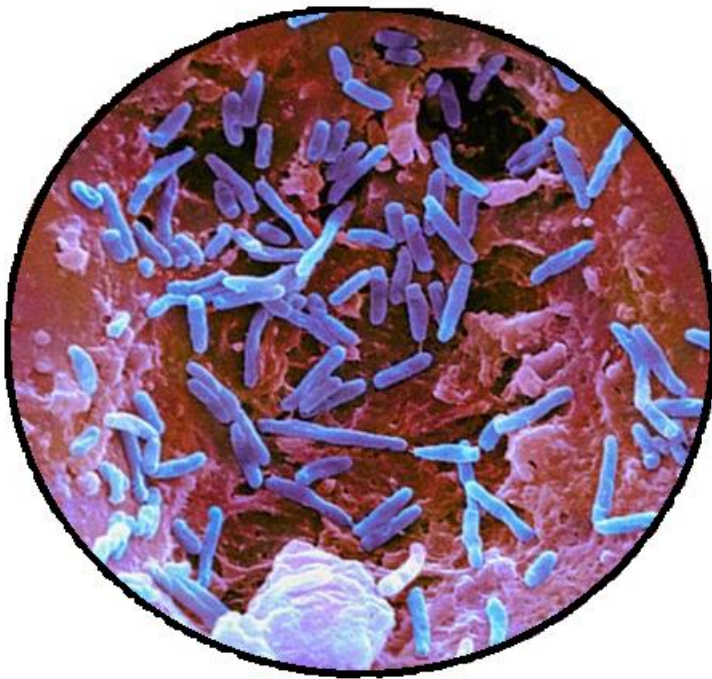


Antibiotikas indvirkning på tarmens mikrobiota og den efterfølgende reetablering ved hjælp af fæcestransplantation



The effects of antibiotics on intestinal microbiota and subsequent recolonization using fecal microbiotic transplantation

Nat Bach RUC

Hus 14

1. Semester

2015

Gruppe 18

Claudia Riebau Kirkegaard,

Emil Ellegaard Larsen,

Josephine Asbjerg Seltoft,

Karen Ida Roshu,

Katrine Fryd Nielsen

& Nicolai Vincent Alexander Glarvig

Resumé

Denne rapport undersøger, hvordan den menneskelige tarmflora og immunsystemets påvirkes af antibiotika, og hvordan fæcestransplantation kan hjælpe med at reetablere tarmfloraen efterfølgende.

Med udgangspunkt i reviews, fagbøger og originalforskningsartikler er følgende beskrevet; fordelingen af bakterier i tarmen, antibiotika og dets virkemåde, hvordan immunforsvaret interagerer med tarmens bakterier, samt beskrivelse af fæcestransplantation.

Forsøg med patienter behandlet med antibiotika er blevet analyseret med fokus på tarmfloraens restitueringsperiode. Igennem rapporten konkluderes det at behandling med antibiotika nedsætter tarmfloraens diversitet og ændrer sammensætningen af bakterier. En lav diversitet er ensbetydende med en svækket tarmflora, en sådan skaber plads til opblomstring af patogener. Derudover resulterer den svækkede tarmflora i en nedsat effektivitet af immunsystemet.

Det viser sig, at reetableringsperioden efter en antibiotikakur varierer og varer generelt over 1 år. Dog lykkedes det ikke visse patienter at genoprette en balanceret tarmflora. Derfor har rapporten fokus på behandlingsformen fæcestransplantation som assistance til reetablering af tarmfloraen efter antibiotikabehandling. De behandlede resultater viser, at fæcestransplantation skaber en ny, mere divers tarmflora, som ligner donorens. Ud fra disse resultater er det vurderet, hvor hensigtsmæssig denne behandlingstype er set fra både et individuelt og samfundsmæssigt perspektiv. Det er svært at drage endelige konklusioner, men der ses klare tendenser til at effekten af fæcestransplantation kan hjælpe på reetableringen af en balanceret tarmflora.

Abstract

The effects of antibiotics on intestinal microbiota and subsequent recolonization using fecal microbiotic transplantation

This rapport describes how antibiotic treatment affect the human gut flora, and how a fecal microbiotic transplantation can help recolonize the gut flora after such a treatment. The rapport explains how the gut microbiota is effected by treatments with antibiotics, and how a fecal microbiotic transplantation might help with recolonizing of the gut microbiota. To explain this, the report makes use of both reviews, academic books, and original research papers. The rapport looks at trials with antibiotic treated patients, and analyzes them. This analysis focuses on the period of recolonization for the gut flora. The trials show that treatment with antibiotics lower the diversity and changes the composition of bacteria, in the gut microbiota. Because of the lowered diversity, the gut microbiota is in a weakened state, this, in turn, affects the immune system, weakening it. This of course leaves the body susceptible to diseases until the gut flora has been recolonized. This period of recolonization varies but usually takes over a year. However it is not all patients who are able to recolonize their gut microbiota by themselves. A possible solution to this is fecal microbiotic transplantation. Since trials have shown that fecal microbiotic transplantation causes a new and more diverse microbiota very much like the one belonging to the donor. From these trials it is judged that fecal microbiotic transplantation is a method of treatment for patients not able to reestablish a balanced gut microbiota themselves. In the end, it is difficult to make a final conclusion but clear tendencies show that fecal microbiotic transplantation can help with the recolonization of the gut microbiota.

Indholdsfortegnelse

Resumé	1
Abstract.....	2
Indholdsfortegnelse	3
Forord	5
Indledning.....	6
Problemformulering	6
Metode.....	6
Teoriafsnit.....	8
Komposition af den menneskelige tarmflora.....	8
Immunsystemet.....	10
Tarmfloraens betydning for immunsystemet.....	11
Antibiotika.....	12
Antibiotikas virkemåde.....	13
Fæcestransplantation	14
Behandlingsrelevante sygdomme	15
Analysemetoder.....	16
Sekventering.....	16
TRFLP	17
HITChip.....	17
CDI-test	18
Studietyper.....	19
Randomiseret, kontrolleret studie.....	19
Systematisk gennemgang	19
Retrospektivt studie	19
Multicenter studie.....	19
Opfølgende studie.....	20
Fremgangsmåde for fæcestransplantation	20
Donorscreening.....	20
Forberedelse til fæcestransplantation	21
Installationsmetoder ved fæcestransplantationer	22
Analyseafsnit	23
Antibiotikaforbrug i Danmark.....	23
Statens Serum Instituts opgørelse over antibiotikaforbrug i Danmark.....	23

Korrigeret opgørelse over antibiotikaforbrug i Danmark	24
Mikrobiota i tarmen	25
En antibiotikabehandlings indvirkning på tarmfloraen og den efterfølgende naturlige reetablering af mikrobiota i tarmen	25
Assisteret reetablering af tarmfloraen.....	27
Diskussion	33
Antibiotikaforbrug i Danmark.....	33
Mikrobiota i tarmen	33
En antibiotikabehandlings indvirkning på tarmfloraen	33
Den naturlige reetablering af mikrobiota i tarmen efter en antibiotikabehandling.....	35
Assisteret reetablering af mikrobiota i tarmen	36
Konklusion	40
Perspektivering.....	41
Litteraturliste	42

Forord

Denne rapport er udarbejdet af projektgruppe 18 på 1. semester af Den Naturvidenskabelige Bacheloruddannelse, Roskilde Universitet, som resultat af et projektforsløb, der har varet fra d. 18. september til d. 21. december 2015. Baggrunden for rapporten er et litteraturstudie af lærerbogsmateriale, reviewartikler og originalforskningsartikler fra år 2000 - 2015.

Rapporten er skrevet for at besvare følgende problemstilling: Hvordan påvirkes tarmfloraen, og dermed kroppens forsvar mod patogener angreb, af en antibiotikabehandling. Hvorledes kan en fæcestransplantation afhjælpe konsekvenserne?

