

The human intestine harbors an enormously complex, diverse, and vast microbial community, referred to as gut microflora or microbiota . The human gut microbiota is estimated to consist of at least **10<sup>14</sup>** bacteria and archaea, composed of approximately **1,100 prevalent** species, with **approximately 160 such species per individual**. In its entirety, the microflora is estimated to contain **150-fold more genes than our own host genomes** . Apart from contributing substantial beneficial functions to the host (e.g., **digestion of otherwise indigestible plant polysaccharides**), this separate ecosystem has enormous potential for physiological and pathological interactions with the host; for example, **we have already learned that the microbiota drives the development of the mucosal and systemic immune system and controls the regeneration of the intestinal epithelium** .

# Hægðaígræðsla hjá börnum

Úlfur Agnarssomn

# Fekal microbiota

- Tengsl CNS og þarmaflóru - ADHD ?
- Ónæmiskerfis ?
- Offitu / metabólískra sjkd ?
- Fleira og fleira ?

# Skýrgreining

- FT : Flutningur hægða og flóru þeirra úr heilbrigðum gjafa í sjúkan þega
- Hægðir fluttar með innhellingu, ristilspeglun, efri meltingar speglun, um N/D sondu eða með capsulu ( þurrt frosið, lyophilized)

# Heiti aðgerðar á ensku :

- Fecal transplant
- Intestinal microbiome transplantation
- Intestinal microbiome therapy
- Fecal microbiome/microbiota transplantation
- Fecal bacteriotherapy
  
- Fecal microbiota transplantation ( FMT)

# Ábending fyrir hægðaígræðslu

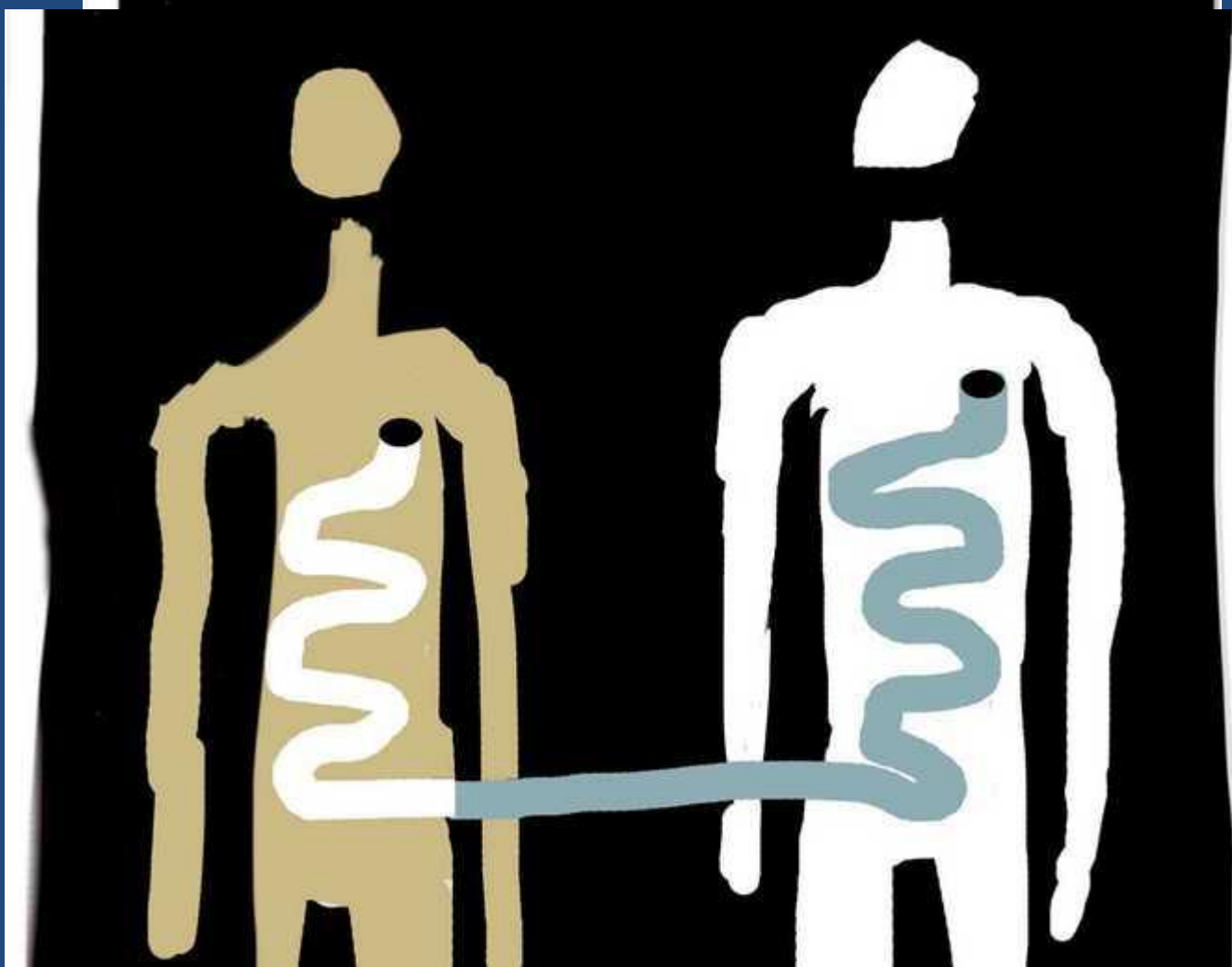
- Þrálát (refractory) Clostridium difficile sýking

