var 70% blandt patienter med 2. recidiv. De få patienter i studiet med multiple recidiver klarede sig mere blandet. Disse fund kunne styrke et argument for at sætte tidligere ind med FMT⁵⁴.

FMT ved første CDI

De ovennævnte studier har undersøgt FMT som behandlingsmodalitet udelukkende hos patienter med recidiverende CDI. Et lille *proof of concept* RCT fra Norge randomiserede 21 voksne med første CDI (ingen tidl. CDI-tilfælde) til enten 10 dages metronidazol eller FMT via lavement/klyx. Deres resultater indikerer en mulig gavnlig effekt af FMT til denne patientgruppe⁵⁵. Samme forskningsgruppe er nu i færd med at gennemføre et større RCT omkring effekten af FMT vs. vancomycin - denne gang med anvendelse af regelret donorafføring. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03796650>).

Et andet meget lille randomiseret studie (n=16) sammenlignede vancomycin og donorfæces blandet fra flere donorer til hospitalsindlagte patienter med første CDI⁵⁶. Man fandt at 8/9 patienter (89%) i vancomycin-gruppen havde resolution af symptomer indenfor 3 dage, mens kun 4/7 (57%) patienter efter 1. FMT (57%) og 5/7 (71%) patienter efter 2. FMT (71%). Disse fik vel at mærke ikke vancomycin-forbehandling inden behandling.

Der findes ved afslutning af litteratursøgningen ingen publicerede resultater fra randomiserede studier om effekten af FMT på første CDI.

FMT ved behandlingsrefraktær/svær/fulminant CDI

FMT kan have gavnlig effekt ved CDI, hvor denne er medicinsk behandlingsrefraktær eller udvikler sig til svær/fulminant infektion under behandling. I 2015 beskrev et kohortestudie 29 patienter med svær eller fulminant CDI, som var behandlingsrefraktær, dvs. uden effekt af 5 døgns vancomycin-behandling. Patienterne fik koloskopisk FMT med gentaget FMT hver 3.-5. dag, hvis CDI-symptomerne vedblev⁵⁷. Samlet blev 93% (27/29) af patienterne kureret, heraf alle (10/10) med svær CDI og 89% (17/19) med fulminant CDI. Der blev givet en enkelt FMT til 18 (62%), to FMT'er til 9 (31%) og tre FMT'er til 2 (9%) af patienterne.

En randomiseret kontrolleret undersøgelse fra 2018 sammenlignede en enkelt vs. to eller flere FMT behandlinger af 56 indlagte CDI-patienter (12% med deres første CDI) med svær/kompliceret behandlingsrefraktær (for vancomycin eller fidaxomicin) sygdom. Her var *cure rate* 75% efter én FMT (21/28) og 100% (28/28) efter to eller flere FMT behandlinger⁵⁸. Der var 33 patienter (59%) med svær-kompliceret (fulminant) CDI (17 i single FMT gruppen; 16 i multiple FMT gruppen) samt 36 patienter (64%) med pseudomembranøs kolitis (17 i single FMT gruppen; 19 i multiple FMT gruppen).

I et retrospektivt kohortestudie med analyse af 3 måneders mortalitet hos 111 patienter indlagt med CDI (66 i FMT gruppe og 45 i non-FMT gruppe) fandt man en udtalt reduktion i mortaliteten efter FMT⁵⁹. Mortaliteten var samlet 24% (27/111) 3 måneder efter diagnosen CDI, heraf 12% (8/66) i FMT-gruppen mod 42% (19/45) i non-FMT gruppen. NNT var kun 2 for patienter med svær CDI, som skulle FMT behandles for at redde et liv. Et lignende NNT på 3 for FMT for at forhindre et dødsfald af svær/fulminant CDI blev fundet i en retrospektiv, matchet kohorteundersøgelse af 48 CDI-patienter indlagt på intensiv (heraf 15 patienter (31%) med svær CDI og 33 (69%) med fulminant CDI), hvoraf 16 fik FMT og 32 non-FMT⁶⁰.

I en subgruppe-analyse af kliniske forløb før og efter implementering af FMT - på 199 patienter med fulminant CDI og 110 patienter med behandlingsrefraktær (dvs. uden bedring efter 5 døgns anti-CDI antibiotika behandling) svær/fulminant CDI - var der en betydelig lavere CDI-relateret mortalitet og kolektomi-rate efter indførelse af FMT i fht. tidligere. For fulminant CDI var mortaliteten 21% før FMT og 9% efter FMT, mens det for refraktær svær/fulminant CDI var 42% før FMT mod 12% efter FMT blev indført. Implementering af FMT i behandlingen betød en betydelig reduktion i kolektomi-rate fra 16% før FMT til 6% efter FMT ved fulminant CDI og fra 32% før FMT mod 8% efter FMT blev anvendt ved refraktær svær/fulminant CDI⁶¹.

RBI ved recidiverende CDI

Internationalt er der kun publiceret ét canadisk studie med anvendelse af en bakteriekultur frem for donor-fæces. Her blev 2 patienter med rCDI behandlet med succes⁶². I Danmark blev bakteriekulturen til RBI oprindeligt udviklet i 1980'erne på Rigshospitalet af Tvede et al⁶³. Frem til 2014 blev bakteriekulturen fremstillet i mindre målestok på Rigshospitalet og anvendt på i alt ca. 200 patienter. I 2016 blev bakteriekulturen godkendt af Lægemiddelstyrelsen som lægemiddel til anvendelse ved recidiverende rCDI og bliver i dag fremstillet af firmaet [MT-microsearch](#) i større målestok. I det oprindelige arbejde⁶³ indgik 6 patienter, der blev behandlet for rCDI med succes. I en case-serie med 55 patienter behandlet med RBI i perioden 2000-12 var der klinisk succes hos 35 (64%). I undergruppen af patienter, der havde 1. CDI-episode < 6 mdr. før RBI steg succesraten til 75% (25 af 32 patienter)⁶⁴.

I et dansk klinisk randomiseret studie, der er afsluttet marts 2019 og aktuelt kun publiceret i abstract-form, blev patienter med rCDI randomiseret til tre arme: Vancomycin+FMT, vancomycin+RBI eller vancomycin monoterapi med nedtrapning. Studiet inkluderede i alt 96 patienter. I RBI-gruppen blev 16/31 (52%) kureret mod 19/34 (56%) i FMT-gruppen (OR 1.2 95% CI 0.4–3.2) og 14/31 (45%) i vancomycin-gruppen. RBI-behandlingen bestod fast af 3 behandlinger i 3 på hinanden følgende dage, mens der i studiet, efter en klinisk vurdering af effekten, var mulighed for at gentage FMT op til 2 gange med forskellig donor inden for 14 dage efter første FMT. Ved FMT givet 1-3 gange (24 patienter fik én FMT, 7 fik to og én fik 3) inden for 14 dage var FMT signifikant bedre end RBI, med succesrate på henholdsvis 26/34 (76%) og 16/31 (52%) (OR 3.0, 95% CI 1.1–8.8). RBI og vancomycin var lige effektive ($p = 0.61$)⁵⁴.

Ved vurdering af den samlede kliniske evidens for RBI kan der ikke gives klinisk rekommendation for anvendelsen. Bakteriekulturen til RBI markedsføres ikke i Danmark, men kan med udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen rekvireres fra [MT-microsearch](#).

Kirurgi ved CDI

Ved fulminant refraktær CDI kan dødeligheden være helt op mod 80-90%⁶⁵. Patienter med fulminant CDI bør derfor observeres tæt og vurderes multidisciplinært ved manglende behandlingsrespons med henblik på kirurgisk intervention.

Kolektomi: Operativ indgriben med kolektomi synes at kunne bedre overlevelsen ved fulminant CDI. I en undersøgelse af 165 patienter med fulminant CDI og indlagt på intensiv afdeling fandt man en mortalitet ved fortsat medicinsk behandling på 65%, hvorimod mortaliteten var 36% efter kolektomi hos patienter over 65 år⁶⁶. Det er veldokumenteret, at rettidig kirurgi kan være livreddende, men der eksisterer ikke objektive kliniske og parakliniske parametre, som kan anvendes til at forudsige forløbet ved CDI efter behandlingsstart med antibiotika eller FMT. Ved for tidlig kirurgi mistes muligheden for helbredelse ved medicinsk behandling alene, og patienten påføres operativ risiko og ileostomi. Ved for sent udført kirurgisk indgreb øges risikoen for postoperative komplikationer og død.

Loop-ileostomi: Et alternativ til total kolektomi eller subtotal kolektomi med blindlukning af rektum er fremlæggelse af en loop-ileostomi med mulighed for antegrad skylning med væske, vancomycin eller eventuelt FMT. Det er vist, at fremgangsmåden med laparoskopisk loop-ileostomi, peroperativ skylning med væske efterfulgt af skylning med vancomycin ikke er inferior målt ved dødelighed sammenlignet med kolektomi⁶⁷⁻⁷³. Antegrad skylning med donorafføring er hidtil ikke beskrevet i litteraturen. Loop-ileostomi er således en anerkendt mulighed, men skal kun vælges frem for kolektomi hvis der ikke er tegn til perforation eller toksisk megacolon.

Endoskopisk desufflering og retrograd installation af vancomycin eller FMT: Kan overvejes hos patienter med colondilatation og uden øvre adgang, men anbefales ikke hos patienten med fulminant CDI.

Vurdering af behandlingseffekt ved CDI

Behandlingseffekt vurderes løbende ud fra det kliniske billede (Tabel 3 i Quickguide). Vedvarende eller forværret diarré under pågående antibiotika-behandling taler for refraktær sygdom, hvor behandlingen eskaleres (Tabel 2 i Quickguide). Er der effekt under antibiotikabehandling, kan den samlede behandlingseffekt vurderes en uge efter afsluttet behandling. Primært vurderes klinisk effekt, dvs. resolution af diarré. Kun ved diarré suppleres med CD test, idet omtrent 2% af den raske befolkning har positiv CD test uden at det kan korelles til klinisk sygdom⁷⁴. Bærerfrekvensen er højere ved hospitalsindlæggelse, høj komorbiditet og alder. Der kan gå uger inden toksintest bliver negativ efter klinisk behandlingseffekt.

CD test under pågående behandling med vancomycin/fidaxomicin/metronidazol kan ikke anvendes, da prøven kan være falsk negativ (ringe udskillelse af toksiner) og testning kan således ikke bruges til at skelne mellem refraktær sygdom og non-CDI/senfølger af CDI⁷⁵. Dette vurderes ud fra det kliniske billede. Gentagelse af test mhp. dobbeltbestemmelse anbefales ikke, idet metoden i sig selv er meget sensitiv⁷⁶. Gentestning med mindre end en uges mellemrum vil som hovedregel ikke være meningsfuld.

Vedvarende tarmsymptomer med negativ CD-test efter endt behandling kan skyldes post-infektøs irritable tyktarm^{77, 78}. Ved nyopstået diarré kan CD-test bidrage til at afklare, om der er tale om recidiv CDI, behandlingskrævende diarré sygdom eller postinfektøs irritable tyktarm.

Kliniske rekommandationer

1. Stands om muligt igangværende antibiotikabehandling, navnlig cephalosporin, clindamycin, fluorquinolon, som kan være udløsende årsag til CDI (EL 1a, RG A).
2. Første CDI af mild til moderat sværhedsgrad behandles med vancomycin 125 mg p.o. x 4 i 10 dage. Ved lette førstegangstilfælde hos upåvirket patient i primærsektor, og hvor vancomycin ikke kan skaffes, kan metronidazol 500 mg p.o. x 3 i 10 dage anvendes (EL 1a, RG A). Vancomycin udleveres vederlagsfrit fra landets hospitaler, se regional vejledning og vejledning fra Danske Regioner.
3. Vancomycin er metronidazol overlegent mht. effekt, recidivrate og mortalitet ved CDI (EL 1a, RG A)
4. Første tilfælde af svær CDI (eller mild-moderat CDI i hospitalsregi) behandles med vancomycin 125 mg p.o. x 4 i 10 dage (førstevalg) eller fidaxomicin 200 mg p.o. x 2 i 10 dage. (EL 1a, RG A).
5. Ved 1. recidiv af CDI gives vancomycin 125 mg p.o. x 4 i 10 dage (førstevalg) eller fidaxomicin 200 mg p.o. x 2 i 10 dage. (EL 3a, RG B).
6. Ved 1. recidiv af CDI kan FMT tilbydes (EL 1b, RG A).
7. Ved 2. eller flere recidiver af CDI bør FMT tilbydes (EL 1a, RG A).
8. Ved flere recidiver af CDI, hvor FMT ikke er indiceret eller ikke kan gennemføres, kan vancomycin nedtrapningskur forsøges, eksempelvis 125 mg 4 gange dagligt i 2 uger, 125 mg 2 gange dagligt i 1 uge, 125 mg 1 gang dagligt i 1 uge, 125 mg 1 gang hver 2. dag i 1 uge, 125 mg 1 gang hver 3. dag og derefter seponering, sv.t. i alt 7 ugers behandling (EL 3b, RG B).
9. Der kan ikke gives klinisk rekommandation for anvendelse af rektal bakteriel installation (RBI) (EL 1b, RG A)
10. Ved fulminant CDI med paralytisk ileus eller toksisk megacolon, hvor der skønnes at være en truende kirurgisk indikation, anbefales metronidazol 1000 mg i.v. x 1 eller 500 mg i.v. x 3 daglig som tillæg til vancomycin (EL 3b, RG C).
11. Ved svær eller fulminant CDI skal patienten evalueres multidisciplinært med henblik på mulig kirurgisk intervention (endoskopisk desufflering, endoskopisk skylning med vancomycin eller FMT, kolektomi, loop-ileostomi med perioperativ skylning og antegrad vancomycin og evt. FMT; ved toksisk megacolon eller colonperforation gennemføres total/subtotal kolektomi) (EL 3a, RG C).
12. FMT kan for nuværende ikke anbefales som behandling af mild-moderat første CDI (EL 1b, RG B).
13. Ved behandlingsrefraktær CDI bør FMT overvejes (EL 2b, RG B).
14. Ved svær/fulminant CDI bør FMT overvejes (EL 2b, RG B).

