

# Afføring på kapsler redder liv

Simon Mark Dahl Baunwall. Ph.d. Cup 2024.

”Går det her skidt nogensinde væk igen?”

Else kigger på mig med udmattelse. Hun er gråbleg, synligt drænet for kræfter. Hendes spørgsmål rummer en desperat humor, som tydeligt fortæller mig, at hun er bange. Hendes løsthængende tøj vidner om et langt sygdomsforløb: Først kræft, så lungebetændelse, og nu for anden gang ustyrlig diarré. Jeg tøver et øjeblik, før jeg svarer. Som læge er jeg trænet i aldrig at give garantier, især ikke, når prognosen er dystert. Men der er håb.

Else fortsætter med at beskrive en dagligdag, der har udviklet sig til et mareridt. Hun har været på toilettet 20 gange det sidste døgn med vandtynde afføringer. Hendes krop er udtrættet og hun kæmper med mavekramper. At hun overhovedet har formået at komme ind til mig på sygehuset, er en bedrift. Else kæmper med en mikroskopisk fjende i sine tarme – bakterien *Clostridioides difficile*. Nu for anden gang.

Else er en af de 4000 danskere, som hvert år rammes af *Clostridioides difficile*-infektion (red. Clostridier). Infektionen ses typisk hos ældre patienter, som allerede er svækkede af anden sygdom, efter de har fået behandling med antibiotika. Antibiotika, der har kureret deres lungebetændelse eller urinvejsinfektion, men som skaber et miljø i tarmene hvor Clostridierne, som en ukrudtsbakterie, kan gro frem og forårsage livstruende diarré.

Men der er et problem. Vores standardbehandling til Clostridierne, som primært er antibiotika målrettet mod bakterien, er oftest ikke god nok. Nogle patienter bliver aldrig helt raske, og hos mange vender infektionen og diarréen tilbage kort tid efter behandlingen er stoppet. For ældre, svækkede patienter kan det være livstruende.

Den gode nyhed for Else er, at vi har en ny og effektiv behandling. Den er måske bare ikke helt som hun selv havde tænkt.

I min Ph.d. har jeg forsket i, hvordan man kan kurere patienter, som Else, for deres Clostridier, ved at behandle dem med en fæcestransplantation – altså ved at overføre afføring, der rummer sunde tarmmikrober, fra raske donorer til patienternes tarme. Undervejs har vi udviklet en ny måde at koncentrere mikroberne til en hård pasta, som vi kan komme i kapsler og give til patienterne. Det kan lyde temmelig klamt, men det er en effektiv medicinsk behandling, der kan kurere op til 90 % af patienterne.

## Urskoven i vores tarme

Vores tarme er hjem for en livlig mikrobiel verden bestående af millioner bakterier, virus, svampe og andre mikrober, der samlet kaldes tarmmikrobiomet. Dit tarmmikrobiom er unikt og spiller en afgørende rolle i dit helbred. Det hjælper med at regulere dit immunsystem, optage vigtige næringsstoffer og beskytter dig mod infektioner, nærmest som et usynligt organ. Det er dog også et sårbart system. Hvis tarmmikrobiomet bliver forstyrret, eksempelvis af antibiotika, kan det føre til opvækst af skadelige bakterier som Clostridier.

Clostridier har udviklet en særlig evne til at modstå antibiotika og overleve i barske miljøer. Når levebetingelserne bliver for hårde, kan bakterien gå i dvale ved at danne sporer – en proces, hvor den indkapsler sig selv i en hård skal, der kan modstå selv høj varme og kradsbørstige kemikalier. I sin sporeform kan den overleve i månedsvis, klar til at vokse op igen, hvis forholdene forbedres. Denne egenskab gør den særligt genstridig og utrolig svær at behandle. Clostridier skal udkonkurreres af andre bakterier for effektivt at blive bekæmpet, og her kan et sundt tarmmikrobiom være nøglen.