endurtekin einkenni og jákvæð próf eftir x 2  
14 daga sýklalyfjakúra

a.m.k. einn oral Vancomycin kúr 125 mg x4  
innan 2ja mánaða frá síðasta sýklalyfjakúr

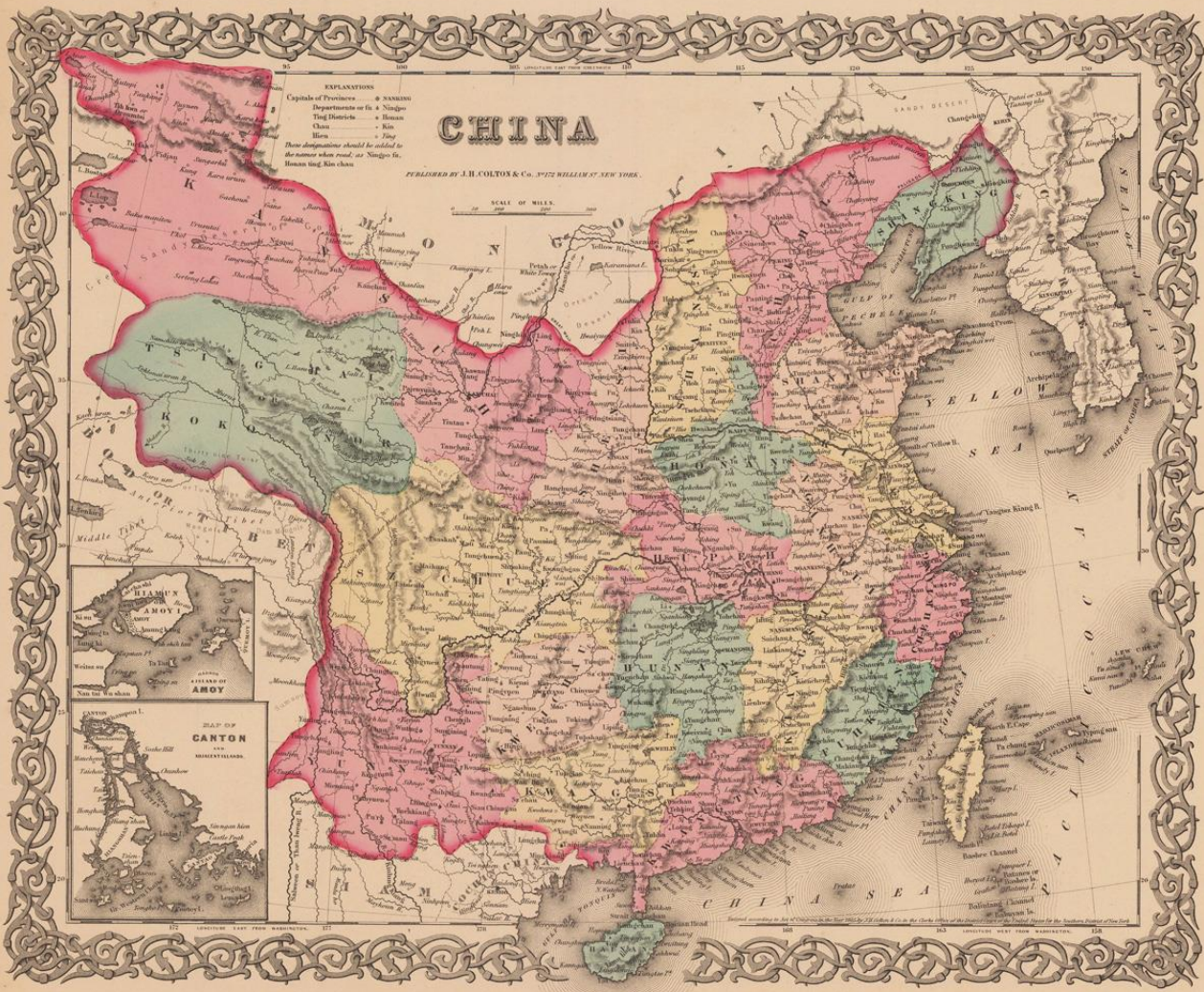
- IBD ??
- Aðrir sjúkdómar ?