15. Bezlotoxumab kan overvejes som adjuverende behandling til antibiotika ved CDI til patienter med høj risiko for recidiv af CDI og hvor FMT ikke ønskes, men dets plads i behandlingsalgoritmen er for nuværende ukendt og begrænses af høj behandlingspris (EL 1b, RG B).
16. For at forebygge recidiv hos udvalgte skrøbelige patienter med recidiverende CDI, hvor anden behandling er forsøgt uden held eller patienten ikke ønsker anden behandling, kan langvarig vancomycin anvendes, nedtrappet til lavest mulige dosis hvor patienten er diarréfri. (EL 4, RG C).
17. Profylaktisk vancomycin under anden antibiotikabehandling kan anvendes til ældre patienter, der har haft mindst en tidligere CDI. Dosis er 125 mg p.o. 2 gange daglig indtil 7 dage efter afsluttet anden antibiotikabehandling (EL 4, RG C).
18. Ved ventetid til FMT, enten grundet midlertidig relativ kontraindikation eller anden antibiotikabehandling kan langvarig vancomycin i lavest mulig dosis anvendes som bro indtil FMT er tilgængelig eller kontraindikationer for FMT er ophørt (EL 5, RG D).
19. Behandlingseffekt efter afsluttet behandling vurderes ved klinisk resolution af diarré. Kun ved fornyet diarré suppleres med CD test (EL 2, RG B).
20. CD test under pågående behandling anbefales ikke (EL 4, RG C).

Fækal mikrobiota transplantation (FMT) – klinisk applikation

Behandlingsansvar

Klinisk applikation og opfølgning sker ved speciallæge i gastroenterologi/hepatologi eller infektionsmedicin i regi af en medicinsk hospitalsafdeling, eller ved uddelegering fra speciallæge til anden læge/anden faggruppe, og efter vedtagne kliniske retningslinjer.

Behandlingsansvar og ansvar for klinisk opfølgning påhviler behandlende læge. Sporbarhed i mindst 30 år mellem donor og modtager skal sikres i henhold til Vævsloven. Ansvar for sporbarhed påhviler fæcesbanken.

Indikationer og kontraindikationer ved FMT

Anvendelse ved CDI er beskrevet ovenfor, herunder med kliniske rekommandationer.

Ved colitis ulcerosa er FMT undersøgt i fire randomiserede studier med modstridende resultater og uden langtidsopfølgning, hvorfor FMT aktuelt ikke kan anbefales ved colitis ulcerosa uden for kliniske studier⁷⁹⁻⁸².

Ved Crohns sygdom er der endnu ikke udført kliniske studier, som har været egnet til at vurdere en eventuel effekt af FMT, men et pilotstudie tyder på gavnlig effekt hos patienter, hvor donor-mikrobiota koloniserer i recipienten⁸³. Behandlingen kan aktuelt ikke anbefales uden for kliniske studier.

Irritabel tarm syndrom (irritable bowel syndrome, IBS): I fem randomiserede studier beskrives modstridende resultater⁸⁴⁻⁸⁹. Divergerende fund og stor heterogenitet mellem studierne udfordrer den kliniske anvendelse (forskellige studiepopulationer, multiple behandlinger appliceret, varierende applikationsform, uklarhed om donorselektion, uklar risikoprofil, forekomst af bivirkninger, tab af effekt ved langtidsopfølgning). FMT kan aktuelt ikke anbefales ved IBS.

Bærertilstand med multiresistente bakterier: Der er kasuistisk meddelt eradikering af bærertilstand med multiresistente bakterier efter FMT⁹⁰⁻⁹³. Et randomiseret studie fandt ikke FMT bedre end placebo, men kunne ikke inkludere tilstrækkeligt antal patienter til at be- eller afkræfte nulhypotesen⁹⁴. Behandlingen anbefales alene anvendt i kliniske studier.

Øvrige tilstande: FMT undersøges for en fremtidig rolle i behandling af bl.a. hepatisk encephalopati⁹⁵, pouchitis⁹⁶⁻¹⁰⁰ og psoriasisarthritis¹⁰¹. De kliniske erfaringer er for få eller modstridende til at der aktuelt kan gives behandlingsanbefaling. Ved anvendelse af FMT ved nye indikationer bør behandling alene indledes efter relevant myndighedskontakt.

Kontraindikationer og forsigtighedsregler: Der er ikke beskrevet absolutte kontraindikationer mod FMT. FMT kan appliceres ved rektal adgang hos patienter med ileus. Alvorlig fødevareallergi, fx mod jordnødder, bør medføre forsigtighed grundet risiko for overførsel af fødeallergener. Udtalt leukopeni og andre tegn på svær immuninkompetence skal ligeledes føre til øget forsigtighed og skærpet opmærksomhed og kan eventuelt stille særlige krav til fæceskomponenter.

Kliniske rekommandationer

21. Ved andre tilstande end CDI bør FMT kun tilbydes som led i kliniske studier (EL 5, RG D).
22. Der er ingen kendte absolutte kontraindikationer mod FMT (EL 5, RG D).

Forberedelse af patient inden FMT

Sikring af indikation: Hos patienter med CDI kan andre årsager til kronisk diarré forekomme og bør udredes *lege artis*.

Patientvejledning: FMT er et nyt behandlingsprincip med ukendte virkningsmekanismer og langtidsfølger⁶. Der bør derfor gives grundig mundtlig og skriftlig patientvejledning inden behandling. Vejledningen

bør tage højde for, at der er tale om et behandlingsprincip i udvikling, og at der kan være æstetiske og etiske forbehold forbundet med at modtage behandlingen. Patienten bør informeres om mulige bivirkninger og hyppigheden heraf. Eksempler på skriftlig patientvejledning findes som bilag.

Planlægning af applikation: Det afklares sammen med patienten, hvordan behandlingen gives (se nedenfor).

Patientsamtykke: Videregivelse af sundhedsoplysninger til database og journalopslag ved langtidsopfølgning, hvor patienten er afsluttet fra aktiv behandling, forudsætter skriftligt patientsamtykke. Eksempel på information og samtykkeerklæring findes som bilag.

Sanering af risikofaktorer: Patienter med CDI er ofte ældre, multimorbide patienter med mange medicinske problemstillinger¹. Risikofaktorer for recidiv af CDI er alder over 65 år, høj comorbiditet, brug af samtidig antibiotika og brug af protonpumpehæmmer¹⁰²⁻¹⁰⁴. Forud for FMT anbefales derfor at sanere medicin, navnlig ved seponering af antibiotika og protonpumpehæmmer, samt optimere ernærings- og hydreringsstatus. Anæmi er i et lille studie fundet at være associeret med svigt af FMT¹⁹, men det er uafklaret om korrektion heraf reducerer risiko for recidiv efter FMT.

Antibiotikabehandling inden FMT for rCDI indgår som en del af den samlede behandling. I de fleste kliniske studier med FMT praktiseres et regime med 4-10 dages behandling med vancomycin inden FMT og seponering af vancomycin 24-48 timer inden FMT^{41, 105}. I praksis menes med FMT derfor FMT forudgået af vancomycin 125 mg x 4 i 4-10 dage. Vancomycin seponeres 1-2 dage før inden FMT-indgift, afhængig af applikationsmetode og afføringshyppighed hos patienten. Ved intolerans eller manglende effekt af vancomycin kan der gives fidaxomicin som forbehandling. Effekten af FMT uden forudgående antibiotika er ukendt og undersøges i kliniske forsøg^{55, 106}.

Udrensning inden FMT afhænger af applikationsmetode og er ikke en forudsætning for selve FMT-anvendelsen. Udrensning uden FMT har næppe selvstændig effekt ved rCDI¹⁴. I et observationsstudie med koloskopisk appliceret FMT fandt man dog, at mangelfuld udrensning var relateret til behandlingssvigt af FMT¹⁰⁷. Udrensning ved koloskopi udføres efter vanlige retningslinjer.

Øvrig medicinsk forbehandling: I enkelte studier er der som ledsagende behandling anvendt protonpumpehæmmer, motilitetsfremmende behandling etc. Betydningen heraf er ikke afklaret. Ved kapselbaseret behandling anbefales seponering af syrepumpehæmmer 3 dage før FMT for at mindske opløsning af de syrefaste kapsler i mavesækken.

Kliniske rekommandationer

23. Ved videregivelse af sundhedsoplysninger sikres skriftligt patientsamtykke (lovkrav).
24. Sanering af antibiotika og protonpumpehæmmer udføres som led i FMT (EL 5, RG D).
25. Vancomycin gives 4-10 dage inden FMT og seponeres 1-2 dage før FMT (EL 1a, RG A).
26. Ved intolerans for vancomycin kan fidaxomicin anvendes som forbehandling (EL 5, RG D).
27. Der er ikke evidens for anvendelse af FMT uden forbehandling med antibiotika (EL 5, RG D).
28. Udrensning inden FMT udføres i henhold til applikationsform, men har næppe selvstændig klinisk effekt ved FMT (EL 3b, RG C).

Klinisk applikation og opfølgning

Applikationsmetode er den enkeltfaktor, der har vist at have størst indflydelse på effektrate efter FMT. FMT kan gives som indhældning på rektalkateter, via koloskopi, nasojejunal sonde, gastroskopi, nasogastrisk sonde eller PEG samt kapselbehandling med glycerolbaserede kapsler eller frysetørrede kapsler. Koloskopi har i alle studier en høj effektrate, i metaanalyse 78% effekt efter én applikation og 98% efter flere (typisk i alt to)¹⁰⁸. Nasogastrisk og nasoduodenal sonde-applikation har i metaanalyse effekt på linje med koloskopi efter én behandling (79%) og 88% efter flere¹⁰⁸. Metoden indebærer risiko for aspiration, som i et hollandsk observationsstudie med 39 behandlinger blev observeret hos 3 (8%)¹⁰⁹. Ved applikation på nasojejunal

sonde med sondespidsen distalt for Treitz' ligament er i et enkelt studie ikke observeret aspiration ved behandling af 11 patienter med nasojejunal sonde¹⁹. Indhældning på rektalkateter havde i metaanalyse effekt på 56% efter én indhældning og 92% efter gentagne (typisk op til 3) indhældninger¹⁰⁸. I et randomiseret studie med 30 patienter var én indhældning ikke statistisk signifikant bedre end nedtrapningskur vancomycin³⁶, men i et studie med 219 patienter og mulighed for flere behandlinger opnåedes en effekt på 91% i den modificerede *intention to treat* population¹⁸. Kapsler anvendes i stigende grad, og navnlig et randomiseret studie med 116 patienter¹¹⁰ tyder sammen med observationsstudier på en effekt på linje med FMT ved koloskopi¹¹¹⁻¹¹³. Den største evidens for FMT hviler stadig på koloskopisk applicering, som samtidig kan bidrage differentialdiagnostisk. Et systematisk review af behandlingsmodaliteter fandt, at de forskellige administrationsformer var ligeværdige med undtagelse af rektal indhældning, som var forbundet med en lavere effekt, der dog opvejes af repetitiv behandling¹⁰⁸.

Mulighed for repetitiv behandling: Ved anvendelse af rektalindhældning og hos patienter med re-fraktær eller fulminant CDI kan mulighed for repetitive behandlinger med fordel planlægges, idet effekten af én FMT er lavere end ved de øvrige applikationsmetoder/sværhedsgrader^{18, 36}. Primær klinisk effekt evalueres efter 3-7 dage. Ved fortsat diarré kan FMT gentages efter 7-14 dage. Ved repetitiv indgift af FMT behandles ikke med vancomycin i perioden mellem de enkelte applikationer^{15, 18}.

Planlagt serial FMT: Hos patienter med høj risiko for recidiv kan der være effekt af multiple behandlinger med FMT⁵⁸. Mulige risikofaktorer for recidiv omfatter svær infektion¹⁰⁷, anæmi¹⁹ og levercirrose¹¹⁴. Behandlinger med serial FMT kan gives med kortere mellemrum (fx 3 dage), da beslutningen ikke afhænger af klinisk evaluering som ved repetitiv behandling. Det optimale behandlingsregime er ikke fastlagt, og den konkrete behandling planlægges sammen med patienten. Ved fortsatte symptomer efter FMT bør test for CD gentages, idet en negativ toksintest vil tale for anden årsag end CDI. Dette bør dog ikke forsinke repetition i ovennævnte tilfælde.

Mængde donorafføring per behandling. I de publicerede studier anvendes succesfuldt mellem 2,3 gram¹¹⁵ til hele donorafføringer, men mest anvendt er mellem 30-50 gram donorafføring^{11, 116-118}. Et kohortestudie fandt sammenlignelige effekter efter lavdosis (7,5 gram) som efter højdosis (45 gram) donorafførcer¹¹⁹. Et systematisk review indikerede en lavere behandlingseffekt ved brug af under 50 gram¹⁰⁸. I de fleste studier anvendes mindst 50 gram donorafføring, og det anbefales at der overføres 50 gram donorafførcer ved én FMT. Om end der sandsynligvis er en dosis-respons effekt, kan lavere dosis forsvares.

