

Fekal mikrobiell transplantation

Ett nytt behandlingsalternativ för hundar och katter med akuta och kroniska mag-tarmstörningar

Fekal mikrobiell transplantation (FMT) innebär att transplantera mikrobiota från en frisk donator till en individ med gastrointestinala störningar. En metod som inom veterinärmedicinen tidigare har använts på kor, hästar och kaniner vid tillstånd så som indigestion, kolit och magatoni (5, 14, 17). Inom humanmedicinen används det framför allt som behandling vid infektioner orsakade av *Clostridium difficile* (1, 8, 10). Fekal mikrobiell transplantation som ett behandlingsalternativ för sällskapsdjur med gastrointestinala störningar har på senare tid väckt intresse hos veterinärmedicinska gastroenterologer (4, 6, 7, 15, 16).

Text: Josefin Hellgren, leg. veterinär

Linda Toresson, leg. veterinär, VMD, specialistkompetens i hundens och kattens sjukdomar, specialist i internmedicin steg 2

Grundtanken med FMT, är precis som vid behandling med pro- och prebiotika, att återställa mikrobiotan hos patienter med dysbios som uppkommit vid en infektion, antibiotikabehandling eller vid andra mag-tarmsjukdomar så som Inflammatory Bowel Disease (IBD) (6, 18). Detta då man i studier har visat att mikrobiotan skiljer sig mellan friska individer och individer med symptom på mag-tarmsjukdom (2, 12, 19). Mikrobiotan i tarmen har bland annat i uppgift att bryta ner aminosyror och gallsyror samt producera fettsyror (9, 18). Vid rubbning i mikrobiotans sammansättning har man sett att förmågan att utföra dessa uppgifter påverkas, vilket kan leda till ytterligare försämring i sjukdomen (9, 18). De flesta studier som utvärderar effekten av FMT är utförda på människor med *C. difficile*-infektion, då man har kunnat visa att det är en effektiv behandling hos patienter där konventionell behandling med antibiotika varit sviktande (1, 8, 10). För andra tillstånd är det inte lika beprövat, men man tror att det kan vara en potentiell behandling även för andra sjukdomar till exempel vid IBD (3).

Man har på senare tid börjat utvärdera om det även kan vara en alternativ behandling av gastrointestinala störningar hos våra sällskapsdjur, så som fall av IBD, kronisk diarré och akut infektiös diarré. Trots att endast ett fåtal studier har utförts tyder det på att samma goda effekt kan förväntas (4, 7, 15, 16). Då denna behandlingsmetod fortsatt är ny för sällskapsdjur finns i dagsläget inga standardiserade riktlinjer framtagna för hur en fekal transplantation bör utföras. Utifrån tillgänglig forskning i ämnet och baserat på information från Jennifer Chaitman (personligt meddelande 2018) har ett protokoll tagits fram av veterinär Linda Toresson på Evidensia Specialistdjursjukhuset Helsingborg (Figur 1). Utifrån detta protokoll, som beskrivs mer ingående nedan, har behandling påbörjats hos ett fåtal patienter (Figur 2).

EN LÄMPLIG MOTTAGARE För fekal transplantation är en individ med kronisk mag-tarmsjukdom som inte svarat tillfredsställande på medicinsk behandling eller en individ som drabbats av akut diarré (4, 6, 7, 15, 16). En

donator kan väljas ut utifrån en rad exklusionskriterier; en frisk individ utan symptom på mag-tarmstörning, som inte har behandlats med antibiotika de senaste tre månaderna, inte har utfodrats med färskfoder eller rått kött och som har testats negativ för parasitförekomst (4, 6). Donatorns fekala mikrobiota analyseras och graderas utifrån ett dysbiosindex. Detta index har kunnat tas fram genom en jämförelse mellan friska individer och individer med mag-tarmsjukdom (2). Dessutom har en koppling mellan nedsatt funktion i nedbrytningen av gallsyror och kronisk diarré kunnat påvisas (9). Studien visade att bakterien *Clostridium heranionis* är en viktig komponent i nedbrytningen av gallsyror och bör därför finnas i tillräcklig mängd hos en lämplig donator (9). Efter screening då en lämplig donator hittats samlas faeces in. Studier har visat att både färsk avföring och frusen avföring som tinas innan användning ger likvärdiga resultat (11). Fekal transplantation kan utföras på flertalet sätt, antingen endoskopiskt, oralt eller rektalt. På människor har man kunnat bevisa en

effekt av samtliga procedurer, men för få studier har hittills utförts för att man ska kunna uttala sig om vilket som är mest fördelaktigt (13). Det man vill uppnå är att mikrobiotan får kontakt med mukosan för att kunna kolonisera tarmen (6). Att placera det så nära som möjligt den plats där mikrobiotan ska verka, i grovtarmen, tror man där med kan vara fördelaktigt. Då når en större del av bakterierna slutmålet och riskerar inte att brytas ner eller försvinna på vägen (6). En dos beräknas utifrån mottagarens kroppsvikt, 5 g faeces/kg. Färsk eller tinad avföring mixas med sterilt koksalt och filtreras. Ungefär dubbla mängden avföring, i förhållande till den beräknade dosen, används då viss del fastnar i utrustningen. Mot-

tagaren kommer till kliniken fastande, väl rastad och på plats ges en låg dos acepromazin. Avföring ges rektalt via kateter och deponeras i höjd med kolon transversus. Mottagaren får sedan vila i minst 30 minuter för att mikrobiotan ska hinna få kontakt med mukosan i tarmen. Proceduren utförs tre gånger med två veckors mellanrum och kan upprepas vid behov.