cl. diff



- Fecal microbiota transplantation er álitin „rannsóknar“ meðferð í USA
- Notkun þess í klínískum eða rannsóknar tilgangi hjá öðrum en cl. diff. sjúklingum þarfnast góðkenningar frá FDA og umsókn hjá Investigation New Drug ( IND) stofnun





- Gul súpa – hægðasúpa í Kína á 4. öld – kínverskar lækna bækur greina frá – tekið inn oralt

- Fílaungar, pöndur, flóðhesta ungar, koala birnir fæðast með steríla þarma og borða feces mæðra sinna til að geta nærst á grænmeti
- Górállur og apar borða faeces
- Kattar tegundir éta feces kettlinga / unga sinna fyrst e. fæðingu - ? til að halda greninu hreinu og/eða forðast að lyktin leiði óvini á sporið

- „consumption of fresh, warm kamel faeces has been recommended by Beduins as a remedy for bacterial dysentery “ - áhrif þess er sennilega tilkomið vegna tilvistar subtilisin (proteasi) úr *Bacillus Subtilis* staðfest af þýskum hermönnum í Afríku í seinni heimstyrjöld

- fekal transplant 1958 í 4 sjúkl.
  - pseudomembraneus colitis
- 
- fekal enema
  - læknuðust

- Centre for digestive diseases      Sydney
- fekal transplant á dagskrá s.l. 20 ár
- 1988 læknaði CDD fyrsta sjúkl. með idiopatískan colitis
- klínísk og histologísk svörun

- Hægða ígræðsla byggir „bacterial interference,” þ.e. nota saklausar bakteríur til að ýta úr vegi pathogen bakteríum t.d.

*C.difficile*

# verkun

- Nýjar bakteríur ná festu í ristli eftir að þeim hefur verið komið fyrir
- þær framleiða bacteriocins (protein toxín) sem hindra vöxt annarra baktería
- svipuð áhrif og Vancomycin hefur
- *Bacillus thuringiensis* býr til bacteriocin specifískt f. cl. diff.