Observation efter behandling: Den kliniske betydning af observation efter behandling samt varigheden af observation er uafklaret. Det anbefales, at patienten observeres 30 minutter efter koloskopisk applikation liggende i højre sideleje. Efter rektal indhældning observeres patienten 1 time liggende i venstre sideleje. Det anbefales, at patienter med fulminant CDI behandles under indlæggelse.

Effektmål: Alle patienter, som har modtaget FMT, bør vurderes klinisk for varig effekt af behandlingen. Effektmål kan være forskellige, afhængig af formål. I de randomiserede studier er der anvendt forskellige tidspunkter for primær effekt, fra 8-12 uger. For at ensarte vurdering af effekten, anbefales i denne guideline at klinisk effekt vurderes 8 uger efter behandling, i tråd med internationale guidelines⁴¹. Ved diarré suppleres med CD test. Ved evaluering af FMT for rCDI foreslås et primært effektmål i form af klinisk resolution, defineret som fravær af CDlassocieret diarré efter 8 uger, defineret som normal afføring (3 eller færre afføringer per dag og Bristol stool scale 5 eller lavere), eller ved diarré (flere end 3 tynde (Bristol 6-7) afføringer daglig), negativ CD test.

Recidiv efter primær resolution: Ved recidiv af diarré hos en patient, der tidligere har modtaget FMT og haft klinisk effekt, kan der ved CD test skelnes mellem CD-relateret sygdom (recidiv) og ikke-CD-relateret diarré. Det anbefales derfor, at patienter med recidiv af diarré efter ellers vellykket behandling evalueres med CD test. Ved positiv CD test kan FMT forudgået af vancomycin-forbehandling igen tilbydes. Det er uafklaret, om der er effekt af at skifte donor eller applikationsmetode.

Langtidsopfølgning: Langtidskonsekvenser af FMT er ukendte. Behandlingen bør derfor foretages med registrering, der tillader langtidsopfølgning. Behandlende læge planlægger og varetager opfølgning. Arbejdsgruppen anbefaler en mindste opfølgningstid på 1 år.

Bivirkninger og komplikationer: Alle patienter, der tilbydes FMT, bør mundtligt og skriftligt informeres om mulige risici ved behandlingen. Patientsamtykket til behandling er mundtligt, men ved opfølgning af kvalitetshensyn efter at patientens forløb er afsluttet og ved videregivelse af sundhedsoplysninger, kan dette kun ske efter forudgående skriftligt patientsamtykke. Uønskede hændelser (*adverse events*) og alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events*) dokumenteres af behandlende læge. I den enkelte FMT service defineres, hvordan alvorlige uønskede hændelser registreres og evalueres. Umiddelbare bivirkninger til FMT ses hos omtrent en tredjedel¹⁹, men muligvis flere, idet systematisk reviews har fundet at uønskede hændelser efter FMT underrapporteres^{120, 121}. Disse omfatter mavesmerter, diarré, rumlen. Patienten bør forud for behandling være informeret herom. Langtidsbivirkninger er følger, som rækker ud over de første 1-3 døgn efter behandlingen. Alvorlige uønskede hændelser registreres i patientjournalen. Ved beskrivelse af alvorlige uønskede hændelser beskrives sværhedsgrad og kausalitet til FMT¹²².

Kliniske rekommandationer

29. Koloskopisk administration af FMT har højere effekt end de øvrige applikationsformer, og rektal installation har lavere effekt end de øvrige applikationsformer (EL 1a, RG A).
30. Ved rektal installation medfører gentagen/repetitiv behandling efter/indenfor 7-14 dage en samlet effekt, der kan være på linje med de øvrige applikationsformer (EL 2a, RG B).
31. Hos patienter med fulminant CDI kan gentagen/repetitiv behandling efter 3-5 dage øge den kliniske effekt (EL 2a, RG B).
32. Ved FMT for rCDI anvendes fæceskomponent sv.t. 50 gram afføring fra én donor (EL 2a, RG B).
33. Patienter, der har modtaget FMT for CDI, observeres i 30 minutter, efter koloskopisk FMT i højre sideleje, efter rektal indhældning 1 time i venstre sideleje og efter øvre applikation siddende (EL 5, RG D).
34. Primært effektmål ved FMT for CDI er fravær af CDI, defineret som normal afføring (3 eller færre afføringer per dag), eller ved diarré (flere end 3 tynde (Bristol 6-7) afføringer daglig) (EL 5, RG D).
35. Langtidsopfølgning af alle patienter, der har modtaget FMT, foretages som udgangspunkt mindst 1 år (EL 5, RG D).
36. Hos patienter, der har recidiv efter tidligere FMT, kan ny FMT forudgået af vancomycin tilbydes (EL 5, RG D).
37. Bivirkninger og komplikationer registreres (EL 5, RG D).

Særlige situationer

CDI hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom: For behandling af CDI med FMT hos patienter med IBD har fokus været på, om effekten af FMT er mindre hos IBD patienter end ikke-IBD patienter, om der er risiko for eksacerbation af IBD efter FMT og om IBD sygdomsaktivitet har betydning for effekt af FMT. FMT blandt IBD-patienter med CDI har været belyst i systematiske reviews og meta-analyser af kohortestudier^{123, 124} og sammenlignende studier af IBD patienter versus ikke-IBD patienter^{125, 126}. Flere af de inkluderede studier indeholder relativt få patienter, og de største kohorte-studier havde 67 patienter med IBD. Overordnet fandt man med varierende evidens, at FMT er effektivt blandt patienter med IBD og samtidig CDI, at der ikke er forskel i behandlingseffekt mellem IBD og ikke-IBD patienter og en sammenlignelig recidivrate af CDI mellem IBD og ikke-IBD patienter, at der er en lignende effekt i Crohns sygdom og colitis ulcerosa. I en meta-analyse, der inkluderede 29 studier, fandtes forværring af IBD i 23% efter FMT for CDI, mens risikoen for forværring var 11% i patienter behandlet med FMT for IBD¹²⁴. Behandlingen er også fundet kost-effektiv sammenlignet med vancomycin og fidoxamicin¹²⁷.

Svær immun-inkompetence: Behandling af patienter med svær immun-inkompetence stiller særlig krav til afvejning af risiko og gevinst ved FMT, idet svær immun-inkompetence indebærer en teoretisk risiko for bakteriel translokation efter FMT. To kohortestudier^{123, 128} og et systematisk review¹²⁹ har fundet, at

FMT anvendt hos patienter med svær immun-inkompetence ikke giver øget forekomst af komplikationer¹²⁸, og behandlingen kan generelt anbefales^{129, 130}. Mulige komplikationer omfatter bakteræmi, hvor særlig overførsel af multiresistente mikroorganismer søges undgået gennem strikt donorscreening¹³¹. Trods omfanget af donorscreeningen bør den øgede risiko for overførsel af potentielle ukendte patogener tages i betragtning og patienten informeres herom. Som definition af svær immun-inkompetence foreslås: Aktuell eller forudset svær neutropeni ($<0,5 \text{ mia/L}$) ELLER planlagt eller nylig (<100 dage) alloge stamcelletransplantation ELLER aktiv graft-versus-host sygdom (GVHD) med behov for immunsuppressiv behandling. Betydningen af mindre udtalte grader af immun-inkompetence for udfald og komplikationer efter FMT er uafklaret – det gælder bl.a. patienter med nedsat CD4+ celletal, patienter i anden immunhæmmende behandling såsom biologisk terapi, azathioprin, methotrexat, nucleosidanaloger, og patienter med medfødt eller erhvervet primær immundefekt. Hos sådanne patienter kan udvidet opfølgning og monitorering planlægges. Hos patienter med organtransplantation kan FMT anvendes, og en retrospektiv gennemgang tyder ikke på øget forekomst af komplikationer hos organtransplanterede¹²³.

Levercirrose: Et retrospektivt kohortestudie fandt at patienter med levercirrose og CDI havde behov for en øget dosis donorafføring for at opnå samme behandlingseffekt som andre patienter med CDI¹¹⁴. FMT kan anvendes hos patienter med levercirrose, men der kan være brug for flere behandlinger. Den optimale behandlingsalgoritme er ikke afklaret.

Tilstand med kolektomi: Patienter med ileostomi eller ileorektal anastomose kan udvikle CDI, og effekt af FMT er kasuistisk beskrevet og bør overvejes¹³².

Kliniske rekommandationer

38. Hos patienter med kendt kronisk inflammatorisk tarmsygdom og CDI kan FMT anvendes på vanlige indikationer, men patienten informeres om risiko for opblussen (EL 3b, RG C).
39. Hos patienter med svær immun-inkompetence kan FMT anvendes, men særlig forsigtighed og tæt opfølgning aftales (EL 3b, RG C).
40. Organtransplanterede og øvrige patienter i immunsuppressiv behandling kan tilbydes FMT på linje med andre patienter (EL 3b, RG C).
41. Patienter med levercirrose kan tilbydes FMT på vanlig indikation, men der kan være behov for flere behandlinger (EL 3b, RG C).
42. Hos patienter, som er kolektomeret og udvikler CDI, kan FMT overvejes som hos patienter med bevaret kolon (EL 4, RG D).

Organisering ved FMT, donorrekruttering og -screening, laboratorieprocessering

Organisering af FMT service

Hospitalsbaseret ikke-kommerciel anvendelse: Princippet for nærværende guideline indebærer, at fæceskomponenter ikke er genstand for salg eller markedsføring og alene anvendes i hospitalsregi på etablerede indikationer eller som led i kliniske forsøg.

Infrastruktur: Rutinemæssig anvendelse af FMT sker som led i sammensat behandling med involvering fra både kliniske og parakliniske specialer. En komplet FMT service omfatter et formaliseret system, som overordnet kan opdeles i tre domæner: 1) donorrekruttering og donorscreening, 2) laboratorieprocessering og opbevaring af fæces samt 3) klinisk applikation, opfølgning og håndtering af komplikationer. De to første domæner kan med fordel organiseres i en fæcesbank, som kan varetage donorrelaterede forhold og fæcesprocessering. Der bør foreligge beskrivelse af ansvarligt personale, herunder hvem der bærer det parakliniske og kliniske ansvar, og fordeling af arbejds- og ansvarsområder. Behandling kan ske på den kliniske afdeling i relation til fæcesbanken eller på en separat klinisk afdeling (behandlingsafdeling) i samarbejde med fæcesbanken. Behandling, der foregår på et lokalt hospital med levering af fæces fra en fæcesbank, bør ske som led i formaliseret samarbejdsaftale med og klinisk lægelig støtte fra fæcesbankens personale. Det kliniske ansvar ved applikation af FMT påhviler behandlende læge. En klinisk afdeling, hvor der udføres FMT, bør have adgang til lægefaglig klinisk, klinisk immunologisk og klinisk mikrobiologisk ekspertise til at håndtere spørgsmål og komplikationer. Generel håndtering kan ske efter konsensusbaserede, publicerede protokoller¹³³⁻¹³⁶ og internationale guidelines^{137, 138}. Principper for donorrekruttering, -screening, processering, frigivelse og klinisk applikation er beskrevet i Vævsloven med tilhørende bekendtgørelse og vejledning (<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=164542>).

Myndighedsregulering: Den generelle struktur for en fæcesbank og en klinisk behandlingsafdeling kan etableres efter de principper, der er beskrevet i Europarådets guideline for sikkerhed og kvalitet ved human anvendelse af væv og celler¹³⁷. På europæisk niveau finder EU-Kommissionen dog, at donorfæces definitivt ikke falder under vævs- og celledirektivet¹³⁹, men lader det være op til de enkelte medlemslande at afgøre om behandlingen skal reguleres efter dette direktiv¹⁴⁰ eller lægemiddellovgivningen¹⁴¹. I Danmark foretager Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed sagsbehandling og vurdering sag for sag. Før påbegyndelsen af ny FMT-aktivitet bør hvert enkelt center, hvad enten det er etableret eller nyt, derfor konsultere de relevante sundhedsmyndigheder med henblik på aftale om myndighedsregulering. På både europæisk og dansk niveau pågår en proces for at indarbejde og klassificere donorfæces i den bedst egnede lovgivning. Indtil FMT-specifik lovgivning foreligger, finder arbejdsgruppen at det mest velegnede materiale er de i den danske vævslov stadfæstede standarder for sikker håndtering af doneret, humant materiale, som sikrer donor og recipient (<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=164542>) og som kan appliceres på donorfæces. Vævslovens standarder for udvælgelse af donorer, donorscreening, forarbejdning og opbevaring af vævskomponenter samt generel kvalitetssikring er allerede etableret praksis i alle blodbanker, og disse standarder bør vejlede den generelle struktur for en FMT services håndtering af donorer og donorafføring. I tillæg hertil er der i Europarådets guideline for sikkerhed og kvalitet ved human anvendelse af væv og celler et kapitel særskilt om FMT, som yderligere kan vejlede den kliniske håndtering¹³⁷.