FEKAL MIKROBIELL transplantation är en relativt enkel procedur med få risker. Den risk man framför allt vill undvika är att överföra patogena bakterier eller parasiter till mottagaren (13), där av vikten av noggrann screening av donatorn. I jämförelse med läkemedelsbehandling kan man även

undvika biverkningar som oftast kommer i samband med dessa. Detta inger förhoppningen om att kunna erbjuda ytterligare ett behandlingsalternativ till patienter med kroniska och akuta gastrointestinala störningar som inte svarar på konventionell behandling, samt utifrån humanmedicinska studier, har potential till att kunna ersätta behandling med antibiotika hos dessa patienter. •

För denna artikel med referenser, se en version på www.svenskveterinartidning.se

PROTOKOLL

Mottagare:

- Patient med akut infektiös diarré
- Patient med kronisk mag-tarmsjukdom som inte svarat tillfredsställande på medicinsk behandling

Donator:

- Screening av potentiell donator utifrån exklusionskriterier och analys av mikrobiota
- Faeces samlas in

Förberedelser:

- Beräkning av mängd faeces i dosen 5 g/kg kroppsvikt
- Färsk eller tinad faeces mixas med sterilt koksalt, filtreras och fylls i spruta
- Mottagaren ska vara fastande och rastad

Utförande:

- Mottagaren ges låg dos acepromazin
- Avföringen ges rektalt via kateter och deponeras i höjd med kolon transversus
- Mottagaren vilar efteråt i minst 30 minuter



Figur 1. Protokoll för utförande av fekal mikrobiell transplantation

Figur 2. Den första patienten som har behandlats med fekal mikrobiell transplantation på Evidensia Specialistdjursjukhuset Helsingborg. Ung pudel med kroniska diarréer till följd av erosiv inflammation i hela mag-tarmkanalen som har blivit markant bättre efter behandling.

- 1 Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *CID*, 2003, 36, 580-585.
- 2 AlSawaqfeh MK, Wajid B, Minamoto Y, Markel M, Lidbury JA, Steiner JM, Serpedin E, Suchodolski JS. A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. *FEMS Microbiol Ecol*, 2017, 93 (11).
- 3 Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: fecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36, 503-516.
- 4 Bottero E, Benvenuti E, Ruggiero P. Faecal microbiota transplantation in 16 dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Veterinaria*, 2017, 31 (1), 31-45
- 5 Brag S, Hansen HJ. Treatment of ruminal indigestion according to popular belief in Sweden. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 1994, 13 (2), 529-535.
- 6 Chaitman J, Jergens AE, Gaschen F, Garcia-Mazcorro JF, Marks SL, Marroquin-Cardona AG, Richter K, Rossi G, Suchodolski JS, Weese JS. Commentary on key aspects of fecal microbiota transplantation in small animal practice. *Vet Med*, 2016, 7, 71-74.
- 7 Furmanski S, Mor T. First case report of fecal microbiota transplantation in a cat in Israel. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 2017, 72 (3), 35-41.
- 8 Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *CID*, 2011, 53 (10), 994-1002.
- 9 Guard BC, Honneffer JB, Jergens AE, Jonika MM, Toresson L, Lawrence YA, Webb CB, Hill S, Lidbury JA, Steiner JM, Suchodolski JS. Longitudinal assessment of microbial dysbiosis, fecal unconjugated bile acid concentration, and disease activity in dogs with steroidresponsive chronic inflammatory enteropathy. *J Vet Intern Med*, 2019, 33, 1295-1305.
- 10 Guo B, Harstall C, Louie T, Veldhuyzen van Zanten S, Dieleman LA. Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *clostridium difficile*-associated disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 35, 865-875.
- 11 Hamilton MJ, Weingarden AR, Unno T, Khoruts A, Sadowsky MJ. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut Microbes*, 2013, 4 (2), 125-135.
- 12 Honneffer JB, Minamoto Y, Suchodolski JS. Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (44), 16489-16497.
- 13 Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, Moore T, Wu G. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook. *Gastroenterology*, 2015, 149 (1), 223-237.
- 14 Mullen KR, Yasuda K, Divers TJ, Weese JS. Equine fecal microbiota transplant: current knowledge, proposed guidelines and future directions. *Equine vet Educ*, 2018, 30 (3), 151-160.
- 15 Murphy T, Chaitman J. Use of fecal transplant in eight dogs with refractory *Clostridium perfringens* associated diarrhea. *J vet intern med*, 2014, 28, 976-1134.
- 16 . Pereira GQ, Gomes LA, Santos LS, Alfieri AF, Weese JS, Costa MC. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *J Vet Intern Med*, 2018, 32, 707-711.
- 17 Richardson VCG, The digestive system, I: Rabbits: health, husbandry and diseases, Oxford, Blackwell science ltd, 2000, 81-107.
- 18 Schmitz S, Suchodolski J. Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre- and synbiotics – what is the evidence?, *Vet Med Sci*, 2016, 2 (2), 71-94.
- 19 Suchodolski JS, Markel ME, Garcia-Mazcorro JF, Unterer S, Heilmann RM, Dowd SE, Kachroo P, Ivanov I, Minamoto Y, Dillman EM, Steiner JM, Cook AK, Toresson L. The fecal microbiome in dogs with acute diarrhea and idiopathic inflammatory bowel disease. *PLoS ONE*, 2012, 7(12), e51907.