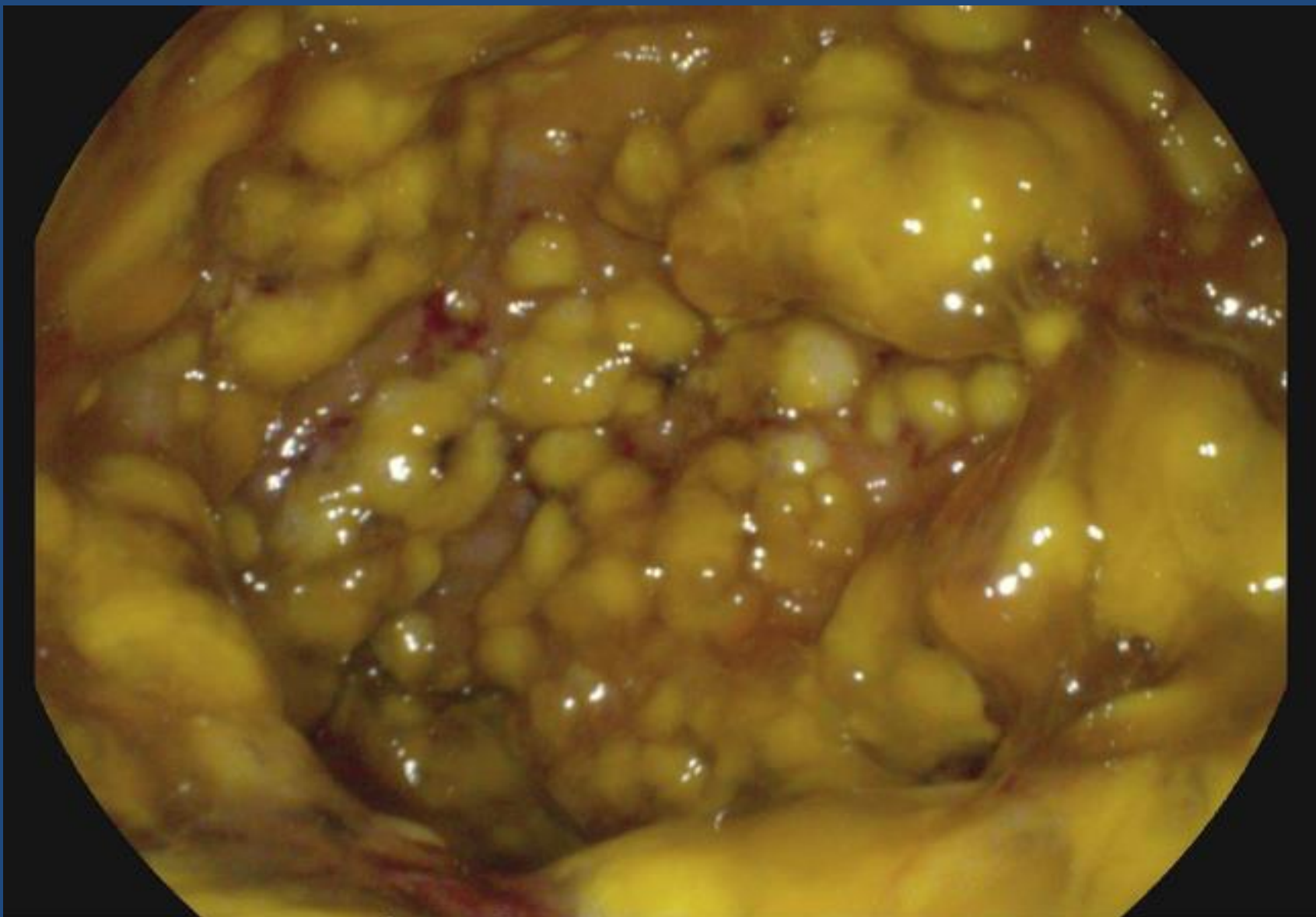


# Undirbúningur hægða fyrir ígræðslu

- 30-50 g. hægðir – homogenisera ( blender, stomacher) með 0.9% saltvatni eða mjólk
- Filter (~0.5 grysjur, kaffi filter, sigti, stomacher bag)
- Ferskar hægðir( 2-5 klst. gamlar) eða frysta í 10% glyceróli
- Magn lausnar 90-500 ml



- Sæll gaman að hafa söguna með.
- 
- Sjúkl var búin að vera 3 mán í einangrun. Með mikinn niðurgang. Endurteknir Flagyl kúrar og Vancocyn. Borðaði næstum ekkert og leið mjög illa. Lést um 10 kg. Var í raun deyjandi.
- CTsýndi miklar bólgur í kolon.
- Sigmó staðfesti miklar bólgur og týpiskar pseudomembranous colitis breytingar. Ekki séð svona slæmar bólgur áður.
- 
- Fékk hægðir frá maka 2 dögum eftir speglun. Þegar ég var að ræða þessi veikindi við hann og fór varfærnislega að segja frá hvernig hægt væri að leiðrétta þarmaflóruna með hægðum frá honum, þá kom stutt þögn í símann og næst spurði hann hvað viltu mikið. Nóg með 30-50 grömm. Blanda út í 150-200 ml þe 3-4 50 ml sprautur og sett í sondu langt niður í pars horistontalis duodeni. Tekur 5 mín og sjúklingur fær ekki óbragð/refluks. Fær Dormicum til að sofna. Sumir tala um að lágt pH gildi maga geti dregið út bakteriu fjölda og því betra að setja niður í duodenum. Þessi kona hér útskrifaðist daginn eftir aðgerð og sigmó 2 vikum síðar sýndi eðl slímhúð og ég þekkti ekki konuna aftur á göngudeildinni.
- 
- Kv
- SV