Dokumentation og kvalitetssikring: Vævsloven (<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=164542>) beskriver principper for etablering af donoranonymitet, sporbarhed, opbevaring af prøver og øvrig dokumentation. Retningslinjer for journalføring af lægelig behandling er beskrevet i Journalføringsbekendtgørelsen (<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=201378>). Registrering af patienters sundhedsoplysninger i database kan ske efter registrering af databasen i den dataansvarlige myndigheds projektoversigt og forudsætter skriftligt patientsamtykke. Dokumentation af klinisk aktivitet og registrering af uønskede hændelser kan ske efter nedenstående anbefalinger. Eksempel på patientvejledning, informationsmateriale og samtykkeerklæring findes som bilag.

Donorrekruttering

Fæcesdonation sker frivilligt og ulønnet i henhold til Vævsloven. Det øger sikkerheden af donationsmateriale, ved at der ikke er et økonomisk incitament til at donere og sikrer, at humant materiale ikke bliver for genstand for handel, hvilket ville bryde med etiske standarder^{137, 142}.

Rekruttering: Fæcesdonorer kan rekrutteres ved opslag eller ved personlig kontakt. Den generelle befolknings egnethed til at være fæcesdonor er på omkring 2-10%¹⁴³⁻¹⁴⁵. For at opnå en omkostningseffektiv donorrekruttering med højest mulig sikkerhed som samtidigt kan sikre en forsyningsstabilitet anbefales rekruttering i de offentlige blodbanker^{136, 144-150}.

Anonymitet: Fæcesdonorer skal sikres anonymitet iht. Vævsloven. Dette indebærer, at der ikke anvendes dedikerede donorer, dvs. donorer som er kendt for recipienten. Alle dokumenter relateret til sporbarhed anbefales arkiveret og gemt i minimum 30 år iht. Vævsloven¹⁴⁰.

Donorsamtykke

Inden udredning som fæcesdonor bør donor informeres mundtligt og skriftligt om forløbet samt om mulige risici, herunder at der undersøges for eventuel bærerstatus af multiresistente mikroorganismer. Hvis der under screeningen fremkommer forhold som kræver videre udredning og/eller behandling, vil donor blive henvist til dette. Ansvar for denne udredning påhviler den ansvarlige læge i fæcesbanken eller FMT-servicesen. Derudover er der ingen gener forbundet ved at donere afføring. Grundet personhenførbare data om donor gemmes, bør der foreligge skriftligt samtykke til registrering af sundhedsoplysninger i database, i henhold til gældende lovgivning. Der træffes aftale om screening, antal donationer samt eventuel deltagelse i forskningsprojekt. Eksempel på samtykkeerklæring fremgår af bilag.

Donorscreening

Donorscreening omfatter præscreening ud fra overordnede kriterier, detaljerede spørgeskemaer samt analyse af blod- og fæcesprøver før påbegyndt og efter afsluttet donationsrunde (tabel 2)^{108, 134-136, 145, 148, 150}. Program for donorscreening opdateres løbende, og erfaringsudveksling kan med fordel foregå i nationale og internationale netværk.

Godkendelse af fæcesdonorer: Samlet gennemgang af donorscreening varetages af læge med fornødne kvalifikationer og tilknyttet fæcesbanken eller tilsvarende. Karantænebestemmelser efter udlandsrejse, blodtransfusion, antibiotika-behandling etc. appliceres svarende til principperne i *Transfusionsmedicinske Standarder* (<https://dski.dk/gældende-version-rejse/>).

Tabel 2. Donorscreening ved fækal mikrobiota transplantation (FMT)

Præscreening	Alder 18-65 år Body mass index (BMI) 18-28 kg/m ² Uden/Ingen allergi eller kronisk sygdom, uden fast medicinforbrug
Spørgeskema	Uden/Ingen risikofaktorer som ved bloddonation, iht. Vævsloven Uden risikofaktorer for MRSA og CPO Uden aktuelle, kroniske eller tidligere onkologiske sygdomme Uden tarmsymptomer (diarré, obstipation, blodig afføring, mavesmerter, opstød, luftdannelse) Uden tidligere tarmkirurgi (fraset fjernelse af blindtarm) Uden depression eller medicinsk behandlingskrævende psykiatrisk lidelse Uden arvelig forekomst af tarmkræft, inflammatorisk tarmsygdom, cøliaki 0-3 måneder: Ingen antibiotisk behandling 0-6 måneder: Ingen risikoadfærd, blodtransfusion, akut tarmsygdom, rejseanamnese uden for Nordeuropa
Blodprøver	Kreatinin, alanin aminotransferase, hæmoglobin, albumin, C-reaktivt protein. CMV (anti-CMV IgM/IgG), EBV (VCA-IgM, VCA-IgG og EBNA IgG), HAV IgM, HBV (HBs Ag, HBc Ab), HCV (HCV Ab), HIV (HIV1-2 Ab/Ag), Syfilis Ab samt NAT-test (HBV, HCV, HIV)
Fæcesprøver	Tarmpatogene bakterier

	• <i>Clostridioides difficile</i> • <i>Salmonella</i> • <i>Shigella</i> • <i>Campylobacter jejuni/coli</i> • <i>Yersinia enterocolitica</i> • Diarréfremkaldende <i>Escherichia coli</i>: ○ Verocytotoxin producerende <i>E. coli</i> (VTEC), ○ Enteropatogene <i>E. coli</i> (EPEC), ○ Enterotoxigene <i>E. coli</i> (ETEC), ○ Enteroinvasive <i>E. coli</i> (EIEC) ○ Intiminproducerende <i>E. coli</i> (Attaching and Effacing <i>E. coli</i> (A/EEC)) Tarmpatogene virus: • Adenovirus, Astrovirus, Sapovirus, Enterovirus, Parechovirus, Norovirus, Rotavirus Tarmpatogene parasitter: • <i>Entamoeba histolytica</i> • <i>Cryptosporidium parvum/hominis</i> • <i>Giardia lamblia</i> • <i>Orme</i> Multiresistente mikroorganismer: • ESBL-producerende <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i> og <i>Proteus mirabilis</i> • Carbapenemase-producerende organismer (CPO) • Vancomycin-resistente enterokokker (VRE) Øvrige • <i>Helicobacter pylori</i> antigen • SARS-CoV-2 RNA
--	---

Fæcesdonation

Donation af fæces sker i donationsrunder, som kan vare op til 30 dage. Inden påbegyndelse og efter afslutning af en donationsrunde gennemføres donorscreening, og doneret afføring er i karantæne indtil begge screenings resultater er godkendt. Herefter kan materialet frigives til patientbehandling.

Donation: Donorfæces indleveres af donor i fæcesbanken eller transporteres direkte ved 3. part i plomberet emballage. Hver fæcesdonation bør ledsages af en skriftlig erklæring, hvor donor angiver donationstidspunkt, bekræfter at donor ikke har været syg eller udsat for smitte siden sidste donation og at afføringen er doneret af donor. Ved anvendelse af dedikeret laboratorieinformationssystem i hele processen vil donors erklæring være et elektronisk spørgeskema, udviklet specielt til fæcesdonorer, svarende til spørgeskema ved fremmøde til bloddonation.

Opbevaring under transport: Skal ske i transportbeholdere valideret til transport af humant materiale. Opbevaring ved stuetemperatur op til 2 timer synes ikke at påvirke bakteriesammensætningen¹⁵¹. Afhængig af lokal logistik kan transport ske i køletaske med køleelementer.

Personale, fysiske rammer, kritisk udstyr, kvalitetssikring og dokumentstyring

I fæcesbanken skal der forefindes et organogram, funktionsbeskrivelse for alt personale og system for kompetencestyring.

Laboratoriet, hvor processing foretages, bør etableres i forbindelse med specialerne klinisk immunologi eller klinisk mikrobiologi for at sikre tilstrækkelige faglige kompetencer. Der udvikles og anvendes standardprocedurer, detaljerede laboratorieinstrukser for alle dele af håndtering af fæcesprøver, fremstilling og

testning. Dokumentstyring sikres ved at fæcesbanken anvender versionsstyrede dokumenter, der regelmæssigt gennemgås som en del af det generelle kvalitetsstyringssystem^{133, 136, 152}. Der gennemføres definition af og logning af brug af kritisk udstyr.

Kvalitetssikring sker i henhold til de generelle principper, der præsenteres i Europarådets vejledning¹³⁷ og i Vævsloven med tilhørende bekendtgørelse og vejledning.

Processering af donorfæces

Donorfæces processeres minimalt og udelukkende med det formål at konservere og klargøre donationen til klinisk administration.

Klargøring til donation: Forud for hver donation skal faciliteter og remedier såsom vægt og arbejdsstationer rengøres og desinficeres med klorprodukt (1.000 ppm), og alt materiale (genanvendeligt) rengøres og klor-desinficeres for at undgå potentiel krydskontaminering, herunder med sporer. Som alternativ til klor-desinfektion anvendes sterilisation. Alt kritisk udstyr er engangsudstyr. Ved manglende CE-godkendelse bør anvendte utensilier være godkendt til fødevarebrug.

Varighed af processering: I de fleste studier, hvor FMT er anvendt, er fæcesprocesseringen afsluttet inden for 6 timer uden tab af klinisk effekt. Processering bør indledes højst 2 timer efter donation og være afsluttet højst 6 timer efter donation. Ved opbevaring af donorfæces før processering opbevares donorfæces ved 4°C¹⁵³.

Aerob/anaerob processering: Omend bevarelse af tarmens anaerobe bakterier teoretisk er ønskværdig, er særlig anaerob teknik ved processering ikke dokumenteret som nødvendig for klinisk respons efter FMT for rCDI^{154, 155}, muligvis grundet en høj forekomst af levedygtige sporer i raske personers tarmmikrobiota¹⁵⁶.

Donorspecifik processering: Donorfæces processeres uden sammenblanding af fæces fra flere donorer, dvs. hver fæceskomponent til behandling består af fæces fra én donor. Dette sker for at sikre sporbarhed mellem donor og recipient og for at sikre konceptet om overførsel af ét samlet mikrobiota.

Homogenisering: Homogenisering kan foretages ved brug af engangstavblender, *smasher* eller *stomacher bag*¹⁵⁷. Der er ikke beskrevet forskelle i klinisk effekt i forhold til grad eller metode for homogenisering.

Processering til fæcessuspension eller kapsler: Standardiserede protokoller for processering og nedfrysning af donorfæces er publiceret^{101, 133, 136} og valideret med kliniske endepunkter for både flydende fæcessuspensioner¹⁴⁴, glycerolkonserveret og indkapslet fæces^{106, 158} samt frysetørret donorfæces¹¹⁵. Ved processering uden frysetørring tilsættes donorfæces vanligtvis 10% glycerol som cryoprotektant^{112, 154}. Fæces suspensionen homogeniseres i steril, isotonisk natriumklorid¹⁵⁹. Ingen af de tilsatte adjuvanter har behandlingsmæssige virkninger. Til én behandling anbefales 50 gram donorafføring¹³⁵.

Nedfrysning af donorfæces: Cryokonservering er nødvendig for at kunne opbevare donorfæces indtil anvendelse. Nedfrosset og frisk donorfæces har samme behandlingseffekt^{13, 18, 116, 154}. Der bør udelukkende anvendes nedfrosset og optøet donorfæces, da den beskrevne donorscreening ikke er mulig ved frisk donation. Herudover letter det den praktiske håndtering og reducerer risici forbundet hermed¹⁴.

Arkivprøver (sikkerhedsprøver): Fra alle donationer tages arkivprøver, som opbevares ved -80°C i mindst 2 år efter anvendelse af donorfæces.

Mærkning af fæceskomponenter

Ved mærkning og distribution af komponenter til FMT skal fæcesbanken leve op til betingelserne beskrevet vævsbekendtgørelsen (BEK nr 58 af 18/01/2019, Bekendtgørelse om kvalitet og sikkerhed ved håndtering af humane væv og celler, Bilag 2, Afsnit D og E samt Bilag 8, Afsnit 1.6. og Afsnit 1.7). Alle FMT-komponenter skal mærkes på udtagningstidspunktet. Primærbeholderen skal som minimum mærkes med donationsidentifikationsdata/-kode og vævstype.

Beholderen med FMT-komponenten skal ved udlevering og distribution mærkes med:

- vævstype, vævets identifikationsnummer/-kode og lot- eller batchnummer, identifikation af vævscentret og holdbarhedsdato.

- Ved modtagerbestemte donationer skal det på mærkesedlen angives, hvem donationen er bestemt til.
- FMT komponenter skal mærkes med en fælles europæisk kode (SEC), fx ISBT 128 kodningssystemet, hvis komponenten distribueres til anvendelse på mennesker ved en anden juridisk person (anden hospitalsenhed) end Vævscenterets.