Denne undren udspringer af semesterbindingen, som er givet ved;

“1. semester: Anvendelse af naturvidenskab i teknik og samfund

Formålet med projektet er, at den studerende gennem arbejdet med et repræsentativt eksempel får erfaring med naturvidenskab som redskab i praktiske, tekniske og samfundsmæssige sammenhænge.”

(RUC, 2015) Vi mener, at denne semesterbinding er opfyldt, da det fremgår i projektet, hvordan naturvidenskaben kan bruges i praksis, og hvorvidt problemstillingen er et samfundsmæssigt problem.

Rapporten henvender sig til medstuderende med baggrund i medicinal- og/eller molekylærbiologi, som har interesse i ændring af tarmfloraen ved hjælp af fæcestransplantation.

Rapporten beskriver projektgruppens arbejde, herunder underbyggelse af problemstillingen, gruppens diskussion og konklusioner.

Hensigten er at undersøge, om en fæcestransplantation kan være fordelagtig for personer med en svækket tarmflora.

Projektgruppen retter en varm tak til Århus Universitetshospital (Medicinsk Hepato Gastroenterologisk Afdeling) og ledende overlæge Christian Østergaard Andersen, Hvidovre Hospital (Klinisk Mikrobiologisk Afdeling), som er blevet kontaktet i forbindelse med projektarbejdet med spørgsmål omhandlende behandling med fæcestransplantation.

Derudover stor tak til vores vejleder og lektor Ole Skovgaard, som har givet os professionel vejledning og et godt forløb med 1. semester projektet.

Indledning

Menneskets tarmflora er individuel og tilpasses livet igennem. Det er først under fødslen at det sterile barn kommer i kontakt med bakterier, hvor af nogle danner grundrammen for mikrobiotaen i tarmen (tarmfloraen) (Markus B Geuking, *et al.*, 2014). I de første leveår sker opbygningen af tarmfloraen gradvist, hvorefter den når et stabilt punkt. Herefter findes ca. 70% af kroppens mikrobiota i tarmen (Sai Manasa Jandhyala *et al.*, 2015).

Kroppen er under konstante angreb fra udefrakommende patogener. Kroppens immunsystem er ikke altid selv i stand til at nedkæmpe disse patogener, hvilket nødvendiggør behandling med antibiotika.

I Danmark får 1,6 millioner mennesker årligt udskrevet antibiotika (tabel 2). Ved indtagelse spredes stoffet ikke kun til det tiltænkte område, men til hele kroppen, herunder tarmsystemet. Antibiotika er ikke i stand til at skelne mellem skadelige og gavnlige bakterier og angriber derfor også den gavnlige tarmflora. Dette forårsager en reduktion i diversiteten, hvilket er problematisk, da det er vist at personer med svækket tarmflora også har et svækket immunsystem. Der skabes derfor mulighed for opblomstring af skadelige patogener i tarmen (Willing BP *et al.*, 2011) (Cecilia Jernberg S. L. *et al.*, 2010). Nogle af disse patogener forårsager sygdomme, som i dag afhjælpes ved hjælp af fæcestransplantation. Begrebet fæcestransplantation omhandler fremgangsmåden, hvorpå donorfeces og dertilhørende mikrobiota installeres i en given patient. Her af udspringer følgende.

Problemformulering

Hvordan påvirkes tarmfloraen, og dermed kroppens forsvar mod patogener, af en antibiotikabehandling. Hvorledes kan en fæcestransplantation afhjælpe konsekvenserne?

Metode

For at belyse ovenstående problemstilling, er der benyttet forskellige typer litteratur. Teoriafsnittene bygger på fagbogsmateriale, reviewartikler og originalforskningsartikler. Disse er benyttet for at danne et overblik over termonologien og give en basal forståelse af emner, der danner grundlag for

den senere diskussion. Forskningsartiklerne er essentielle i analyseafsnittet. Det er forsøgt at finde nyere forskningsartikler for at sikre den mest aktuelle viden.

For at underbygge forståelsen af problemstillingen, indledes rapporten med et teoriafsnit om fordelingen af bakterier i tarmen. Dette afsnit er medtaget for kort at beskrive den bakterielle sammensætning i tarmen.

Teoriafsnittet om antibiotikas virkning på tarmens mikrobiota skal give indblik i konsekvenserne for tarmfloraen ved brug af antibiotika. Disse konsekvenser er medtaget for at underbygge den samfundsmæssige relevans og dermed semesterbindingen.

Det teoretiske afsnit om samspillet mellem tarmens mikrobiota og immunsystemet skal give en forståelse af, hvor vigtig tarmfloraen er for individets sundhed, og dermed hvordan en ubalanceret tarmflora kan have en negativ betydning.

For at kunne udføre forsøgene, beskrevet i de forskellige artikler, der underbygger analyse, diskussion og konklusion i denne rapport, er der brugt forskellige metoder. Det gælder bl.a. DNA-sekventering, som bruges til at kortlægge mikrobiota i tarmen, og fæcestransplantation, som bruges til at reetablere den nedbrudte tarmflora efter antibiotikabehandling, og tests som registrerer tilstedeværelse af *Clostridium Difficile* infektion. Disse metoder beskrives, således at der skabes klarhed over, hvordan der i dag kan foretages analyser og behandlinger, som ikke var mulige for få år siden.

Metodeafsnittet om fæcestransplantation indeholder både fordele og ulemper ved behandlingen, således at der dannes grundlag for en diskussion, om hvorvidt denne behandlingstype er mere fordelagtig end den ikke assisterede reetablering af tarmfloraen.

De samfundsmæssige konsekvenser bliver underbygget i analyseafsnittet ved at opliste udviklingen i udskrivning af antibiotika i Danmark fra 1995-2013.

Forskningsresultater for tarmfloraens restitueringsperiode er beskrevet for at muliggøre en sammenligning af den naturlige reetableringsperiode og en assisteret reetablering. Dette afsnit bygger primært på nyere, originale forskningsartikler, for at undgå konklusioner, der bygger på forældede analysemetoder. Ud fra nogle af disse forskningsresultater er der foretaget egne beregninger med henblik på at skabe overblik.