DATE:20/Mar/2013 11:03:47  
ID:100698428  
COMMENT:Gastro\_A7

Age:AGE Sex:S

WILLIS EA

SUN  
AL


ANN  
-AHUS







ITALI



05/04/2013

10:40:35

D,F:1

Gr:N

In:A3

# Árangur í RCDI

- 87% læknast samtals í 536 sjúklingum
- 81% læknast -gefið í maga
- 86% læknast –gefið í duodenum / jejunum
- 93% læknast – gefið í coecum / ascending colon
- 84% læknast – gefið í distal colon



# Hvaða hægðir - árangur

- Ferskar hægðir frá einstökum gjöfum  
7/10 – 70% svöruðu ígræðslu og urðu góðir
- Staðlaðar hægðir  
ferskar 11/12– 92% svöruðu ígræðslu  
frystar 19/21– 90% “ ”
- Staðlaðar frystar hægðir notaðar í RCDI

- A randomised study published in the New England Medical Journal in January 2013 reported a 94% cure rate of pseudomembranous colitis caused by *Clostridium difficile*, by administering fecal microbiota transplant compared to just 31% with Vancomycin. The study was stopped prematurely as it was considered unethical not to offer the FMT to all participants of the study due to the outstanding results. [\[8\]\[48\]](#)

FU 17 mán. post FT (lágmark > 3 mán.)

Cl. Diff. - 77 sjúklingar

97% sögðust vilja endurtaka

2 betri af allergic sinusitis og arthritis e.  
transplant

4 fengu Sjögrens, RA, ITP og periferar neuropatíu  
eftir transplant ?

# Umhugsunarefni hjá börnum

- Undirliggjandi krónískur sjúkdómur á bak við RCDI ?
- Hvenær er RCDI sjúkleg í börnum ? – aldur
- Há tíðni Cl. diff bera í ungum börnum
- Líklegt að þeir er svara vel sýklalyfjum svari líka vel HÍ

# Árangur í RCDI í börnum

- Ristilspeglun (1) : læknaður  
(2012 Kahn et. al. Am.J Gastro)
- Ristilspeglun (8), NG (2) : 90%  
(Russel GH et.al. JPGN 2014,May;58(5):588-92)
- NG-sonda (10) :90%  
(Kroman MP, et.al.JPGN epub.

# Hvernig fer ígræðsla fram ? - börn

- Magaspeglun : 30-90 ml ?
- NG- sonda (eftir antacida forgjöf) : 30-90 ml
- Ristilspeglun eða innhelling :  
160-250 ml eða 60-250 ml (má gefa 500 ml í fullorðnum)
- Halda inni eins lengi og hægt er ; lágmark 30 mín. ( Imodium)

# Orsaka valdur – sýklalyf – börn - rannsóknir

- Amoxicillín x 1
- Azithromycin x 1
- Cefdimir x 1
- Amoxicillin – klavulinate og ciprofloxacin x 1
- ekki upgefið x 6
  
- Fjöldi endurtekinna cl. diff. sýkinga fyrir  
transplant x4-> x10

# Spurningar hjá börnum

- Hefur FT áhrif á microbiome barna á annan hátt en hjá fullorðnum ? Ef svo – hvernig ?
- Á að fylgja börnum eftir öðru vísi þar eð þeirra microbiome þróast eða breytist e.t.v. með aldri ?
- Hver eru lang tíma áhrif FT ?
- Á að nota FT hjá ungbörnum ?
- Á að minnka notkun PPI lyfja v. hættu á C.diff ?