Hvis der ikke er plads til oplysningerne på beholderens mærkeseddel, anføres de på en særskilt følgeseddel, der ledsager beholderen. Følgesedlen skal pakkes sammen med beholderen på en måde, der sikrer, at de er sammen til stadighed. Mærkesedlen eller følgesedlen skal udover ovenstående rumme følgende oplysninger:

- Beskrivelse (definition) og, hvis det er relevant, størrelsen af vævs- eller celleproduktet
- Vævets distributionsdato
- Udvalgte biologiske bestemmelser, der er udført på donor, og resultaterne
- Anbefalinger med hensyn til opbevaring
- Instrukser for åbning af beholder, pakning og eventuel påkrævet håndtering/rekonstitution
- Holdbarhedsdato efter åbning/håndtering
- Instrukser for indberetning af alvorlige bivirkninger og uønskede hændelser

Ved distribution FMT komponenter, skal det godkendte Vævscenters procedurer opfylde følgende kriterier:

- Kritiske transportbetingelser, f.eks. temperatur og tidsgrænse, fastsættes, så de påkrævede vævs- og celleegenskaber bevares
- Beholderen/pakningen skal være sikker og sikre, at vævet og cellerne bevares under de specificerede forhold. Alle beholdere og pakninger skal valideres som værende egnet til formålet
- Udføres distributionen af tredjepart under kontrakt, skal der foreligge en dokumenteret aftale, som sikrer, at de påkrævede forhold er til stede
- Vævscentre skal have godkendt personale, der kan vurdere behovet for tilbagekaldelse og iværksætte og koordinere de nødvendige foranstaltninger
- Der skal være en effektiv tilbagekaldelsesprocedure, der omfatter en beskrivelse af ansvarsfordeling og foranstaltninger, der skal træffes. Proceduren skal også omfatte underretning af Styrelsen for Patientsikkerhed
- Der skal være et dokumenteret system til håndtering af returnerede produkter, herunder eventuelle kriterier for at indlemme dem i lageropgørelsen

Opbevaring, karantæne, frigivelse og distribution

Opbevaring: Fæces opbevares suspenderet i 10% glycerol ved -80°C, idet vævskomponenter skal opbevares ved mindst - 80 °C. Klinisk effekt efter opbevaring i 6-10 måneder er dokumenteret^{13, 116, 160-162}, og holdbarheden kan være længere (Terveer EM, upubliceret). Opbevaring ved - 20°C er mulig i op til en måned¹⁶³.

Karantæne: Fæceskomponenter skal efter processering placeres i en særskilt sektion for karantænerede komponenter indtil alle frigivelseskriterier er opfyldt. Der bør være tydelig markering og et styresystem til at håndtere og adskille frigivne fæceskomponenter fra karantænerede. Mærkning følger lokal instruks/SOP.

Frigivelse af donorfæces: Inden FMT-komponenten kan frigives sikres der at: a) Donor er egnet, vurderet ud fra initial donorscreening, b) Der foreligger underskrevet samtykkeerklæring, c) Underskrevne følgesedler fra alle fæcesdonationer foreligger, d) Samtlige analysesvar foreligger og er godkendt, både fra initiale screening (Tjekliste i bilag) og fra første og sidste donation inden for en donationsrunde, e) FMT-komponenten er processeret og nedfrosset senest 6 timer efter donationstidspunktet.

Distribution: I takt med at anvendelse af FMT udvikles og etableres som en klinisk behandlingsmulighed, muliggøres samtidig behandling lokalt på specialafdelinger ved kvalificerede speciallæger. At behandlingen kan udføres lokalt, rummer fordele for patient og behandler. Det stiller samtidig krav til logistik, kvalitetssikring og dokumentation hos det lokale behandlingssted. Distribution kan ske som led i formaliseret

samarbejde mellem fæcesbank og behandlingssted. Etablering af forhold på den kliniske behandlingsafdeling, som muliggør FMT, sker i dialog med den distribuerende fæcesbank. Da behandlingsprincippet er under udvikling, sker enhver anvendelse med registrering og årlig evaluering af klinisk aktivitet, effekt, uønskede hændelser mv.¹⁶⁴

Klargøring inden behandling: Døgnet inden klinisk anvendelse kan donorfæces, opbevaret i cryorør, cryoposer eller kapsler, overføres til -20°C. Generelt kan opbevaring ved -20°C accepteres i op til en måned¹⁶³. Distribution til anden lokalitet sker på tøris. Optøning sker efter lokal instruks. Optøet donorfæces bør anvendes inden for 2 timer og må ikke genindfryses, idet gentagne fryse-tø cykler kan reducere viabiliteten¹⁶⁵.

Klinisk applikation og sikkerhedsparametre

Klinisk applikation følger de generelle beskrivelser ovenfor. Det kliniske ansvar påhviler behandlende speciallæge.

Afvisninger: Der skal forefindes lokale procedurer for rapportering af afvisninger (fx risiko for smitte eller mulige uønskede bivirkninger) ved FMT-komponenter til den funktionsansvarlige læge. Fæcesbanker skal sikre kommunikationsveje før distribution til kliniske afdelinger og de kliniske afdelinger skal kunne håndtere eventuelle kliniske komplikationer.

Sporbarhed: Sporbarhed skal sikres for hver FMT-komponent. Sporbarheden omfatter entydig identifikation allokeret til hver donation, sporbarhed mellem donor og komponent, komponentoptegnelser, komponentstatus og recipient samt af kritisk udstyr anvendt ved processering. Fæcesbanker skal registrere data på den patient, som FMT-komponenten udleveres til behandling af, således at der sikres sporbarhed mellem donor og recipient.

Look-back: Opstår der mistanke om, at en patient muligvis er smittet med patogene mikroorganismer gennem FMT, skal der indledes *look-back*. Fra hver fæcesdonation er gemt en arkivprøve (beskrevet ovenfor) som anvendes i forbindelse med *look-back* og evt. testning for et specifikt patogen.

Opfølgning og registrering af uønskede hændelser sker som ovenfor beskrevet.

Intern audit afholdes i henhold til Vævsloven, bilag 1 afsnit F. Intern audit skal gennemføres minimum hvert andet år med henblik på at verificere, at de godkendte interne instruktioner (SOPer) overholdes.

Minimumsstandarder

1. En FMT service har en defineret organisation, herunder beskrivelse af involverede personer og fordeling af ansvarsområder.
2. En FMT service efterlever principperne i Vævsloven, herunder principper for sporbarhed og anonymitet samt dokumentation af klinisk aktivitet og sikkerhedsparametre.
3. En FMT service har sikret adgang til kvalificeret lægelig konference og udvikling.
4. Fæcesdonation er frivilligt og ubetalt.
5. Donorrekruttering, donorscreening og fæcesdonation etableres og håndteres i de offentlige blodbanker.
6. Fæcesdonorer afgiver skriftligt samtykke til registrering af personhenførbare data i database.
7. Donorscreening omfatter kliniske oplysninger, blodprøver og fæcesprøver med opdateret donorscreeningspanel før eller i forbindelse med påbegyndt og efter afsluttet donationsrunde.
8. Laboratorieprocessering følger publicerede protokoller og guidelines og foretages af specialuddannet personale.
9. Processering af hver fæcesdonation dokumenteres.
10. Arkivprøver fra fæcesdonationer opbevares mindst 2 år.
11. Kritisk udstyr og kritiske processer defineres og dokumenteres.

12. Frigivelse af FMT-komponenter forudsætter, at den samlede donorscreening er godkendt, at donor har underskrevet samtykkeerklæringer og donationsfølgersedler samt at det er processeret korrekt.
13. Distribution foregår efter skriftlige samarbejdsaftaler, hvor parternes opgaver og ansvar beskrives.
14. Anvendelse af FMT sker inden for rammer, der er aftalt med relevante sundhedsmyndigheder.
15. Sporbarhed mellem donor og recipient og fuld anonymitet sikres. Dokumentation vedr. sporbarhed opbevares i 30 år.
16. Kliniske forsøg monitoreres af stedlig GCP-enhed.
17. Klinisk applikation foregår i relevant lægeligt speciale, der varetager patientvurdering, klinisk applikation, opfølgning og håndtering af eventuelle komplikationer.
18. Kritiske hændelser registreres og evalueres.

Bilag

- Bilag 1. FMT patientvejledning – generel
- Bilag 2. FMT patientvejledning – coloskopi
- Bilag 3. FMT patientvejledning – sonde
- Bilag 4. FMT patientvejledning – rektalkateter
- Bilag 5. FMT patientvejledning – kapsler
- Bilag 6. Information og samtykke ved FMT

Referencer

1. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2015;372:1539-48.
2. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in *Clostridium difficile*-related mortality rates, United States, 1999-2004. Emerg Infect Dis 2007;13:1417-9.
3. Le Monnier A, Duburcq A, Zahar JR, et al. Hospital cost of *Clostridium difficile* infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals. J Hosp Infect 2015;91:117-22.
4. Magee G, Strauss ME, Thomas SM, et al. Impact of *Clostridium difficile*-associated diarrhea on acute care length of stay, hospital costs, and readmission: A multicenter retrospective study of inpatients, 2009-2011. Am J Infect Control 2015;43:1148-53.
5. Zhang S, Palazuelos-Munoz S, Balsells EM, et al. Cost of hospital management of *Clostridium difficile* infection in United States-a meta-analysis and modelling study. BMC Infect Dis 2016;16:447.
6. Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. Lancet 2019;394:420-431.
7. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1958;44:854-9.
8. Garborg K, Waagsbo B, Stallemo A, et al. Results of faecal donor instillation 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;107:1079-87.
10. Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N. Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: methodology and results. J Clin Gastroenterol 2012;46:145-9.
11. Mattila E, Uusitalo-Seppala R, Wuorela M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. Gastroenterology 2012;142:490-6.
12. Rubin TA, Gessert CE, Aas J, et al. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: report on a case series. Anaerobe 2013;19:22-6.
13. Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. Clin Infect Dis 2014;58:1515-22.
14. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2013;368:407-15.
15. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:835-43.
16. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. Ann Intern Med 2016;165:609-616.
17. Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection - fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:899-908.
18. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315:142-9.

19. Hvas CL, Jørgensen SMD, Jørgensen SP, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2019;156:1324-1332.
20. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043-6.
21. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996;22:813-8.
22. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:739-50.
23. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302-7.
24. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014;59:345-54.
25. Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM, et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med* 2017;177:546-553.
26. Fekety R, Silva J, Kauffman C, et al. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am J Med* 1989;86:15-9.
27. Lam SW, Bass SN, Neuner EA, et al. Effect of vancomycin dose on treatment outcomes in severe *Clostridium difficile* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:553-8.
28. Rokas KE, Johnson JW, Beardsley JR, et al. The Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated With Improved Mortality in Critically Ill Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2015;61:934-41.
29. Wang Y, Schluger A, Li J, et al. Does Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin Improve Outcomes in *Clostridioides difficile* Infection? *Clin Infect Dis* 2019.
30. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis* 2011;53:440-7.
31. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:281-9.
32. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:296-307.
33. Sirbu BD, Soriano MM, Manzo C, et al. Vancomycin Taper and Pulse Regimen With Careful Follow-up for Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2017;65:1396-1399.
34. Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985;80:867-8.
35. Gentry CA, Giancola SE, Thind S, et al. A Propensity-Matched Analysis Between Standard Versus Tapered Oral Vancomycin Courses for the Management of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx235.

36. Hota SS, Sales V, Tomlinson G, et al. Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis 2017;64:265-271.
37. Murphy MM, Patatanian E, Gales MA. Extended duration vancomycin in recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. Ther Adv Infect Dis 2018;5:111-119.
38. Okumura H, Fukushima A, Taieb V, et al. Fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection: A network meta-analysis. J Infect Chemother 2020;26:43-50.
39. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2014;20 Suppl 2:1-26.
40. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:Cd004610.
41. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018;66:987-994.
42. Guery B, Galperine T, Barbut F. *Clostridioides difficile*: diagnosis and treatments. Bmj 2019;366:l4609.
43. Cheng YW, Fischer M. Clinical management of severe, fulminant, and refractory *Clostridioides difficile* infection. Expert Rev Anti Infect Ther 2020;18:323-333.
44. Musher DM, Logan N, Bressler AM, et al. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. Clin Infect Dis 2009;48:e41-6.
45. Boero M, Berti E, Morgando A, et al. Treatment of pseudomembranous colitis: a randomized controlled trial with rifaximine vs vancomycin. Microbiologia medica 1990;5:74-77.
46. Ng QX, Loke W, Foo NX, et al. A systematic review of the use of rifaximin for *Clostridium difficile* infections. Anaerobe 2019;55:35-39.
47. de Lalla F, Nicolini R, Rinaldi E, et al. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2192-6.
48. Popovic N, Korac M, Nesic Z, et al. Oral teicoplanin versus oral vancomycin for the treatment of severe *Clostridium difficile* infection: a prospective observational study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018;37:745-754.
49. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2017;376:305-317.
50. Carignan A, Poulin S, Martin P, et al. Efficacy of Secondary Prophylaxis With Vancomycin for Preventing Recurrent *Clostridium difficile* Infections. Am J Gastroenterol 2016;111:1834-1840.
51. Van Hise NW, Bryant AM, Hennessey EK, et al. Efficacy of Oral Vancomycin in Preventing Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients Treated With Systemic Antimicrobial Agents. Clin Infect Dis 2016;63:651-3.
52. Brown CC, Manis MM, Bohm NM, et al. Oral Vancomycin for Secondary Prophylaxis of *Clostridium difficile* Infection. Ann Pharmacother 2019;53:396-401.
53. Zhang K, Beckett P, Abouanaser S, et al. Prolonged oral vancomycin for secondary prophylaxis of relapsing *Clostridium difficile* infection. BMC Infect Dis 2019;19:51.