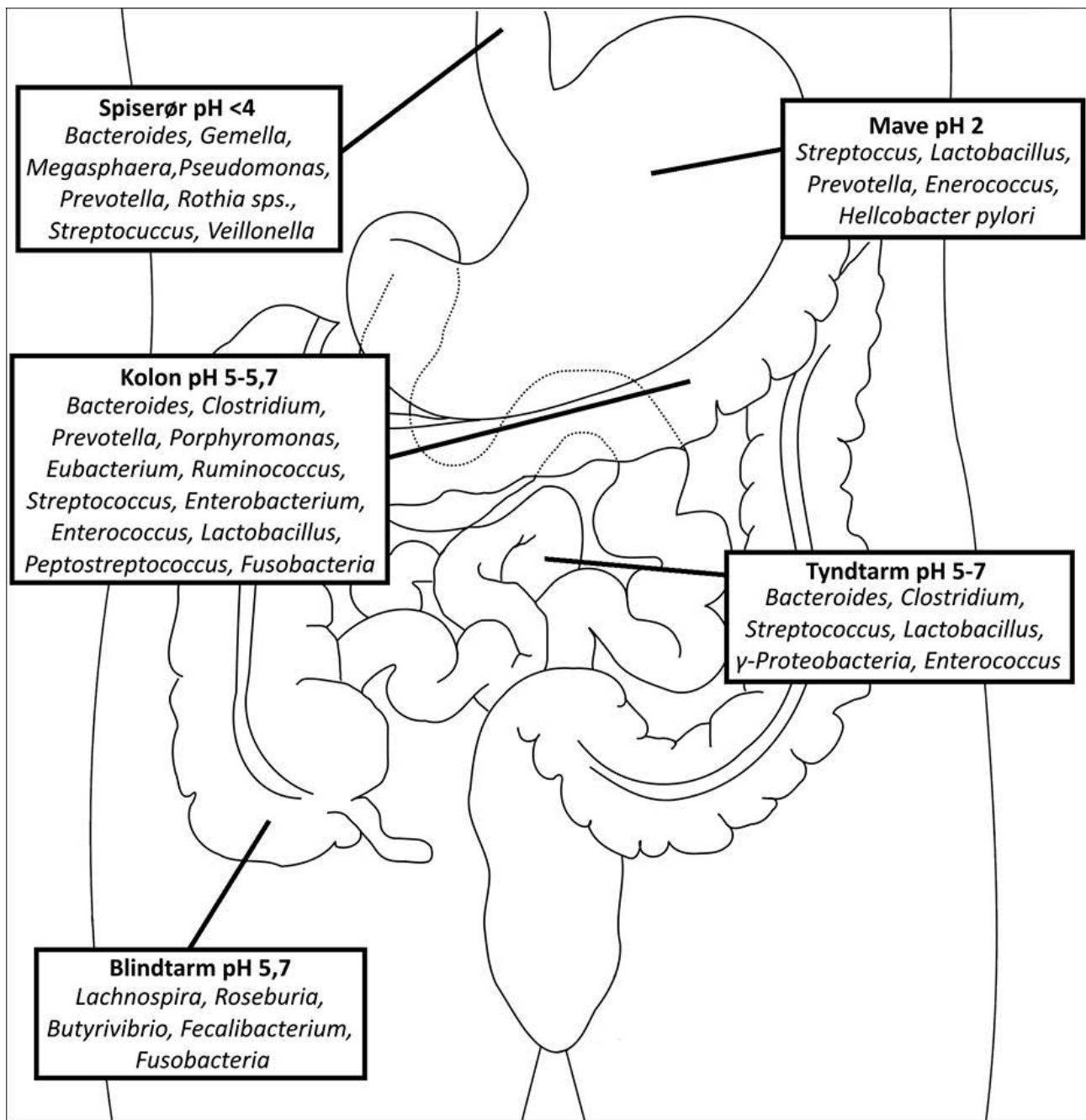
Disse afsnit danner grundlag for diskussionen og konklusionen, som omhandler mulighederne for assisteret reetablering af tarmens mikrobiota efter en antibiotikakur med henblik på, hvorvidt det kan betale sig at udføre fæcestransplantation.

Teoriafsnit

Komposition af den menneskelige tarmflora

I indledningen blev vigtigheden af tarmfloraen introduceret. Et nyere studie (Frank DN, *et al.* 2015) har estimeret, at den samlede tarmflora består af mere end 35000 bakteriearter og ikke 500-1000 som tidligere antaget (Sai Manasa Jandhyala *et al.*, 2015).

Følges det gastriske system fra spiserøret til endetarmen, vil der være en markant forskel i mangfoldighed og antallet af bakterier. Antallet varierer fra 10^1 - 10^3 bakterier pr gram af indhold i spiserøret og maven til 10^{11} - 10^{12} bakterier pr gram af indhold i tyktarmen (Fergus Shanahan *et al.*, 2006). For at give et overblik over variationen i populationssammensætningen viser Figur 1 fordelingen af de forskellige bakteriegrupper fra spiserøret til enden af tarmsystemet. En af grundene til at sammensætningen varierer skyldes forskellen på surhedsgraden i det omgivende miljø.



(Figur 1, 2015) (Crochot) Fordelingen af bakterier på slægts niveau fra den nederste del af spiserøret til endetarmen. Bestemt via 16s rRNA sekventering af fækalioprøver.

Det ses ud fra figuren, at *Streptococcus* er at finde i spiserøret, tolvfingertarmen og den midterste del af tyndtarmen. Ifølge (Ley R E *et al.*, 2006) er denne den dominerende slægt. I artiklen ”*Structure, funktion and diversity of the healthy human microbiome*” (The Human Microbiome Projekt Consortium, 2012) argumenteres der, på baggrund af foretagne forsøg, for at det er problematisk at tale om en generel mikrobiel sammensætning på dette lave taksonomiske niveau. Dette skyldes, at

tarmfloraen er langt mere individuel end tidligere antaget. Der kan dog ses en generel tendens i forhold til repræsentationen af phyla.

Tyktarmen indeholder mere end 70% af alle mikroorganismer i kroppen (Sai Manasa Jandhyala *et al.*, 2015). Figur 1 viser, at mangfoldigheden af bakterieslægter er langt større i tyktarmen end i resten af mavetarmsystemet. De dominerende phyla i tyktarmen er Firmicutes og Bacteroidetes (Ley R E *et al.*, 2006) (The Human Microbiome Projekt Consortium, 2012). Der er ydermere forskel i sammensætningen af bakterier alt efter, om det er hulrummet eller slimhindeoverfladen af tarmen. der er tale om (Alexander Swidsinski *et al.*, 2005).

Det er fastslået at tarmfloraen varierer meget fra person til person, men også for det enkelte individ livet igennem. Den specifikke sammensætning af bakterier er underordnet, det afgørende er diversitet og mængde af bakterier. Denne påstand underbygges i afsnittet om immunsystemet.

Immunsystemet

Kroppen er konstant under angreb fra udefrakommende patogener. Som forsvar mod disse aktiveres kroppens immunsystem, også kaldet immunforsvaret. Dette system kan inddeles i to: det uspecifikke og det specifikke immunsystem. Det uspecifikke immunsystem kan yderligere deles i to: Det ydre og det indre uspecifikke immunsystem (Campbell K *et al.* S.1105, 2015). Det ydre immunsystem kaldes også det passive og udgøres af huden og slimhinderne, som skaber den første barriere mod skadelige patogener. Det uspecifikke indre immunsystem kaldes også det aktive og udgøres af bestemte hvide blodlegemer: Makrofager og Fagocytter (ædeceller) (Campbell K *et al.* S.1108, 2015). Disse celler tilkaldes i tilfælde af indtrængende patogener og destruerer dem hurtigst muligt. Denne proces forårsager ofte hævelse, temperaturændring og ømhed i det angrebne område, hvilket er kendt som inflammatorisk respons (Campbell K *et al.* S.1109, 2015). Den uspecifikke del af det samlede immunsystem kaldes også det medfødte og udvikler sig ikke livet igennem (Campbell K *et al.* S.1105-1110, 2015). Som pendant til dette findes det specifikke immunsystem eller det adaptive immunsystem. Som navnet antyder, tilpasser det sig efter hvilke patogener, der nedkæmpes (Campbell K *et al.* S.1110-1122, 2015). Denne tilpasning er aktiv hele livet igennem. Det adaptive immunsystem består af hvide blodlegemer kaldet lymfocytter. Disse opdeles i T- og B-celler. På overfladen af disse celler findes spe-

cifikke antigenreceptorer, som bindes til bestemte antigener (proteiner eller kulhydrater) på overfladen af for eksempel vira eller bakterier. Disse antigener er unikke for hver enkelt type patogen (Campbell K *et al.* 1111, 2015).

Der findes to typer T-lymfocytter. Disse kaldes T-dræberceller og T-hjælpeceller (der i blandt regulerende T-celler). T-dræbercellerne transporteres gennem blodet og bindes på baggrund af deres antigenreceptorer til de af kroppens egne celler, som er inficeret af virus eller har en ændret celledstruktur, som for eksempel cancerceller. Derefter frigiver T-cellerne giftstoffer ind i de bundne celler, som destrueres (Campbell K *et al.* S.1112-1122, 2015).