2014

SHORT COMMUNICATION

child-  
83-6.  
isease  
Am J  
onset  
con-  
lated  
base.  
ease  
:97:  
of dis-  
: of  
is:  
ice  
in  
at  
o-  
al  
-d  
e  
:

## Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in 2 Children With Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Its Impact on Their Growth and Gut Microbiome

\*Ritu Walia, †Shashank Garg, ‡Yang Song, †Mohit Girotra, §Carmen Cuffari, ‡Wolfgang Florian Fricke, and ||Sudhir K. Dutta

### ABSTRACT

Fecal microbiota transplantation (FMT) is recognized as an alternative therapeutic modality for recurrent *Clostridium difficile* infection (RCDI); however, data on its efficacy in children are lacking, including its effect on their growth and fecal microbiota. We report on 2 young children (<3 years old) who failed available therapeutics for RCDI, but responded remarkably well to FMT. Besides resolution of clinical features of *C difficile* infection (CDI), FMT administration led to marked improvement in their growth, along with increased microbiota diversity, especially proportion of *Bacteroides*. Our 2 cases illustrate the efficacy of FMT in children with RCDI and its positive effect on their growth and gut microbiota.

**Key Words:** *Clostridium difficile* infection, fecal microbiota transplantation, growth, recurrent

(JPGN 2014;59: 565–570)

**T**he rate of *Clostridium difficile* infection (CDI)-related pediatric hospitalizations in the United States has increased from 7.24/10,000 in 1997 to 12.8/10,000 in 2006 (1). Despite treatment with first-line antibiotics, namely metronidazole and vancomycin, up to 19.6% of children have a recurrence within 8 weeks (2). Recent American Academy of Pediatrics guidelines suggest that recurrent CDI (RCDI) can be treated with an additional course of metronidazole, oral vancomycin, or pulsed and/or tapered

vancomycin regimen (3); however, some children may not respond adequately to these antibiotics and experience antibiotic refractory RCDI. Alternative therapies, for example, rifaximin, nitazoxanide, intravenous immunoglobulins, and probiotics, have not been studied carefully in children and hence are not recommended by the American Academy of Pediatrics (3).

To date, there are only 3 available reports of pediatric RCDI treated successfully with fecal microbiota transplantation (FMT) (4–6); however, these reports lacked any long-term follow-up or evaluation of the effect of FMT on growth and analysis of changes in microbiota in disease state and after FMT (Table 1). In our report, we describe 2 pediatric patients (<3 years of age) with RCDI treated successfully with FMT, with long-term follow-up and examination of changes in bacterial microbiota. Sinai Hospital's institutional review board (IRB) was consulted, and the board indicated that because it is not a study and FMT is being performed for individual cases of RCDI, IRB approval was not required; however, an informed consent was obtained from the legal guardian of each patient, in accordance with IRB suggestion.

### PATIENT 1

A 20-month-old boy was referred from Johns Hopkins Hospital for consideration of FMT for antibiotic refractory RCDI of 8 months' duration. The patient's medical history was significant for premature birth at 27 weeks of gestation, retinopathy of prematurity, and congenital gastroesophageal reflux disease complicated by chronic lung disease presumably from silent aspirations. A Nissen fundoplication with gastrostomy tube (G-tube) placement was performed to prevent further aspiration, and the patient received tube feeds because of poor oral intake and failure to thrive. The patient received cefdinir antibiotic at 10 months of age for an ear infection, after which the patient developed bloody diarrhea and his feces tested positive for *C difficile* toxin by enzyme immunoassay. The patient received a 10-day course of metronidazole, but diarrhea returned after its discontinuation, necessitating a second course of metronidazole and then a 2-week oral vancomycin course. Diarrhea, however, persisted, along with poor appetite and positive fecal *C difficile* toxin. Additional diagnostic tests, including serologies for celiac and thyroid diseases, plasma immunoglobulin levels for immunodeficiency and food allergy, fecal culture, ova and parasites, and esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy for inflammatory bowel disease, to exclude alternative causes of diarrhea were unrewarding. Alternative RCDI treatments including intravenous immunoglobulin and probiotics (*Saccharomyces boulardii*) were also administered without any improvement. Physical examination before FMT revealed a toddler with weight less than the fifth percentile and length less than the third percentile for age (Fig. 1), which was markedly less compared with

Received May 1, 2014; accepted July 7, 2014.

From the \*Division of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, West Virginia University, Charleston, the †Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Sinai Hospital Program in Internal Medicine, the ‡Institute for Genome Sciences, University of Maryland School of Medicine, the §Division of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, Johns Hopkins University, and the ||Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Sinai Hospital, Baltimore, Maryland.