54. Rode AA, Chehri M, Krogsgaard L, et al. Cure of recurrent *Clostridium difficile* infection with a mix of 12 gut bacteria, faecal microbiota transplantation or oral vancomycin: results from an open-label multicentre randomised controlled trial. UEGW 2019:OP159 (abstract).
55. Juul FE, Garborg K, Bretthauer M, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Primary *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2018;378:2535-2536.
56. Camacho-Ortiz A, Gutierrez-Delgado EM, Garcia-Mazcorro JF, et al. Randomized clinical trial to evaluate the effect of fecal microbiota transplant for initial *Clostridium difficile* infection in intestinal microbiome. PLoS One 2017;12:e0189768.
57. Fischer M, Sipe B, Cheng YW, et al. Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: A promising treatment approach. Gut Microbes 2017;8:289-302.
58. Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection-single versus multiple infusions. Aliment Pharmacol Ther 2018;48:152-159.
59. Hocquart M, Lagier JC, Cassir N, et al. Early Fecal Microbiota Transplantation Improves Survival in Severe *Clostridium difficile* Infections. Clin Infect Dis 2018;66:645-650.
60. Tixier EN, Verheyen E, Ungaro RC, et al. Faecal microbiota transplant decreases mortality in severe and fulminant *Clostridioides difficile* infection in critically ill patients. Aliment Pharmacol Ther 2019;50:1094-1099.
61. Cheng YW, Phelps E, Nemes S, et al. Fecal Microbiota Transplant Decreases Mortality in Patients with Refractory Severe or Fulminant *Clostridioides difficile* Infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:2234-2243.
62. Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. Microbiome 2013;1:3.
63. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. Lancet 1989;1:1156-60.
64. Tvede M, Tinggaard M, Helms M. Rectal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: results from a case series of 55 patients in Denmark 2000-2012. Clin Microbiol Infect 2015;21:48-53.
65. Bhangu S, Bhangu A, Nightingale P, et al. Mortality and risk stratification in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. Colorectal Dis 2010;12:241-6.
66. Lamontagne F, Labbe AC, Haeck O, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. Ann Surg 2007;245:267-72.
67. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, et al. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. Ann Surg 2011;254:423-7; discussion 427-9.
68. Ferrada P, Callcut R, Zielinski MD, et al. Loop ileostomy versus total colectomy as surgical treatment for *Clostridium difficile*-associated disease: An Eastern Association for the Surgery of Trauma multicenter trial. J Trauma Acute Care Surg 2017;83:36-40.
69. Kulaylat AS, Kassam Z, Hollenbeak CS, et al. A Surgical *Clostridium*-Associated Risk of Death Score Predicts Mortality After Colectomy for *Clostridium difficile*. Dis Colon Rectum 2017;60:1285-1290.
70. McKechnie T, Lee Y, Springer JE, et al. Diverting loop ileostomy with colonic lavage as an alternative to colectomy for fulminant *Clostridioides difficile*: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2020;35:1-8.

71. Vely A, Ferrada P. Role of Surgery in *Clostridium difficile* Infection. Clin Colon Rectal Surg 2020;33:87-91.
72. Juo YY, Sanaiha Y, Jabaji Z, et al. Trends in Diverting Loop Ileostomy vs Total Abdominal Colectomy as Surgical Management for *Clostridium Difficile* Colitis. JAMA Surg 2019.
73. Bowman JA, Utter GH. Evolving Strategies to Manage *Clostridium difficile* Colitis. J Gastrointest Surg 2020;24:484-491.
74. Green DA, Stotler B, Jackman D, et al. Clinical characteristics of patients who test positive for *Clostridium difficile* by repeat PCR. J Clin Microbiol 2014;52:3853-5.
75. Sunkesula VC, Kundrapu S, Muganda C, et al. Does empirical *Clostridium difficile* infection (CDI) therapy result in false-negative CDI diagnostic test results? Clin Infect Dis 2013;57:494-500.
76. Aichinger E, Schleck CD, Harmsen WS, et al. Nonutility of repeat laboratory testing for detection of *Clostridium difficile* by use of PCR or enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 2008;46:3795-7.
77. Wadhwa A, Al Nahhas MF, Dierkhising RA, et al. High risk of post-infectious irritable bowel syndrome in patients with *Clostridium difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:576-82.
78. Svendsen AT, Bytzer P, Engsbro AL. Systematic review with meta-analyses: does the pathogen matter in post-infectious irritable bowel syndrome? Scand J Gastroenterol 2019;54:546-562.
79. Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. Jama 2019;321:156-164.
80. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. Gastroenterology 2015;149:102-109.
81. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2017;389:1218-1228.
82. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2015;149:110-118.
83. Sokol H, Landman C, Seksik P, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. Microbiome 2020;8:12.
84. Halkjaer SI, Christensen AH, Lo BZS, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. Gut 2018;67:2107-2115.
85. Johnsen PH, Hilpusch F, Cavanagh JP, et al. 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;3:17-24.
86. Aroniadis OC, Brandt LJ, Oneto C, et al. Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:675-685.
87. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Gut 2019;69:859-867.
88. Holster S, Lindqvist CM, Repsilber D, et al. The Effect of Allogenic Versus Autologous Fecal Microbiota Transfer on Symptoms, Visceral Perception and Fecal and Mucosal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Study. Clin Transl Gastroenterol 2019;10:e00034.
89. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2019;50:240-248.

90. 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;48:587-92.
91. Stalenhoeft JE, Terveer EM, Knetsch CW, et al. Fecal Microbiota Transfer for Multidrug-Resistant Gram-Negatives: A Clinical Success Combined With Microbiological Failure. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx047.
92. Singh R, de Groot PF, Geerlings SE, et al. Fecal microbiota transplantation against intestinal colonization by extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: a proof of principle study. *BMC Res Notes* 2018;11:190.
93. Grosen AK, Povlsen JV, Lemming L, et al. Faecal microbiota transplantation eradicated extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* from a renal transplant recipient with recurrent urinary tract infections. *Case Rep Nephrol Dial* 2019;9:102-107.
94. Huttner BD, de Lastours V, Wassenberg M, et al. A five-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*: A Randomized Clinical Trial. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:830-38.
95. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology* 2017;66:1727-1738.
96. Landy J, Walker AW, Li JV, et al. Variable alterations of the microbiota, without metabolic or immunological change, following faecal microbiota transplantation in patients with chronic pouchitis. *Sci Rep* 2015;5:12955.
97. Fang S, Kraft CS, Dhere T, et al. Successful treatment of chronic Pouchitis utilizing fecal microbiota transplantation (FMT): a case report. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:1093-1094.
98. Herfarth H, Barnes EL, Long MD, et al. Combined Endoscopic and Oral Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Antibiotic-Dependent Pouchitis: Low Clinical Efficacy due to Low Donor Microbial Engraftment. *Inflamm Intest Dis* 2019;4:1-6.
99. Nishida A, Imaeda H, Inatomi O, et al. The efficacy of fecal microbiota transplantation for patients with chronic pouchitis: A case series. *Clin Case Rep* 2019;7:782-788.
100. Selvig D, Piceno Y, Terdiman J, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Pouchitis: Clinical, Endoscopic, Histologic, and Microbiota Results from a Pilot Study. *Dig Dis Sci* 2019.
101. Kragssnaes MS, Kjeldsen J, Horn HC, et al. Efficacy and safety of faecal microbiota transplantation in patients with psoriatic arthritis: protocol for a 6-month, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BMJ Open* 2018;8:e019231.
102. Arora V, Kachroo S, Ghantaji SS, et al. High Horn's index score predicts poor outcomes in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2011;79:23-6.
103. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, et al. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2008;70:298-304.
104. Kyne L, Warny M, Qamar A, et al. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001;357:189-93.
105. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013;108:478-98; quiz 499.
106. Peri R, Aguilar RC, Tuffers K, et al. The impact of technical and clinical factors on fecal microbiota transfer outcomes for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infections in Germany. *United European Gastroenterol J* 2019;7:716-722.

107. Ianiro G, Valerio L, Masucci L, et al. Predictors of failure after single faecal microbiota transplantation in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: results from a 3-year, single-centre cohort study. Clin Microbiol Infect 2017;23:337.e1-337.e3.
108. Ianiro G, Maida M, Burisch J, et al. Efficacy of different faecal microbiota transplantation protocols for *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol J 2018;6:1232-1244.
109. van Beurden YH, de Groot PF, van Nood E, et al. Complications, effectiveness, and long term follow-up of fecal microbiota transfer by nasoduodenal tube for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. United European Gastroenterol J 2017;5:868-879.
110. Kao D, Roach B, Silva M, et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. Jama 2017;318:1985-1993.
111. Hirsch BE, Saraiya N, Poeth K, et al. Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. BMC Infect Dis 2015;15:191.
112. Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, et al. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. BMC Med 2016;14:134.
113. Iqbal U, Anwar H, Karim MA. Safety and efficacy of encapsulated fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:730-734.
114. Pringle PL, Soto MT, Chung RT, et al. Patients with cirrhosis require more fecal microbiota capsules to cure refractory and recurrent *Clostridium difficile* infections. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:791-793.
115. Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, et al. Successful Resolution of Recurrent *Clostridium difficile* Infection using Freeze-Dried, Encapsulated Fecal Microbiota; Pragmatic Cohort Study. Am J Gastroenterol 2017;112:940-947.
116. Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, et al. 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;41:46-53.
117. 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.
118. Costello SP, Tucker EC, La Brooy J, et al. Establishing a fecal microbiota transplant service for the treatment of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2016;62:908-14.
119. Allegretti JR, Fischer M, Sagi SV, et al. Fecal Microbiota Transplantation Capsules with Targeted Colonic Versus Gastric Delivery in Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Comparative Cohort Analysis of High and Low Dose. Dig Dis Sci 2019;64:1672-1678.
120. Wang S, Xu M, Wang W, et al. Systematic review: adverse events of fecal microbiota transplantation. PLoS One 2016;11:e0161174.
121. Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. J Hosp Infect 2016;92:117-27.
122. Kelly CR, Kunde SS, Khoruts A. Guidance on preparing an investigational new drug application for fecal microbiota transplantation studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:283-8.
123. Cheng YW, Phelps E, Ganapini V, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and severe *Clostridium difficile* infection in solid organ transplant recipients: A multicenter experience. Am J Transplant 2019;19:501-511.

124. Qazi T, Amaratunga T, Barnes EL, et al. The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes* 2017;8:574-588.
125. Tabbaa OM, Aboelsoud MM, Mattar MC. Long-Term Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Patients With and Without Inflammatory Bowel Disease: A Tertiary Care Center's Experience. *Gastroenterology Res* 2018;11:397-403.
126. Hirten RP, Grinspan A, Fu SC, et al. Microbial Engraftment and Efficacy of Fecal Microbiota Transplant for *Clostridium Difficile* in Patients With and Without Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:969-979.
127. You JHS, Jiang X, Lee WH, et al. Cost-effectiveness analysis of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:1515-1523.
128. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1065-71.
129. Shogbesan O, Poudel DR, Victor S, et al. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for *Clostridium difficile* Infection in Immunocompromised Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018:1394379.
130. Abu-Sbeih H, Ali FS, Wang Y. Clinical Review on the Utility of Fecal Microbiota Transplantation in Immunocompromised Patients. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21:8.
131. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med* 2019;381:2043-2050.
132. Oppfeldt AM, Dahlerup JF, Christensen LA, et al. Faecal microbiota transplantation for recurring *Clostridium difficile* infection in a patient with Crohn's disease and ileorectal anastomosis. *BMJ Case Rep* 2016:217209.
133. Jørgensen SMD, Hansen MM, Erikstrup C, et al. Faecal microbiota transplantation: establishment of a clinical application framework. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:36-45.
134. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017;66:569-580.
135. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2019;68:2111-2121.
136. Rode AA, Bytzer P, Pedersen OB, et al. Establishing a donor stool bank for faecal microbiota transplantation: methods and feasibility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:1837-1847.
137. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 4th Edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM), 2019.
138. Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut* 2018;67:1920-1941.
139. EU. Competent Authorities on Substances of Human Origin Expert Group (CASoHO E01718), Meeting of the Competent Authorities for Tissues and Cells, 3-4 December 2014. Summary Report: European Commission, Directorate-general for health and food safety, 2015.
140. EU. Directive 2004/23/ec of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells: European Union, 2004.
141. EU. EU directive relating to medicinal products for human use (2001/83/EC): European Union, 2001.