T-hjælpeceller binder efter samme princip, men frigiver ikke giftstoffer. Derimod frigiver de stoffer, som aktiverer resten af immunsystemet herunder B-cellerne. En sådan stimulering af B-cellerne medfører, at de deler sig til plasmaceller og B-hukommelsesceller. Plasmacellerne producerer antigenreceptorer, som kaldes antistoffer. Antistofferne er proteiner også kaldet immunoglobuliner (Ig), disse inddeles i fem hovedgrupper: IgA, IgM, IgD, IgG og IgE. Antistofferne binder sig til antigenerne, og gør det umuligt for de bundne celler at interagere med omgivelserne, indtil andre af immunforsvarets aktører kan destruere dem. Antistoffer kan også bindes til frie giftstoffer udskilt af for eksempel bakterier, og de kan bevæge sig frit uden tilkobling til plasmacellerne. B-hukommelsescellerne lagrer koden for det specifikke antigen, hvilket gør registreringen og bekæmpelsen af samme type patogener hurtigere i tilfælde af, at kroppen angribes igen senere i livet (Campbell K *et al.* S.1113-1122, 2015).

Tarmfloraens betydning for immunsystemet

Tarmfloraens betydning kommer til udtryk gennem dennes virkning på kroppens antistoffer. Som et eksempel forsager en mangel på en divers tarmflora tidligt i livet en øget produktion af antistoffet IgE. Denne stigning er med til at forsage allergier, astma og andre autoimmune sygdomme (John Molloy K. *et al.*, 2013).

Kroppen er mest udsat for patogene angreb i slimhinderne og dermed i tarmkanalen, som er én lang slimhinde. Her produceres den hovedsagelige mængde af IgA (Julius M. Cruse og Robert E. Lewis S. 115, 1999), som udgør den største andel af kroppens antistoffer. Som følge af mængden har IgA den største indvirkning på det generelle immunsystem. På nuværende tidspunkt er kendskabet til tarmfloraens indvirkning på immunsystemet ikke endeligt bestemt. Det er dog tydeligt, at en af de mest åbenlyse påvirkninger, er de iboende patogeners (tarmfloraen) konstante angreb på kroppen.

Disse angreb forhindres blandt andet af den store mængde IgA, hvilket indvidere udfordrer det generelle immunsystem, således at det forbliver aktivt. Mere specifikt holdes den adaptive del opdateret (Katie L. Alexander *et al.*, 2015).

Et eksempel på interaktionen mellem tarmfloraen og immunsystemet er, hvordan Clostridia bakterier stimulerer de regulerende T-celler til at producere immunregulerende stoffer, en proces som normalt kræver en infektion for at forløbe. Disse stoffer regulerer de andre immuncellers aktivitet og holder dem dermed underrettet om, hvilke celler der skal angribes og destrueres, og hvilke der skal bevares. Denne respons afhjælper altså autoimmune sygdomme. Som tidligere nævnt er den endelige viden inden for dette emne endnu begrænset, men der viser sig en tydelig tendens: jo mere divers et individs tarmflora er, jo mere vågent og opdateret er immunsystemet. Det er derfor stor risiko forbundet med ændring i mikrobiotaen (Katie L. Alexander *et al.*, 2015).

Antibiotika

Antibiotika (AB) er betegnelsen for et stof, som virker mod infektioner forårsaget af bakterier. AB er enten bakteriostatisk (væksthæmmende) eller bakteriocidal (bakteriedræbende), dette afhænger af typen. Præparaterne er blevet brugt flittigt i behandlingen af infektionssygdomme siden opdagelsen for snart 70 år siden (W F Bynum og H Bynum, 2015).

AB varierer meget i intern struktur og dermed i virkemåde. Dette er praktisk i behandlingsmæssig sammenhæng, da det er muligt at vælge AB-type, ud fra hvilken reaktion der ønskes. Mange AB typer kategoriseres som bredspektrede, da de bruges mod en bred vifte af bakterier. AB er ikke selektivt, hvilket vil sige, at de påvirker flere bakterier end de tiltænkte. Desuden spredes præparaterne til hele kroppen og ikke kun det angrebne område, hvilket øger det generelle omfang og konsekvenser af et AB-behandlingsforløb (Willing BP *et al.*, 2011) (Ana Elena Pérez-Cobas *et al.*, 2013).

I løbet af det sidste årti er interessen for de overordnede konsekvenser af AB-behandling steget. Særligt konsekvenserne i forhold til tarmfloraen, da denne udgør størstedelen af kroppens mikrobiota (Willing BP *et al.*, 2011).

I modsætningen til hvad man tidligere har antaget, er konsekvenserne langt større og mere vidstrakte. Det viser sig, at AB-behandling ikke blot nedsætter diversitet og kvantitet af bestemte bakterier, men resulterer i en decideret ændring i sammensætningen af mikrobiotaen (Willing BP *et al.*, 2011) (Cecilia Jernberg S. L. *et al.*, 2010). De primære konsekvenser er ændringerne i kompositionen af tarmfloraen: Visse bakterier bekæmpes, mens andre favoriseres og blomstrer, hvilket resulterer i

en ubalance. De sekundære konsekvenser opstår for det første som følge af den svækkede mikrobiota i tarmen, da dette skaber plads til opblomstring af udefrakommende, uhensigtsmæssige arter, og for det andet i form af risikoen for AB-resistensudvikling (Willing BP *et al.*, 2011) (Cecilia Jernberg S. L. *et al.*, 2010). Denne rapport behandler ikke resistensudvikling.

Antibiotikas virkemåde

Antibiotika kan enten være bakteriostatisk eller bakteriocidal som tidligere nævnt. Præparaterne kan inddeles i 5 primære virkemåder. Disse ses i tabel 1.

Eksempler på antibiotika	Virkemåde
-Penicillin, Ampicillin, Carbenicillin, Bactracin, Methicillin, Vancomycin	Hæmning af cellevægssyntese
-Streptomycin, Gentamicin, Chloramphenicol, Tetracykliner, Fusidinsyre, Erythromycin og Clindamycin	Hæmning af proteinsyntese
-Ciprofloxacin og andre quinoloner, og Rifampin	Hæmning af nukleinsyre
-Polymyxin B	Forstyrrelse af cellemembranen
-Sulfonamider, Trimethoprin, Dapson, Isoniazid	Hæmning af metabolistiske funktioner

(Tabel 1, 1999): *Antibiotika og dets virkemåder.*

De mest selektive AB er dem, som går ind og direkte interferer med bakteriens syntese af cellevæg. Grunden til, at disse typer AB er fordelagtige i forhold til behandling, er, at bakterier, i modsætning til menneskets celler, har en cellevæg. Som tidligere nævnt er AB ikke selektive og angriber derfor også de gavnlige bakterier i tarmen. Dette er problematisk, da effektiviteten af immunforsvaret er afhængig af en divers tarmflora.

Konkrete eksempler på konsekvenser ses for eksempel i behandling med det relativt bredspektrede antibiotikum Clindamycin. Dette medikament bruges i en undersøgelse fra 2007 (Cecilia Jernberg S.

L. *et al.*, 2007). Her sammenlignes forholdene i tarmens mikrobiota mellem fire kontrolpersoner og fire testpersoner, som modtog en Clindamycilkur, af en varighed på syv dage. Fækaliaprøver blev indsamlet løbende over to år og analyseret. Undersøgelsen viste at mikrobiota-sammensætningen ændres efter de syv dages behandling. I dette tilfælde havde det et negativt udfald i forhold til bakterier tilhørende den tidligere nævnte phyla Bacteroides, der er en af de dominerende phyla i tyktarmen. Denne ændring kunne stadig observeres helt op til 2 år efter endt behandling.

Ændringen resulterede i mindsket modstandsdygtighed overfor patogene bakterier, som for eksempel *Clostridium Difficile infektion* (CDI) (Cecilia Jernberg S. L. *et al.*, 2010).