Address correspondence and reprint requests to Sudhir K. Dutta, MD, MACG, Division Director of Gastroenterology, Sinai Hospital, 2411 W Belvedere Ave, Suite 305, Baltimore, MD 21215 (e-mail: sdutta@lifebridgehealth.org, sudhirdutta@hotmail.com).

Dr Walia and Garg contributed equally to the article.

The study received funding from Gastroenterology Research Fund, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Sinai Hospital, Baltimore, MD (contributors: Weinberg Foundation, Eric Cowan Fund, Friedman & Friedman Law Firm Fund); and Institute for Genome Sciences (IGS), University of Maryland, Baltimore.

The authors report no conflicts of interest.

Copyright © 2014 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

DOI: 10.1097/MPG.0000000000000495

## 2 ung börn með cl. diff. - tilfelli 1

- 20 mán dr. - fæddur 27/40, retinopahty, kr. lungnasjd. tengt microaspirasjónum ?; GE reflux, Nissen fundoplikasjón; Gastrostmíu hnappur; líka nærður með sondu; tók illa við fæðu, vanþrif; cefdinir gefið 10 mánaða við eyrnabólgu – fékk blóðugan niðurgang og pós. cl. diff. toxín greint með enzyme immunassay; fékk 10 d.Flagyl kúr – góður en aftur bl. niðurgangur- endurtekið auk 2ja vikna oral Vancomycin kúr – fékk aftur einkenni; rannsakaður ítarlega – m.a speglaður, gefið saccromyces boulardi; iv immunoglobulin-  
= enginn bati

# Tilfelli 1

- Þyngd < 5%; lengd < 3%
- Þyngd hafði verið á 25% og lengd 10-25% f. cl. diff. sýkingu
- fékk 200 ml af filtrati af feces frá móður; gefið í coecum með speglun – varð strax góður; toxín í hægðum hvarf
- 3 mán. síðar – þyngd við 50% og lengd > 3%

## Tilfelli 2

- 30 mánaða gamall dr., 26/40 ; PDA lagað með aðgerð 3ja vikna gamall; gerð Nissen og sett gastrostomíu hnappur vegna GE reflux; vanþrif við 3ja mánaða aldur; svaraði illa næringarmeðferð; nærður með TPN;
- Fékk efri loftv. sýkingu 23ja mánaða; gefið Amox. – klavulin sýru og ciprofloxacine; fékk cl. diff. pós. niðurgang

- fékk 10 daga metronidasole; síðan 3 oral Vancomycin kúra ;
- Síðan 5 mánaða pulse tapered Vancomycin með *saccromyces boulardi* – varð góður á meðan meðferð gefin – síðan aftur jafn slæmur
- fékk 200 ml feces frá ömmu sinni í hæ. Colon
- strax góður klínískt !
- þyngd 50% og lengd < 3% f. transplant, eftir transplant þyngd við 84% en lengd áfram < 3%

# Skimun gjafa

- Heilsufars saga
- Blóð rannsóknir HIV, hepatitis, HTLV I/II; sýfilis próf; +/- Lifrar próf
- Hægðaræktanir, ova, parasítar, giardia, crypto, c. Diff.; H.pylori (?);

# til athugunar í hvert sinn

- Hver er besti gjafinn ?
- Eru óskyldir ígræðslu gjafar ásættanlegir ?
- Hversu mikið magn hægða úr gjafa á að blanda í blönduna ?
- Hve mikið magn af hægðum er nóg eða ásættanlegt fyrir börn ? - á að gefa per kg ?
- Á að rannsaka börn með RCDI með undirliggjandi IBD í huga ?

# Nokkur atriði

- hægðabanki ?
- super gjafi – er grænmetisæta
- eftir 1 ár 70% halda sömu flóru og þeim var gefin
- microbiome endurspeglar landfræðilegt umhverfi ekki síður en mataræði og fjölskyldu
- í RCDI sýkingu er best að gefa Vancomycin og Flagyl nokkrum dögum f. ígræðslu
- FDA flokkar FT sem biológíska lyfja meðferð



# IBD ?

- Í U.C. er ekki ljóst hvaða bakteríur valda vandræðum en lækning felst hugsanlega í því að endurheimta bakteríur sem eru horfnar úr flórunni t.d. *Bacteroidetes* og *Firmicutes*

- er baktería að verkum í U.C. sem ennþá hefur ekki verið borin kennsla á ?
- pseudomembraneus colitis 1958 – c. diff. var þá óþekkt