142. Walsh JH, Purcell RH, Morrow AG, et al. Posttransfusion hepatitis after open-heart operations. Incidence after the administration of blood from commercial and volunteer donor populations. *Jama* 1970;211:261-5.
143. Paramsothy S, Borody TJ, Lin E, et al. Donor recruitment for fecal microbiota transplantation. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1600-1606.
144. Terveer EM, van Beurden YH, Goorhuis A, et al. How to: Establish and run a stool bank. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:924-930.
145. Kassam Z, Dubois N, Ramakrishna B, et al. Donor Screening for Fecal Microbiota Transplantation. *N Engl J Med* 2019;381:2070-2072.
146. Kazerouni A, Burgess J, Burns LJ, et al. Optimal screening and donor management in a public stool bank. *Microbiome* 2015;3:75.
147. Woodworth MH, Carpentieri C, Sitchenko KL, et al. Challenges in fecal donor selection and screening for fecal microbiota transplantation: A review. *Gut Microbes* 2017;8:225-237.
148. Jørgensen SMD, Erikstrup C, Dinh KM, et al. Recruitment of feces donors among blood donors: Results from an observational cohort study. *Gut Microbes* 2018;9:540-550.
149. Tariq R, Weatherly R, Kammer P, et al. Donor Screening Experience for Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Recurrent *C. difficile* Infection. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:146-150.
150. Lai CY, Sung J, Cheng F, et al. Systematic review with meta-analysis: review of donor features, procedures and outcomes in 168 clinical studies of faecal microbiota transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:354-363.
151. Guo Y, Li SH, Kuang YS, et al. Effect of short-term room temperature storage on the microbial community in infant fecal samples. *Sci Rep* 2016;6:26648.
152. Kragstnaes MS, Nilsson AC, Kjeldsen J, et al. How do I establish a stool bank for fecal microbiota transplantation within the blood- and tissue transplant service? *Transfusion* 2020;60:1135-1141.
153. Ott SJ, Musfeldt M, Timmis KN, et al. In vitro alterations of intestinal bacterial microbiota in fecal samples during storage. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;50:237-45.
154. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107:761-7.
155. Papanicolaou LE, Choo JM, Wang Y, et al. Bacterial viability in faecal transplants: Which bacteria survive? *EBioMedicine* 2019;41:509-516.
156. Browne HP, Forster SC, Anonye BO, et al. Culturing of 'unculturable' human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation. *Nature* 2016;533:543-546.
157. McCune VL, Quraishi MN, Manzoor S, et al. Results from the first English stool bank using faecal microbiota transplant as a medicinal product for the treatment of *Clostridioides difficile* infection. *EClinicalMedicine* 2020:100301.
158. Thornit DN, Sander B, la Cour M, et al. The effects of peroral glycerol on plasma osmolality in diabetic patients and healthy individuals. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;105:289-93.
159. Liao CH, Shollenberger LM. Survivability and long-term preservation of bacteria in water and in phosphate-buffered saline. *Lett Appl Microbiol* 2003;37:45-50.
160. Costello SP, Conlon MA, Vuaran MS, et al. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection using long-term frozen stool is effective: clinical efficacy and bacterial viability data. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1011-8.

161. Khoruts A, Sadowsky MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:508-16.
162. Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, et al. Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2017;152:799-811.
163. Takahashi M, Ishikawa D, Sasaki T, et al. Faecal freezing preservation period influences colonization ability for faecal microbiota transplantation. *J Appl Microbiol* 2019;126:973-984.
164. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3'). Official Journal of the European Union: European Commission, 2011.
165. Sleight SC, Wigginton NS, Lenski RE. Increased susceptibility to repeated freeze-thaw cycles in *Escherichia coli* following long-term evolution in a benign environment. *BMC Evol Biol* 2006;6:104.

Patientvejledning

Fæcestransplantation – generel vejledning

Hvad er FMT

Fækal mikrobiota transplantation (FMT) indebærer overførsel af tarmbakterier fra en rask person til en patient. Behandlingen udføres på hospitaler i alle regioner i Danmark ud fra de samme principper.

FMT er virksomt ved gentagen infektion med tarmbakterien *Clostridium difficile*. Denne bakterie kan medføre alvorlig tarmbetændelse, især efter en periode med antibiotikabehandling eller almen svækkelse. Ved første tilfælde af clostridieinfektion er behandlingen en særlig type antibiotika, som vanligtvis er effektiv. Nogle patienter oplever imidlertid, at infektionen kommer tilbage.

Ny forskning viser, at overførsel af tarmens mikroflora fra en anden person ved afslutning af den antibiotiske behandling er effektiv til at forebygge, at infektionen kommer igen. Dette er baggrunden for overførsel af tarmbakterier fra en rask person til patientens tarm – fæcestransplantation, eller FMT.

Hos hvem er FMT en mulighed?

FMT kan komme på tale ved ethvert tilfælde af gentagen infektion med *Clostridium difficile*. Fordele og ulemper ved behandlingen drøftes med den behandlende læge.

Er det farligt at modtage FMT?

Der er ingen kendte bivirkninger eller senfølger hos patienter, som ikke har anden tarmsygdom. Hos en enkelt patient med aktiv kronisk tarmbetændelse (Crohns sygdom) er der beskrevet spredning af tarmbakterier til blodet efter FMT. Behandlingen betragtes internationalt som ufarlig, men observation for bivirkninger eller senfølger indgår som en nødvendig del af behandlingen.

Hvordan foregår FMT?

Afføring fra den raske person fås fra en anonym donor. Donor er udvalgt af lægerne ved afdelingen, og donor undersøges i forbindelse med fæcesdonation for smitsomme sygdomme og sygdomsfremkaldende tarmbakterier, for at mindske risikoen for overførsel af sygdomme. Donor må ikke have modtaget antibiotika 3 måneder inden donation og må ikke lide af kroniske betændelsessygdomme.

Indgift af donormaterialet til tarmen kan ske via en kikkertundersøgelse af tyktarmen (koloskopi), gennem en sonde til tyndtarmen via det ene næsebor eller ved indtag af kapsler. De tre metoder er nogenlunde lige effektive, og valg af metode sker i samråd mellem læge og patient. Indgift kan også ske via et kort rektalkateter, som føres ind i endetarmen, men ved denne metode kræves ofte flere behandlinger for at opnå samme effekt.

Hvad skal du gøre som patient/modtager?

Alt efter indgiftsmåde skal du forberedes hertil, dette sker efter aftale med lægen. Som regel skal du i ca. 10 dage op til indgiften have antibiotika. Efter selve fæcestransplantationen skal du

observeres i en time, hvorefter du må tage hjem. Efter en uge og efter 8 uger skal du indsende aføringsprøve til dyrkning for clostridie-bakterier.

Får du feber eller almen sygdomsfølelse, bør du kontakte ambulatoriet eller vagtlægen. Du bliver tilbudt en telefonkontakt eller samtale i ambulatoriet 2 og 9 uger efter transplantationen og derefter efter nærmere aftale. Du skal ikke tage antibiotika efter transplantationen.

Spørgsmål

Spørgsmål kan rettes til X afdeling på tlf. XXXX XXXX eller e-mail email@email.domæne.

Center for fækal mikrobiota transplantation (CEFTA)

Region Midtjylland: Aarhus Universitetshospital, Lever-, Mave- og Tarmsygdomme www.leverma-vetarm.auh.dk

Region Hovedstaden: Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling, <https://www.hvidovrehospital.dk/afdelinger-og-klinikker/Infektionsmedicinsk-Afdeling/Sider/Infektionsmedicinsk-Afdeling.aspx>

Region Sjælland: Sjællands Universitetshospital, Medicinsk Afdeling, <https://www.regionsjaelland.dk/sundhed/geo/koegesygehus/afdelinger/medicinsk-afdeling/Sider/default.aspx>

Region Syddanmark: Odense Universitetshospital, Gastroenterologisk Afdeling S, <http://www.ouh.dk/wm390146>

Region Nordjylland: Aalborg Universitetshospital, Gastroenterologisk Afdeling, <https://aalbor-guh.rn.dk/afsnit-og-ambulatorier/gastroenterologisk-afdeling>

FMT patientvejledning – koloskopi

Hvordan foregår behandlingen?

Fæcestransplantation foregår ved, at afføring fra en rask donor overføres til en patient. Koloskopi er en kikkertundersøgelse via endetarmen. Indgift af donormaterialet til tarmen sker ved en kikkertundersøgelse af tyktarmen (koloskopi). Donormaterialet føres ind i tyktarmen via en kanal i skopet.

Hvad er en kikkertundersøgelse af tyktarmen

Undersøgelsen foregår ved hjælp af en lang bøjelig kikkert, der føres ind i tyktarmen igennem endetarmen. Derved kan man se og vurdere slimhinden i hele tyktarmen. Tyktarmen med endetarmen er omtrent en meter lang. Under selve undersøgelsen gives der beroligende og smertestillende medicin via en tynd plastikkanyle i en blodåre på håndryggen. Selve undersøgelsen tager 30-45 minutter. For bedre at kunne undersøge tarmen, pustes der lidt luft op i tarmen igennem kikkerten. Dette kan give ubehag.

Hvad skal du gøre som patient/modtager

Som regel skal du i ca. 4-10 dage op til behandlingen have antibiotika.

Hvordan forbereder man sig

Tarmen skal være fri for tarmindehold for at man kan lave kikkertundersøgelsen. Derfor skal du dagen før igennem en udrensning af tyktarmen. Hvis du tager hørfrø eller andre kerner eller jerntabletter, skal du ophøre med dette 3 dage før undersøgelsen.

Udtømning dagen før undersøgelsen

Du må spise morgenmad. Herefter må du kun indtage flydende kost (ingen mælkeprodukter). Til udtømning bruges et tarmudrensende middel til oral anvendelse.

Sådan tager du pulveret:

1. Tag et glas med 1,5 deciliter koldtvand.
2. Hæld pulveret fra et brev i vandet.
3. Rør blandingen i 2-3 minutter. Når det ikke længere bruser, er blandingen færdig. Blandingen vil være uklar/råhvid. Drik blandingen, helst indenfor 15 minutter.
4. Drik et stort glas (ca. 250 ml) klar væske hver time i 4-6 timer efter hvert brev.

Klare væsker er for eksempel vand, energidrikke, æblejuice, bouillon, te eller kaffe. Drik ikke væsker du ikke kan se igennem. Mælkeprodukter skal undgås (også i te eller kaffe).

Første brev pulver tages kl. 14.00

Andet brev pulver tages kl. 20.00

TIL ORIENTERING

Vi er opmærksomme på, at der i indlægssedlen i æsken står, at pulveret ikke må bruges hvis du har tarmsygdom. Når indtagelsen sker som led i udrensning forud for en kikkertundersøgelse, er der ingen problemer med at bruge det.

På selve undersøgelsesdagen

Du må drikke vand/klare væsker indtil 2 timer før undersøgelsen. Du må forvente, at der kan være dage, hvor ventetiden er lang på grund af akutte opgaver og andet på Afsnit for Kikkertundersøgelser. Medbring derfor læsestof og afsæt hele dagen.

Hvad skal du være opmærksom på efter undersøgelsen?

Du skal være opmærksom på, at du i forbindelse med undersøgelsen får beroligende medicin. Du må derfor ikke køre bil på undersøgelsesdagen.

Kan der opstå komplikationer ved undersøgelsen?

Efter selve fæcestransplantation skal du observeres i en time, hvorefter du må tage hjem. Yderst sjældent (1 ud af 2500 undersøgelser) kan der komme hul på tyktarmen ved undersøgelsen. Er der mistanke herom, udføres en scanning til afklaring.

Efter fæcestransplantation

Du kan efter undersøgelsen få tilbudt et glas vand eller en proteindrik. I det første døgn efter fæcestransplantation kan du forbigående opleve kvalme, ubehag eller rumlen i maven. Desuden kan der forekomme smerter i maven og ændring i afføringsmønsteret. Disse symptomer er som regel tegn på at fæcestransplantation har effekt. Får du feber eller almen sygdomsfølelse, bør du kontakte klinikken eller vagtlægen.

Du skal ikke tage antibiotika efter transplantationen.

Efter en uge og efter 8 uger skal du indsende afføringsprøve til dyrkning samt påvisning af clostridie-bakterier. Du skal være opmærksom på at prøverne skal sendes med Quick-post og afleveres i en postbutik/på posthuset. Du bliver tilbudt en telefonkontakt eller samtale i ambulatoriet 2 og 9 uger efter transplantationen og derefter efter nærmere aftale.

Spørgsmål

Spørgsmål kan rettes til X afdeling på tlf. XXXX XXXX eller e-mail email@email.domæne.

Center for fækal mikrobiota transplantation (CEFTA)

Region Midtjylland: Aarhus Universitetshospital, Lever-, Mave- og Tarmsygdomme

www.levermavetarm.auh.dk

Region Hovedstaden: Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling,

<https://www.hvidovrehospital.dk/afdelinger-og-klinikker/Infektionsmedicinsk-Afdeling/Sider/Infektionsmedicinsk-Afdeling.aspx>

Region Sjælland: Sjællands Universitetshospital, Medicinsk Afdeling,

<https://www.regionsjaelland.dk/sundhed/geo/koegesygehus/afdelinger/medicinsk-afdeling/Sider/default.aspx>

Region Syddanmark: Odense Universitetshospital, Gastroenterologisk Afdeling S,

<http://www.ouh.dk/wm390146>

Region Nordjylland: Aalborg Universitetshospital, Gastroenterologisk Afdeling,

<https://aalborguh.rn.dk/afsnit-og-ambulatorier/gastroenterologisk-afdeling>

Patientvejledning

FMT indgivet på sonde via næsen

Hvordan foregår fæcestransplantation ved sonde?

Indgift af donormaterialet til tarmen foregår via en sonde til tyndtarmen. Afføring fra den raske donor føres ned i tyndtarmen via en tynd sonde, som er anlagt i det ene næsebor og går via spiserør og mavesæk omtrent 20 cm ned i tyndtarmen.

Sondeanlæggelse

Der vil blive booket en tid til sondeanlæggelsen 1-3 dage før selve fæcestransplantationen. Sonden anlægges af en læge eller sygeplejerske i vores klinik. Sonden føres via næseboret til svælget og videre i din mavesæk. Herfra vil sonden selv bevæge sig videre ud i din tyndtarm på grund af tarmens peristaltik. Dette sker af sig selv og kan fremmes ved at du indtager mad og væske og tygger tyggegummi. På dagen for selve fæcestransplantationen skal du have taget et røntgenbillede, så vi kan se om sonden er placeret korrekt. Er du indlagt på en anden afdeling, vil det ofte kunne arrangeres at din egen afdeling sørger for sondeanlæggelse og røntgenkontrol.

Hvad skal du gøre som patient?

Som regel skal du i ca. 4-10 dage op til indgiften have antibiotika.

Hvordan foregår behandlingen?