Lignende konsekvenser blev noteret ved behandling med præparatet Amoxicillin. Holdet undersøgte en Amoxicillinkurs virkning på tarmfloraen. Tre fækaliaprøver blev samlet: en ved forsøgets start, en 4 dage inde i behandlingsforløbet og en 14 dage efter behandlingen var afsluttet. Ved hjælp af PCR (polymerase chain reaction – teknik til kopiering af specifik DNA sekvenser) med henblik på Primers, som koder for 16S rRNA, fik holdet sammensat en mængde prøver af de respektive rRNA- gener fra fækaliaprøverne (Vincent B. Young og Thomas M. Schmidt, 2004). Resultaterne viste at der skete en ændring i sammensætningen af bakterier med de dertilhørende risici, som set ved behandlingen med Clindamycil. Denne ændring var ikke mere permanent end, at bakterieantallet var tilbage ved normalen allerede 14 dage efter behandlingen. Dog var enkelte bakteriegrupper, som før behandlingen havde været dominerende, ikke at finde efter behandlingen (Vincent B. Young og Thomas M. Schmidt, 2004).

Fæcestransplantation

Efter en AB-behandling kan der være behov for assisteret reetablering af en balanceret tarmflora, hvilket vil sige: en indsætning af ønsket mikrobiota. En mulig metode kan være overførsel af en velfungerende tarmflora fra donor til en given patient. Dette omtales som fæcestransplantation (FMT).

For bakterier er der en periode på 1-3 timer mellem hver celledeling, og for nogle tager det helt ned til 20 minutter at genererer en ny generation (Campbell *et al.* S. 633, 2015). Dette vil sige, at der med et udgangspunkt på 1.000 bakterier i løbet af 24 timer er reproduceret over 8 millioner nye bakterier (se bilag). Det kan derfor være svært at begribe bekymringen ved en reduktion i tarmfloraen, den er dog reel i flere tilfælde. En AB-behandling resulterer i visse tilfælde i en fuldstændig udryddelse af

en bestemt bakterie. Derfor er der intet udgangspunkt for en reetablering af denne, selvom en sådan reetableringsproces ville gå hurtigt.

Derudover efterlades store områder ubeboet, der er derfor plads til, at andre eventuelt skadelige bakterier kan blomstre. Begge tilfælde er beskrevet i afsnittet ”Antibiotika”. Til sidst kan det nævnes, at visse menneskers reetableringsproces af udefinerede grunde tager længere tid end gennemsnittet (Willing BP *et al.*, 2011).

Behandlingsrelevante sygdomme

På nuværende tidspunkt benyttes FMT udelukkende som behandling af bestemte sygdomme med direkte tilknytning til tarmen: Clostridium difficile-infektion (CDI), metabolisk syndrom og colitis ulcerosa (blødende tyktarmsbetændelse) (Hansen A. K. og Carstensen J. W., 2014), selvom det diskuteres, om behandlingen kan være effektiv mod andre sygdomme med en knapt så åbenlys tilknytning. Denne diskussion tager udgangspunkt i teorien om, at tarmfloraen ikke kun har fordøjelsesmæssige og metabolistiske effekter, men psykiske ligeså. Dette koncept omtales som ”tarmhjernen” (Lawrence J. Brandt *et al.*, 2013). Disse sygdomme kaldes *non-GI* (gastrointestinal) *disorders* og omfatter blandt andet diabetes, autisme, overvægt, Parkinsons syndrom og psykiske sygdomme såsom depression og stress” (Lawrence J. Brandt *et al.*, 2013) (Jeremiah J. Faith *et al.*, 2014). I tråd med dette er sammensætningen af tarmens mikrobiota hos patienter med udvalgte non-GI-sygdomme blevet kortlagt, og det viser sig, at sådanne patienter har en bemærkelsesværdig, markant sammensætning, hvor bestemte bakterier er under- eller overrepræsenterede. For eksempel har patienter med autisme langt flere bakterier af familien Firmicutes end gennemsnittet (Lawrence J. Brandt *et al.*, 2013).

Som tidligere nævnt, benyttes FMT allerede til behandling af bestemte sygdomme. Behandling af CDI er ekstra relevant, da denne sygdom rammer en stor del af befolkningen og har udgjort en smittefare på de danske hospitaler (Statens serum institut, 2015). Infektionen viser sig at være svær at komme af med, da bakterien naturligt kan findes i tarmen, og ikke altid nedkæmpes ved AB-behandling og derfor har mulighed for at genopblomstre, når resten af tarmfloraen er svækket. Første tilfælde af CDI kan opstå efter behandling af andre sygdomme, som kræver en AB-behandling, da AB også hæmmer de gavnlige bakterier, som holder CDI nede.

Der er i forbindelse med CDI oftest tale om en cirkel-effekt: Udbrud af sygdommen fører til behandling med AB, hvilket ikke kun svækker CDI men resten af tarmfloraen ligeså. Dette giver plads til endnu en opblomstring af CDI med et efterfølgende behov for AB, og dermed er cirklen skabt.

Behandlingen med FMT har sin ret hos patienter, hvor AB-behandlingen har slået fejl og CDI er vendt tilbage eller som direkte behandling (Anna M. Seekatz *et al.*, 2014). Transplantation initieres, når tarmfloraen er svækket, og tarmen indeholder færre bakterier, det vil sige øjeblikkeligt efter en AB-behandling. FMT vil sikre reetableringen af en sund mikrobiota og derigennem besværliggøre opblomstringen af CDI. En sådan forbyggende behandling mod tilbagevendende CDI-tilfælde er succesfuld i 90% af tilfældene (Lawrence J. Brandt *et al.*, 2013).

Analysemetoder

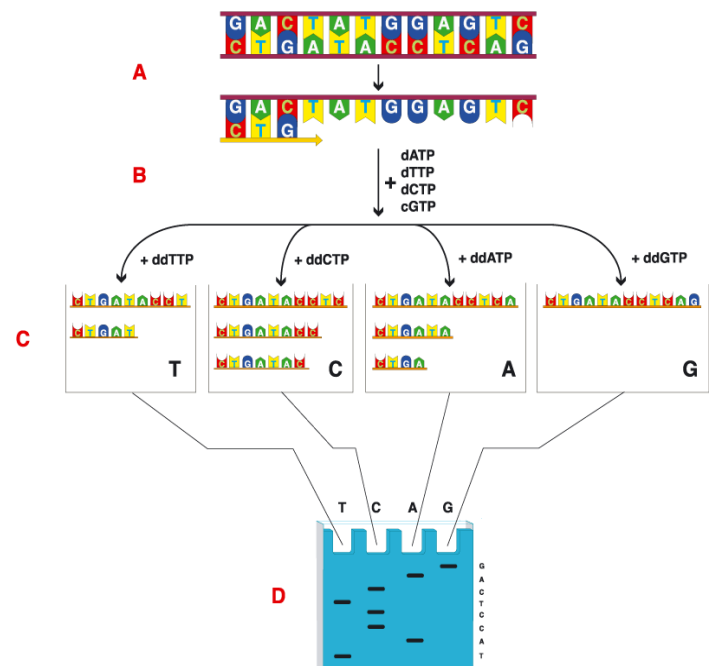
Alle teoriafsnit i denne rapport er underbygget af undersøgelser foretaget ved hjælp af forskellige metoder. Der bliver kort redegjort for disse metoder i de kommende afsnit.

Sekventering

DNA-sekventering er en metode, hvorpå enkeltstrenget DNA aflæses base for base.

Inden de tidlige typer af sekventering kunne gennemføres, skulle DNA'et først oprenses, så der kun var én bestemt DNA-sekvens tilstede, derefter kopieredes flere strenge af samme DNA. Derefter blev primeren udvalgt. Disse har normalt i en størrelse på omkring 20 nukleotider, og markerer hvor sekventering skal starte. Primerene bliver sat på DNA-strengene og den egentlige sekventering kan begynde. DNA-strengene med påsatte primers bliver fordelt i fire brønde indeholdende dATP, dGTP, dCTP, dTTP, disse er baser med en trifosfat, og former den komplementære streng. I hver af brøndene til sættes også en af følgende dideoxynukleosidtrifosfater: ddATP, ddGTP, ddCTP eller ddTTP. Disse udgør enden af den komplementære streng, og stopper derved syntesen af DNA-strengen. (Hansen N. E., 2006).