### **Fæcestransplantation: et gennembrud med forbehold**

Siden fæcestransplantation første gang i 2013 blev vist som en potentiel effektiv behandling til Clostridier i et klinisk lodtrækningforsøg, har læger alligevel været forsigtige med at anvende den. Man har været bekymret for sikkerheden og tvivlet på, om der nu var tilstrækkelig evidens til at retfærdiggøre dens brug. For hvad nu hvis man i stedet blot gjorde de syge og skrøbelige patienter endnu mere syge ved at give dem et tarmmikrobiom oprenset fra andres afføring? Omvendt har det store dilemma været, at patienterne risikerede at dø, hvis man var for forsigtig.

Behandling med fæcestransplantation har derfor været forbeholdt de patienter med de værste Clostridieinfektioner, hvor det var den sidste udvej og infektionen var livstruende. De fleste patienter har derfor ikke kun haft én, heller ikke to, men tre Clostridieinfektioner eller flere, før de har fået behandlingen, som kurerede de fleste.

Som det første i min forskning granskede vi systematisk alle studier, der havde anvendt fæcestransplantation, for at vurdere det videnskabelige grundlag for behandlingen. Vi fandt mange gode studier, som entydigt viste, at fæcestransplantation var den mest effektive behandling til de patienter med Clostridier, hvor antibiotika havde svigtet gentagende gange. Behandlingen kunne kurere op mod 90%, så det var altså en rigtig god idé at give behandlingen. Resultatet var det første skridt mod at ændre opfattelsen af behandlingen fra eksperimentel til rutine, hvilket er nødvendigt, før den kan indføres og udbydes bredt i sundhedsvæsenet.

### **Tarmmikrobiom på kapsel**

En stor udfordring med fæcestransplantation er, at kun få patienter får den. I en undersøgelse blandt de førende behandlingscentre i Europa fandt vi overraskende, at kun 10 % af de patienter, som burde få en fæcestransplantation, faktisk fik den. Behandlingen, som kunne kurere ni ud af ti, var der altså kun én ud af ti der fik. For at finde årsagen, analyserede vi resultaterne nøje. Her indså vi, at en simpel årsag, som måden vi gav behandlingen på, væsentligt begrænsede os. De fleste, inklusiv os selv, anvendte hovedsageligt en metode, hvor saltvandsopløst tarmmikrobiom blev sprøjtet ind i patientens tyktarm ved en kikkertundersøgelse. At udføre en kikkertundersøgelse for at give behandlingen, var simpelthen for omstændigt og tidskrævende til, at vi realistisk set ville kunne den give den i det omfang, der var nødvendigt, for at alle patienterne kunne få behandlingen.

Behandlingsmetoden måtte altså nytænkes, hvilket krævede omfattende udvikling. Efter mange forsøg lykkedes det os at udvikle en kapselbaseret behandlingsform. Vi havde fundet en metode til at koncentrere et hårdt sammenpresset tarmmikrobiom til en stabil mikrobiompasta, som kunne indkapsles. Kapslerne kunne indtages med æblejuice eller cola,

og modsat kikkertundersøgelse, var de meget mere skånsomme. Kapslerne ændrede markant på vores behandlingsmuligheder eftersom vi nu kunne behandle flere på én gang og vi kunne levere dem ud til behandling i hele landet, og endda i de ældre patienters eget hjem.

### **Studie måtte afbrydes før tid**

Den røde tråd i min forskning blev hurtigt at udfordre den forsigtige anvendelse af fæcestransplantation – for hvorfor risikere patienterne ve og vel ved at vente med den tilsyneladende mest effektive behandling, når standardbehandlingen med antibiotika virkede så dårligt? For at svare på spørgsmålet opsatte vi et forsøg for at se, om vi kunne kurere flere patienter med Clostridier ved at give fæcestransplantation med det samme til alle patienterne tidligt i infektionsforløbet og ikke kun dem, hvor antibiotika allerede havde svigtet en eller flere gange.