Ved selve transplantationen sidder du i en stol og er vågen. Der er ikke brug for at give særlig medicin. Først skylles sonden igennem med vand. Dette vil føles koldt i svælget. Herefter gives selve behandlingen, og det tager omtrent 10 minutter. Efter behandlingen skal du observeres i en halv time, hvorefter sonden tages op. Herefter må du tage hjem.

Forberedelse til behandlingen

Dagen før fæcestransplantationen skal du være fastende fra kl. 20. Du må dog indtage tynde klare væsker, fx juice men ingen mælkeprodukter.

Efter fæcestransplantationen

I de første dage efter fæcestransplantationen kan du forbigående opleve kvalme, ubehag og rumlen i maven. Desuden kan der forekomme smerter i maven og ændring i afføringsmønsteret. Disse symptomer er som regel tegn på at fæcestransplantationen har effekt. Får du feber eller almen sygdomsfølelse, bør du kontakte klinikken eller vagtlægen.

Du skal ikke tage antibiotika efter transplantationen.

Efter en uge og efter 8 uger skal du indsende afføringsprøve til dyrkning samt påvisning af clostridie-bakterier. Du skal være opmærksom på at prøverne skal sendes med Quick-post og afleveres i en postbutik/på posthuset.

Du bliver tilbudt en telefonkontakt eller samtale i ambulatoriet 2 og 9 uger efter transplantationen og derefter efter nærmere aftale.

Spørgsmål

Spørgsmål kan rettes til X afdeling på tlf. XXXX XXXX eller e-mail email@email.domæne.

Center for fækal mikrobiota transplantation (CEFTA)

Region Midtjylland: Aarhus Universitetshospital, Lever-, Mave- og Tarmsygdomme
www.levermavetarm.auh.dk

Region Hovedstaden: Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling,
<https://www.hvidovrehospital.dk/afdelinger-og-klinikker/Infektionsmedicinsk-Afdeling/Sider/Infektionsmedicinsk-Afdeling.aspx>

Region Sjælland: Sjællands Universitetshospital, Medicinsk Afdeling,
<https://www.regionsjaelland.dk/sundhed/geo/koegesygehus/afdelinger/medicinsk-afdeling/Sider/default.aspx>

Region Syddanmark: Odense Universitetshospital, Gastroenterologisk Afdeling S,
<http://www.ouh.dk/wm390146>

Region Nordjylland: Aalborg Universitetshospital, Gastroenterologisk Afdeling,
<https://aalborguh.rn.dk/afsnit-og-ambulatorier/gastroenterologisk-afdeling>

Hvad er FMT?

Fækal mikrobiota transplantation, eller FMT, indebærer overførsel af afføring fra en rask person til en patient. Behandlingen udføres på medicinske afdelinger i Danmark.

FMT er virksomt ved gentagen infektion med tarmbakterien *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* kan medføre alvorlig tarmbetændelse og forekommer især efter en periode med antibiotikabehandling eller almen svækkelse. Ved første tilfælde af clostridie-infektion er behandlingen en særlig type antibiotika, som vanligvis er effektiv. Nogle patienter oplever imidlertid, at infektionen kommer tilbage. Ny forskning viser, at overførsel af tarmbakterier fra en anden person (en rask donor) ved afslutning af den antibiotiske behandling effektivt forebygger at infektionen kommer igen. Dette er baggrunden for overførsel af afføring fra en rask person til patientens tarm – fækal mikrobiotisk transplantation, FMT.

Hos hvem er FMT en mulighed?

FMT kan være relevant ved ethvert tilfælde af gentagen infektion med *Clostridium difficile*, samt andre særligt svære tilfælde af infektionen. Fordele og ulemper ved behandlingen drøftes med den behandlende læge.

Er det farligt?

Nej, behandlingen betragtes som ufarlig. I teorien er der en risiko for at overføre sygdomme fra donor til modtager. Derfor skal donor undersøges grundigt inden donation. Nogle patienter vil få milde kortvarige bivirkninger som mavesmerter, luft i maven, kvalme og afføringsændringer. Nogle få patienter med kronisk tarmbetændelse har haft feber efter FMT. Herudover er der ingen kendte bivirkninger. Observation og opfølgning omkring bivirkninger og eventuelle senfølger indgår dog som en vigtig og nødvendig del af behandlingen.

Hvordan foregår FMT?

Afføring fra den raske person (donormateriale) fås fra en anonym giver (donor). Inden anvendelse opbevares det på frys. Donor undersøges inden donation for smittefarlige sygdomme og sygdomsfremkaldende tarmbakterier, for at mindske risikoen for overførsel af sygdomme. Donor må ikke have taget antibiotika 6 måneder inden donation og må ikke lide af kroniske betændelsesygdomme. Behandlingen udføres på hospitalet, men kan som oftest klares ambulant/uden indlæggelse.

Inden FMT skal du forbehandles med antibiotika. Antibiotikabehandlingen stoppes 2 dage før FMT-behandlingen. Dette aftaler du med lægen. Du må gerne spise og tage din vanlige medicin på dagen.

Indgift af donormaterialet sker via en sonde i endetarmen, mens du ligger på venstre side. Efter indgift af donormaterialet skal du ligge ned og observeres i 1 time. Herefter kan du tage hjem. Nogen gange kan det være nødvendigt med flere behandlinger.

Du aftaler det videre forløb med lægen i forhold til kontrol og anden opfølgning. Hvis du får feber eller almen sygdomsfølelse bør du kontakte mavetarmmedicinsk afdeling (tlf.nr. xx xx xx xx) eller vagtlæge (uden for normal arbejdstid).

Spørgsmål

Spørgsmål kan rettes til læge xxxx xxxxxxxx på tlf.nr. xx xx xx xx, mavetarm-medicinsk afdeling.

Center for fækal mikrobiota transplantation (CEFTA)

Region Midtjylland: Aarhus Universitetshospital, Lever-, Mave- og Tarmsygdomme

www.levermavetarm.auh.dk

Region Hovedstaden: Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling,

<https://www.hvidovrehospital.dk/afdelinger-og-klinikker/Infektionsmedicinsk-Afdeling/Sider/Infektionsmedicinsk-Afdeling.aspx>

Region Sjælland: Sjællands Universitetshospital, Medicinsk Afdeling,

<https://www.regionsjaelland.dk/sundhed/geo/koegesygehus/afdelinger/medicinsk-afdeling/Sider/default.aspx>

Region Syddanmark: Odense Universitetshospital, Gastroenterologisk Afdeling S,

<http://www.ouh.dk/wm390146>

Region Nordjylland: Aalborg Universitetshospital, Gastroenterologisk Afdeling,

<https://aalborguh.rn.dk/afsnit-og-ambulatorier/gastroenterologisk-afdeling>

Patientvejledning

Fæcestransplantation ved indtag af kapsler

Hvordan foregår fæcestransplantationen?

Behandlingen består af 15-30 kapsler med donorafføring. Donorafføringen er indkapslet i to forskellige kapsler af en særlig type, som først opløses i tyndtarmen. For at behandlingen kan gives som kapsler er det nødvendigt, at du vanligvis ikke kaster op og at du kan indtage kapsler. Er du i tvivl, kan du i klinikken få test-kapsler.

Hvad skal du gøre som patient?

Som regel skal du i 4-10 dage op til behandlingen have antibiotika.

Hvordan foregår behandlingen?

Ved selve transplantationen sidder du i en stol og er vågen. Der er ikke brug for at give særlig medicin. Kapslerne opbevares på frost ved minus 80 grader. De tøs op en time før behandlingen og vil have stuetemperatur eller lidt koldere, når de indtages. Overfladen er glat, sådan at kapslerne er lette at sluge. De er hvide og har ingen smag. Du kan indtage kapslerne over en halv time og må indtage vandige væsker til. Efter behandlingen skal du observeres i en halv time. Herefter må du tage hjem. Du må spise en time efter at du har indtaget den sidste kapsel.

Forberedelse til behandlingen

Du skal være fastende i 6 timer før din mødetid. Du må dog indtage tynde væsker, fx juice men ingen mælkeprodukter.

Efter fæcestransplantation

I de første dage efter fæcestransplantation kan du forbigående opleve kvalme, ubehag og rumlen i maven. Desuden kan der forekomme smerter i maven og ændring i afføringsmønsteret. Disse symptomer er som regel tegn på at fæcestransplantation har effekt. Får du feber eller almen sygdomsfølelse, bør du kontakte klinikken eller vagtlægen. Du skal ikke tage antibiotika efter transplantationen. Efter en uge og efter 8 uger skal du indsende afføringsprøve til dyrkning samt påvisning af Clostridie-bakterier. Du skal være opmærksom på at prøverne skal sendes med Quickpost og afleveres i en postbutik/på posthuset. Du bliver tilbudt en telefonkontakt eller samtale i ambulatoriet 2 og 9 uger efter transplantationen og derefter efter nærmere aftale.

Har du spørgsmål?

Spørgsmål kan rettes til den behandling, hvor du modtager behandling (hjemmeside, kontakt-email og telefonnummer)

Center for fækal mikrobiota transplantation (CEFTA)

Region Midtjylland: Aarhus Universitetshospital, Lever-, Mave- og Tarmsygdomme www.leverma-vetarm.auh.dk

Region Hovedstaden: Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling, <https://www.hvidovrehospital.dk/afdelinger-og-klinikker/Infektionsmedicinsk-Afdeling/Sider/Infektionsmedicinsk-Afdeling.aspx>

Region Sjælland: Sjællands Universitetshospital, Medicinsk Afdeling, <https://www.regionsjaeland.dk/sundhed/geo/koegesygehus/afdelinger/medicinsk-afdeling/Sider/default.aspx>

Region Syddanmark: Odense Universitetshospital, Gastroenterologisk Afdeling S, <http://www.ouh.dk/wm390146>

Region Nordjylland: Aalborg Universitetshospital, Gastroenterologisk Afdeling, <https://aalbor-guh.rn.dk/afsnit-og-ambulatorier/gastroenterologisk-afdeling>

Information ved fækal mikrobiota transplantation (FMT)

Center for fækal mikrobiota transplantation (CEFTA)



CEFTA

Samtykke til deltagelse i database-projekt

Du har aftalt med lægen at modtage behandling med fækal mikrobiota transplantation (FMT). Vi vil gerne sikre, at udredning og behandling af tarmsygdomme er af højeste kvalitet til gavn for nuværende og kommende patienter. For at kunne undersøge behandlingens kvalitet og virkninger behøver vi dit samtykke. Vi vil derfor spørge dig, om du med underskrift af dette dokument vil give dit samtykke til deltagelse i FMT-databasen.

Formål

Formålet med databasen er at opnå en bedre forståelse af, hvordan FMT virker, og at undersøge behandlingens langtidsvirkninger. Formålet opfyldes gennem kvalitetssikring og forskning, hvor CEFTA vil rette henvendelse til dig med henblik på din deltagelse, i det omfang det er relevant.

Sikker håndtering af dine sundhedsoplysninger

Udvalgte læger, sygeplejersker og sekretærer med tilknytning til din behandling vil efter dit samtykke sikre, at kun oplysninger om din tarmsygdom videregives. Det er alene forskerne med tilknytning til behandlingen, som har adgang til databasen. Opbevaring af data sker fortroligt og i overensstemmelse med gældende databeskyttelseslovgivning.

FMT-databasen er anmeldt til og godkendt af relevante og lovpligtige instanser. Alle forskningsprojekter godkendes af Videnskabsetisk Komité.

Om behandlingen

Du modtager særskilt skriftlig patientvejledning om behandlingen. Vejledningen indeholder information om, hvordan behandlingen foregår og forventet effekt og eventuelle bivirkninger. Vejledningen beskriver også, hvordan donorer til FMT udvælges og undersøges.

I op til et år efter din behandling er afsluttet vil vi gerne kunne slå op i din patientjournal for at undersøge eventuelle langtidsfølger af behandlingen. Hvis vi får kendskab til at behandlingen kan medføre risiko for dig, kontakter vi dig.

Ansvarlig for behandlingen

Din behandlende læge har ansvar for behandling og opfølgning.

Samtykke ved fækal mikrobiota transplantation (FMT)

Center for fækal mikrobiota transplantation (CEFTA)



Navn og cpr

"Jeg giver hermed skriftligt samtykke til videregivelse af mine tarmrelaterede sundhedsoplysninger til FMT-databasen under Center for fækal mikrobiota transplantation (CEFTA).

Jeg bekræfter, at jeg, efter at have modtaget omstående skriftlige information ved tilstrækkeligt om formål, fordele og ulemper til at give dette samtykke til at videregive mine tarmrelaterede sundhedsoplysninger til FMT-databasen.

Jeg ved, at det er frivilligt at deltage, og at jeg når som helst kan trække mit tilsagn om deltagelse tilbage, hvorefter mine data vil blive slettet, uden at det vil påvirke min nuværende eller fremtidige behandlingsmuligheder."

Du har ret til betænkningstid, før du underskriver samtykkeerklæringen.

Oplysninger om dine helbredsforhold er omfattet af tavshedspligt og vil kun være tilgængelige for læger og sygeplejersker, som er involveret i din behandling. Hvis data videregives, sker det altid i anonymiseret form.

Opbevaring af oplysninger om dine behandlingsrelaterede sundhedsoplysninger sker efter reglerne i databeskyttelseslovgivningen og sundhedslovgivningen.

Dato

Underskrift (patient)

Ansvarlig læges navn:

Navn (ansvarlig læge)

Dato

Underskrift (ansvarlig læge)