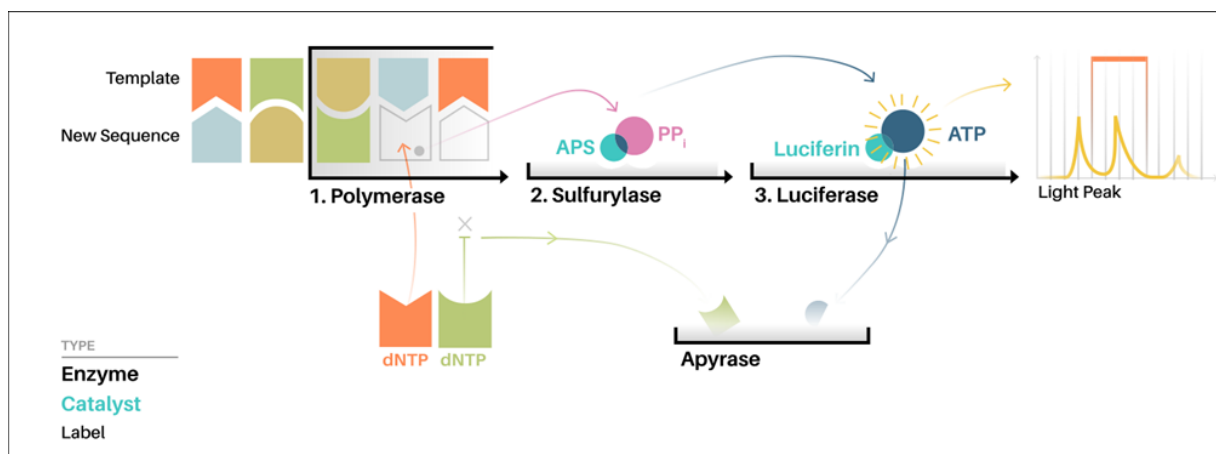
En måde hvor på disse resultater kan visualiseres er blandt andet via gelelektroforese. Som set på figur 2.



(Figur 2, 2006) Sekventering af DNA og gelelektroforese.

Pyrosekventering

Ved pyrosekventering, i modsætning til tidlige sekventeringsmetoder, er det unødvendigt at udføre en duplikation af DNA-strengen. Derimod bruges kun én enkelstrenget DNA til pyrosekventering. DNA'et bliver skyllet over med en af de fire baser bundet til fluorescerende enzymer, en base ad gangen, så DNA'et lyser op når der matches et basepar. Derved gøres det muligt at bestemme skabelonen for DNA-stykket. (Mostafa Ronaghi *et al.*, 1998) Se figur 03



(Figur 3) Sekventering via Pyrosekventering

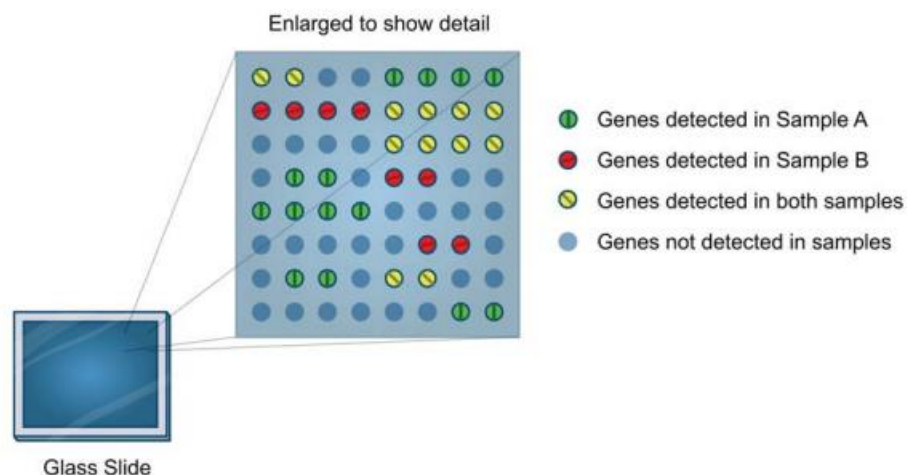
TRFLP

TRFLP følger princippet for tidlige sekventeringsmetoder, men ved denne metode separeres specifikke dele af DNA-strengene på grund af deres størrelse, som varierer fra bakterie til bakterie.

HITChip

HITChippen (*Human Intestinal Tract Chip*) bruges til undersøgelse af fordelingen af mikroorganismer i en fækalioprøve. Denne slags chip kaldes også for en *phylogenetic microarray*. En sådan fækalioprøve kan indeholde tusindevis af forskellige mikroorganismer. HITChippen undersøger sammensætningen af bakterier baseret på fraværet eller tilstedeværelsen af mikrobielle 16S rRNA-gener. HITChippen er opbygget af korte DNA strenge kaldet prober, som er fæstnet til en glasplade. Alle DNA-strengene er valgt ud fra deres sekvens, disse sekvenser har kun ét komplementært DNA-stykke. Efter fækalioprøven er udvalgt, bliver DNA'et fragmenteret (for eksempel via PCR) og mærket med fluorescerende kemikalier, inden det anvendes på HITChippen. Derefter vil komplementerende DNA-

stykker binde sig til deres korresponderende probe, og resten af DNA'et vaskes væk. Det færdige resultat ses som eksempel i figur 1, hvor tilstedeværelsen af et specifikt gen markeres med en farve (Robert Mueller, 2011).



Figur 4 Eksempel på resultater fra en tofarvet microarray. (Robert Mueller, 2011)

CDI-test

Premier® Toxins A&B (bioscience, Premier® Toxins A&B), *Xpect™ C. difficile Toxin A/B* (thermoscientific, 2015), og *ImmunoCard® Toxins A&B* (bioscience, ImmunoCard® Toxins A&B) er eksempler på CDI-tests.

Disse udføres på en fortyndet fækal prøve. Testene fungerer, ved at farvepartikler dækket med anti-stoffer binder sig til C. Difficile toksinerne A og B, som navnene indikerer. Hvis disse er tilstede i den fækale prøve, vil der vil være en farveændring.

Studietyper

Randomiseret, kontrolleret studie

Studier af denne type bruges generelt til at undersøge nye behandlingsmuligheder i forhold til de velkendte standard behandlinger.

Forsøgspersonerne bliver udvalgt på baggrund af specifikke krav, så der ikke er faktorer, der kan skabe grundlag for fejltolkning. Disse kan for eksempel være, hvilken behandling patienten har modtaget inden forsøgets start og patientens helbredsmæssige tilstand.

Randomiseret henviser til, at de involverede forsøgspersoner bliver inddelt tilfældigt i lige store grupper for eksempel ved lodtrækning. Disse grupper modtager forskellige behandlinger for eksempel standardbehandling, ny behandlingstype eller ingen behandling. Ved afslutningen af forsøget bliver behandlingerne sammenlignet, og det vurderes hvilken metode, som er mest effektiv. Dette kaldes et kontrolleret studie. (Torben V. Schroeder, 2014)

Systematisk gennemgang

En systematisk gennemgang er en gennemgang af en stor mængde materiale fra forskellige studier, hvor en bestemt problemstilling bliver overskueliggjort. Dette bliver udført af personer, som har kendskab til emnet, der omfatter problemstillingen.

Studier der undersøger samme problemstilling samles. Herefter bliver den samlede viden analyseret, og der udføres en ny vurdering af problemstillingen. En sådan gennemgang, er med til at afvise eller minimere en tendens til bias (Centre for Reviews, 2009).

Retrospektivt studie

Et retrospektivt studie er et studie der ”kigger bagud”, det vil sige, at der behandles allerede indsamlet data. Datamængden sammenlignes således, at en hypotese kan opstilles, eller at en allerede opstillet hypotese kan be- eller afkræftes (DOS videnskabelige udvalg, 2011).

Multicenter studie

Et multicenter studie er et studie hvor undersøgelserne er udført på mere end en institution. Dette er blandt andet med til at opfange nogle typer fejlkilder (Bruno Giraudeau og Emilie Vierron, 2009).