I forsøget trak vi tilfældigt lod imellem to grupper. En gruppe fik standardbehandlingen med antibiotika og placebokapsler, snydekapsler fyldt med saltvand farvet brunt med madkulør, mens en anden gruppe fik antibiotika plus fæcestransplantation med kapsler. Vores plan var, at 84 patienter skulle deltage, men allerede halvvejs, efter 42 patienter, måtte vi afbryde forsøget. Behandlingen med fæcestransplantation kurerede 90 % og var med al tydelighed meget bedre end standardbehandlingen, der kun kurerede 33 % af patienterne. Det ville altså være uetisk at fortsætte studiet og risikere, at nogle patienter ikke fik fæcestransplantation. Det var første gang, det blev vist, at forskellen var så stor mellem behandlingerne, og resultatet var overraskende, selv for os. Det blev et vendepunkt i min forskning og for behandlingen med fæcestransplantation. For selvom studiet havde relativt få patienter, var resultatet klart: Alle patienter med Clostridier bør tilbydes fæcestransplantation.

### **Det store mysterium: Hvordan virker fæcestransplantationer?**

Selvom fæcestransplantation er et gennembrud i behandlingen af Clostridier, er der stadig et stort hul i vores viden. Vi ved ikke hvordan det virker. Undervejs i forskningen forsøgte vi ihærdigt at optimere kapselbehandlingen, for at gøre behandlingen endnu bedre. Det ledte os til en række uventede, men vigtige opdagelser om effekten. I starten var vi overbeviste om, at vi kunne optimere effekten af fæcestransplantation, ved at forbedre måden, vi fremstillede kapslerne i laboratoriet på. Men uagtet store anstrengelser og mange timer i laboratoriet, ændrede det intet ved effekten. Vi skulle lede efter svar andre steder.

Et af vores mest opsigtsvækkende fund var betydningen af, hvilke donorer, der blev anvendt til behandlingen. Vi opdagede, at effekten af behandlingen varierede mellem donorer, samt at nogle donorer var forbundet med en markant højere succesrate end andre. Det var ny viden, da vi hidtil har antaget, at alle donorer var lige gode, så længe de bare var raske. Opdagelsen fortalte os, at donorens mikrobielle sammensætning formentlig har betydning for effekten – og vi bør undersøge donorerne enkeltvis, hvis vi skal forstå effekten. Yderligere fandt vi, at patientfaktorer som høj alder og behandling med ny antibiotika, efter vi havde givet fæcestransplantation, formindskede effekten. Det kunne tyde på, at det ikke kun var behandlingen, men også den efterfølgende pleje, der var afgørende for patientens bedring.

Resultaterne åbner for nye, spændende spørgsmål, der kalder på mere forskning. Kapselbehandlingen giver os en unik mulighed for at udføre nye kliniske forsøg, hvor vi kan undersøge mikrobiomets rolle yderligere i andre sygdomme og tilstande.

### **Fæcestransplantationskapsler på de danske hospitaler**

Samlet har resultaterne fra min Ph.d. bidraget til at gøre fæcestransplantation til en udbredt standardbehandling af Clostridier internationalt og nationalt i det danske sundhedsvæsen. Særligt behandlingen med kapsler har gjort en forskel for patienterne, da det nu er betydeligt nemmere for patienterne at få den helbredende behandling. Samfundsøkonomisk er fæcestransplantation også en gevinst. Clostridier har store omkostninger for samfundet, da det medfører omkostningstunge hospitalsindlæggelser og øgede sundhedsudgifter. Samfundsøkonomiske analyser har vist, at fæcestransplantation kan spare samfundet for hospitalsudgifter på op mod 150.000 kr. per patient om året, hvilket har væsentlige samfundsøkonomiske perspektiver.

I dag er fæcestransplantation med kapslerne blevet en rutinebehandling til Clostridier på mange danske hospitaler. Over 1000 patienter har fået behandlingen, og nogle patienter får endda kapslerne hjemme, hvis de er for svækkede til at komme på hospitalet. Det gør, at vi i dag har en tilgængelig og effektiv behandling til patienter, som Else, med Clostridier i Danmark.

Så selvom det kan lyde ulækkert, at vi bruger afføring til medicinsk behandling, skal vi måske ændre vores syn på afføring. Det er ikke bare et overflødigt og ildelugtende affaldsprodukt fra kroppen, men en vigtig kilde til det tarmmikrobiom, der i hverdagen bidrager til at holde os raske, og som for nogle kan være livreddende.