# Hægða ígræðsla í IBD

- Nýlegar rannsóknir :
- 18 rannsóknir
- 122 sjúklingar ( 79 UC, 39 CD)
- Mismunandi: gjafa leiðir, uppvinnsla gjafa, fjöldi fecal transplanta í senn, eftirfylgni
- ? Klínískt sjúkdómshlé : UC 22% CD 60.5%

# FT er ekki allra

- 2012: 4 sjúkl. með refractory CD fengu nasojejunal FT –  $\frac{3}{4}$  hiti og kviðeymsli – ekki klínísk eða vefræn svörun á 8 vikum
- 2012: 1 sjúkl. Með þögulan UC í 20 ár – fékk RCDI og fékk FT með ristilspeglun og UC relapseraði
- 2013: 5 sjúkl. með meðal svæsin UC fengu FT með NJ sondu og innhellingu; 5/5 hiti, hátt crp; 1/5 svaraði en fór ekki í remission; 2/5 verri við 4 vikur

# Fekal transplant í IBD

- áhættu gen í Crohns sjd. í Evrópu þ.e. Nod 2 og ATGL13 eru tengd sérstöku fekal microbiome
- þessi áhættu gen sjást ekki í asískum IBD sjúkl.
- N - og C- í mataræði er tengt ómeltanlegum prebiotika sem er góð f. microbiome flóru
- engar rannsóknir til um gjöf prebiotika í post transplant IBD

# IBD, FT og ungur aldur

- microbiome breytist með aldri
- er betra að gefa ungum ? – skiptir ungt microbiome máli ?
- önnur microbiome í terminal ileum en í colon
- eru IBD sjúkd. í distal colon heppilegastir ? -  
best tilfallnir ?
- eða er FT ekki indicerað í IBD ?

# UC í börnum og FT ( 2013)

- 10 sjúklingar, 7-10 ára, miðaldur 15 ár;
- veik í ½ -8 ár, mildur eða meðal svæsinn sjd.
- 6 pancolitis, 2 proctitis, x1 extensive, x1 vi.megin, enginn á biolog. lyfjum,
- gjafar : fullorðnir – 1. gráðu ættingjar
- gefið með rektal innhellingu, enginn undirbúningur

- gefið 60 ml skammti á 15 mín. = 240 ml; endurtekið daglega x5; sjúklingum snúið á hæ. og vi. hlið
- engar alvarl. aukaverkanir
- einn sjúkl. fékk skjálfta og hita 3 klst. eftir FT
- sjúklingum gefið difenhydramine og hitalækkandi í síðustu 3 dagana



# UC í börnum og FT

- 9 sjúkl. af 10 sýndu væga klíníska svörun á 1 viku
- 6 héldu sömu vægu svörun 4 vikum síðar
- PUCAI skorun var marktækt minni ( $p=0.03$ ) eftir FT
- ekki lækning né remission

# Aðrir sjúkdómar

- athuganir með Multiple sclerosis, autoimmun sjúkd., Parkinsonism, metabolískir sjd. og Diabetes
- 
- þarmaflóra breytist í obesitas sjúklingum
- Sumir obesitas sjúklingar fá líka NAFLD en aðrir ekki – hvers vegna - ?

# Hlutverk þarmaflóru í offitu og NAFLD

- Differences in microbiota composition can determine response to a High Fat Diet in germ free mice. These results further demonstrate that the gut microbiota contributes to the development of NAFLD independently of obesity.

# Öryggi FT

- Þolist almennt vel – við Cl. Diff.
- Hiti, vindgangur, niðurgangur, kviðverkir
- Hægðatregða
- Transient bakteremía
- ? Í IBD einkennum – hættuleg ?
- 1 mortalitet tengt ígræðslu
- Langtíma öryggi og komplikasjónir

# FT er ný meðferð

- vantar rannsóknir og ....
- “ staðlaða protokolla og skammta
- “ leiðbeiningar um Cl. diff. hjá börnum
- “ leiðbeiningar um notkun í  
barnasjúkdómum
- “ skráningu langtíma áhrifa og  
aukaverkana

# Fekal transplantation og fekal flóra

- Hvoru tveggja flókið
- Skilningur okkar takmarkaður

- Takk fyrir