Opfølgende studie

Et opfølgende studie bruges, når der følges op på en tidligere undersøgelse. Dette kan være fordelagtigt for eksempel ved medicinsk behandling, for at undersøge de langsigtede virkninger eller bivirkninger af behandlingen (L. M. M. Mutch *et al.*, 1989).

Fremgangsmåde for fæcestransplantation

Donorscreening

Forudsætningen for en vellykket FMT, ligger i udvælgelsen af den rette donor, da der er store risici forbundet med installationen af ny mikrobiota. Risici indbefatter blandt andet overførsel af skadelige patogener og parasitter. Der er derfor flere kriterier donoren skal opfylde, før end FMT kan gennemføres. Nogle af disse er oplistet i tabel over kriterier.

Indenfor de sidste seks måneder	Generelt
Ingen kendte smitsomme sygdomme.	Ingen aktive behandlinger med antineoplastiske midler (antigener anvendt i cancerbehandling). Ingen tilfælde af ondartede svulster, med undtagelse af hudkræft.
Ingen AB-behandling.	Ingen type II diabetes eller andre metabolisk syndrom.
Ingen udenlandsrejser til områder med registrerede tilfælde af diarréepidemier.	Ingen kroniske smerter.
Ingen overordnede risikofaktorer: Intet ubeskyttet sex, ingen intravenøs indtag af medicin, ingen tatoveringer eller kropspiercing.	Ingen eksempler på immundefektsygdomme.
	Ingen tilfælde af inflammatorisk tarmsygdom, kronisk forstoppelse eller irritabel tarmsygdom. Ingen eksempler på diarré. Ingen tilfælde af mave-tarmkirurgi.

(Tabel 2, 2013) over udvalgte kriterier doner skal opfylde inden FMT (Casey Owens *et al.*, 2013).

Test	Screening for patogener
Blood	
Serology	Hepatitis A virus IgM, hepatitis B core IgM and IgG, hepatitis B surface antigen, hepatitis B surface antibody IgM, hepatitis C virus IgG
Serology	HIV type 1 og 2
Serology	Fluorescent treponemal antibody – absorption (syphilis)
Stool	
PCR (preferred to enzyme immunoassay)	<i>C. difficile</i> toxin B
Antigen	<i>Giardia</i> , rotavirus, <i>Cryptosporidium</i>
Microscopic exam	<i>Cyclospora</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Isospora</i> (acid-fast stain), og ova og parasites
Culture	Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Campylobacter</i> , non-cholera <i>Vibrio</i> , <i>Plesiomonas</i> , <i>Aeromonas</i>

Tabel 3: Fecal microbiota transplantation and donor standardization

Både blod- og fæcesprøver fra donoren screenes for en lang række sygdomme:

Når donoren først er godkendt, kan samme donors fæces bruges til behandling af flere patienter.

Screenings testene koster omkring 550 dollars, altså ca. 3700 kr. (Stephanie Sobol *et al.*, 2015)

Forberedelse til fæcestransplantation

Når både donor og patient er blevet godkendt til FMT, igangsættes processen. Det anbefales at donor dagen inden aflevering af fæces tager en mild form for afføringsmiddel inden sengetid, så fæces kan blandes ved håndkraft og ikke ved hjælp af blender. Straks efter fæces er opsamlet, nedkøles det for at forhindre en ukontrolleret udvikling af bakterier. Indenfor 6 timer finder transplantationen sted (Els van Nood *et al.*, 2013).

Inden FMT modtager patienten oftest AB-behandling på tre til fire dage og der foretages en tarmskylning som det sidste inden opsættelse af fæces. Dette sikrer at den nye mikrobiota har de bedste forudsætninger for kolonisering af tarmen (Hansen A. K. og Carstensen J. W., 2014).

Forberedelsen af fækalioprøven foregår, ved at 50-60 g fæces blandes med 250-300 mL sterilt saltvand, herefter filteres blandingen for at undgå tilstopning af sonden. 60 mL af den filterede opløsning anbringes i en katetersprøjte (Lawrence J. Brandt *et al.*, 2013).

Installationsmetoder ved fæcestransplantationer

Ved behandling med FMT findes der forskellige fremgangsmåder. Disse varierer i forhold til indførelsesvejen af sonden, som enten er nasal, oral eller anal (Lawrence J. Brandt *et al.*, 2013).

Nasale og orale sonder hører under gastriske sonder. Disse sonder føres enten fra næsen eller munden gennem spiserøret til maven eller videre til tolvfingertarmen.

Ved koloskopi føres sonden gennem anus til et udvalgt sted i tarmen: enten i tyktarmen eller den nederste del af tyndtarmen.

Installation af fæces tager 2-3 min. Efter indgrebet er udført, scannes det område, hvor fæces er installeret for at kontrollere placeringen i tarmsystemet (Lawrence J. Brandt *et al.*, 2013).

FMT kan også udføres som lavement. Ved denne metode føres fæces ikke så langt op i tarmen, derfor viser det sig mindre gavnligt end tidligere nævnte metoder. Indgrebet kan foretages af patienten selv i trygge, hjemlige omgivelser, hvilket kan være en formildende omstændighed ved denne type FMT (Lawrence J. Brandt *et al.*, 2013).

Koloskopi er den mest favorable metode, og den som oftest tages i brug blandt andet i behandling mod CDI. Metoden er op til 10 % mere effektiv end gastriske transplantationer (Lawrence J. Brandt *et al.*, 2013). Samtidig føles indgrebet mindre omfattende for patienten end gastrisk indførelse. Derudover gør koloskopi det muligt at undersøge for eventuelle sygdomme i eller skader på tarmen (Casey Owens *et al.*, 2013). Set i forhold til transplantation som lavement sikres det at prøven berører en større del af tarmsystemet.

Analyseafsnit

Følgende afsnit bearbejder resultater opnået ved forskellige analyser.

Antibiotikaforbrug i Danmark

Dette afsnit omhandler udstedelse af AB i Danmark fra 1995-2013.

Statens Serum Instituts opgørelse over antibiotikaforbrug i Danmark

år	antal DDD	antal personer	DDD pr person	antal recepter	DDD pr recept	befolkningstal	DDD pr 1000 indb	Antal personer pr 1000 indb	recepter pr 1000 indb
1995	24.260.641	1.462.321	16,6	2.990.327	8,11	5.215.718	12,7	280	573
1996	22.432.438	1.535.613	14,6	2.795.005	8,03	5.251.027	11,7	292	532
1997	22.610.685	1.576.327	14,3	2.834.305	7,98	5.275.121	11,7	299	537
1998	23.592.182	1.628.781	14,5	2.960.669	7,97	5.294.860	12,2	308	559
1999	22.660.039	1.567.159	14,5	2.801.485	8,09	5.313.577	11,7	295	527
2000	22.834.930	1.558.918	14,6	2.807.205	8,13	5.330.020	11,7	292	527
2001	24.031.717	1.610.633	14,9	2.931.405	8,20	5.349.212	12,3	301	548
2002	24.865.671	1.621.351	15,3	2.982.031	8,34	5.368.354	12,7	302	555
2003	25.415.903	1.625.310	15,6	2.986.890	8,51	5.383.507	12,9	302	555
2004	26.587.189	1.636.135	16,2	3.056.711	8,70	5.397.640	13,5	303	566
2005	27.852.057	1.666.547	16,7	3.119.414	8,93	5.411.405	14,1	308	576
2006	28.835.460	1.683.714	17,1	3.181.294	9,06	5.427.459	14,6	310	586
2007	30.866.293	1.744.996	17,7	3.332.697	9,26	5.447.084	15,5	320	612
2008	30.578.011	1.687.082	18,1	3.215.559	9,51	5.475.791	15,3	308	587
2009	30.766.371	1.670.121	18,4	3.163.322	9,73	5.511.451	15,3	303	574
2010	32.835.819	1.745.715	18,8	3.352.728	9,79	5.534.738	16,3	315	606
2011	34.064.844	1.788.549	19,0	3.415.167	9,97	5.560.628	16,8	322	614
2012	32.100.409	1.634.952	19,6	3.116.740	10,30	5.580.516	15,8	293	559
2013	32.648.431	1.603.302	20,4	3.029.514	10,78	5.602.628	16,0	286	541

(Tabel 4, 2014) Statens Serum Instituts oversigt over antibiotikaforbrug i Danmark i årene 1995-2013.

Tabellen viser en oversigt over antibakterielle midler til systemisk brug og medtager derfor ikke lægemidler lokalbehandling eller lægemidler, der indeholder AB som sekundær komponent. (Statens Serum Institut, 2014)

Oversigten er opgjort i definerede døgndoser (DDD) og antal recepter (kure). DDD er fastsat af WHO (World Health Organization) ud fra en gennemsnitsdosis af lægemidlet pr. døgn (Statens Serum Institut, 2013).

Det er svært at sige noget om udviklingen i AB-forbruget uden at korrigere for det stigende befolkningstal. Derfor er tabel 5 fremstillet. Beregninger er vedlagt som bilag.

Korrigeret opgørelse over antibiotikaforbrug i Danmark

	Antal DDD	Antal per- soner	DDD pr. person	Antal re- cepter	DDD pr. recept
Procentvise ændringer korrigeret for stigende befolkningstal	25,28	2,07	14,4	-5,69	23,74

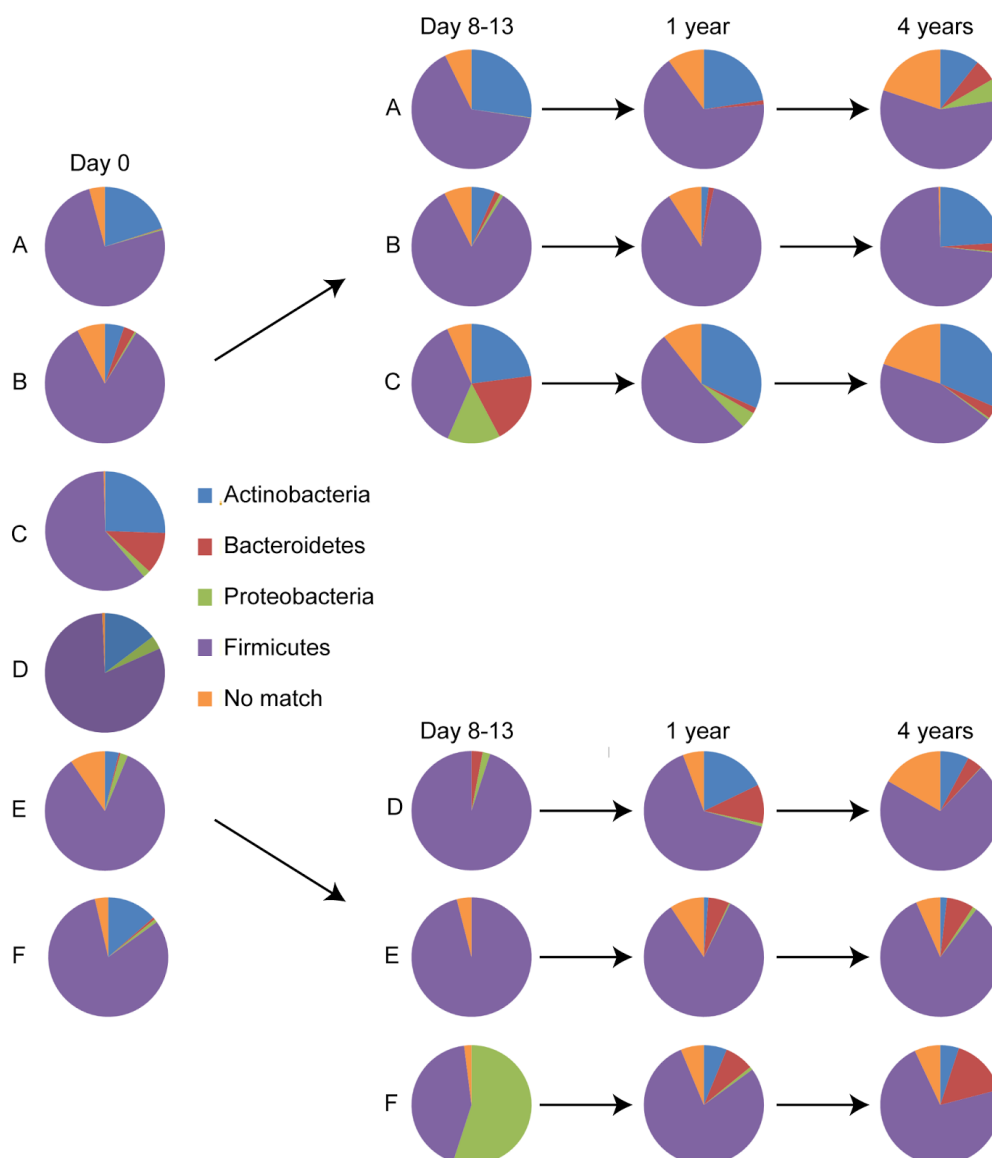
Tabel 5 Værdier vedrørende antibiotikaforbrug i Danmark beregnet på baggrund af overstående tabel (Tabel 4, 2014).

Ud fra tabel 4 ses det at der er en markant stigning i antal DDD. I tabel 5 ses det, at der stadig er tale om en markant stigning (25,28 %), og at denne derfor ikke blot skyldes det voksende befolkningstal. Ydermere ses der en stigning i antal personer, der modtager antibiotika, DDD pr. person, DDD pr. recept og der ses et fald af antal recepter pr. år.

Mikrobiota i tarmen

En antibiotikabehandlings indvirkning på tarmfloraen og den efterfølgende naturlige reetablering af mikrobiota i tarmen

Følgende afsnit omhandler indvirkningen af AB på tarmens mikrobiota og den efterfølgende naturlige reetablering.



(Figur 5, 2010) Diagrammer over fordelingen af phyla i fækale prøver på dag 0 (inden AB), dag 8 – 13, efter 1 og 4 år for tre kontrolpersoner (A, B og C) og tre antibiotikabehandlede patienter (D, E og F). 4 forskellige phyla (Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, og Bacteroidetes) blev undersøgt ved benyttelse af 16S rRNA pyrosekventering og T-RFLP (jf. analysemetodeafsnittet om sekventering) (Hedvig E. Jakobsson, Short-Term Antibiotic Treatment Has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome, 2004).

I forsøgene (Hedvig E. Jakobsson *et al.*, 2010), der ligger til grund for figur 5, er de 3 patienter blevet behandlet med samme AB-typer (Clarithromycin, Metronidazol og Omeprazol). Dette er den almindelige behandling mod *Helicobacter pylori*, som forårsager mavesår og mavekræft. Patienterne har modtaget behandlingen i forbindelse med duodenalsår (sår i tolvfingertarmen) og mavesår.

T-RFLP er benyttet for at vise ændringen i sammensætningen af dominerende bakterier i de fækale prøver, hvor pyrosekventeringen giver overblik over mængden af hver bakteriegruppe (Hedvig E. Jakobsson, *et al.*, 2010).

Figuren viser at de benyttede AB-typer har en indflydelse på sammensætningen af phyla i tarmene. Denne indflydelse ses ved, at diagrammerne, der viser fordelingen på dag 0, og diagrammerne der viser fordelingen på dag 8-14, er ændret væsentligt.

Der sker et fald i den procentvise andel af *Actinobacteria* efter behandling med AB, hvor der hos kontrolgruppen ikke ses en ændring. Der ses også en ændring i den procentvise mængde af *Proteobacteria*. Denne ændring er dog ikke entydig, da der skete et fald i mængden hos patient D og E, hvorimod der var en mangedobling af den procentvise mængde i fækal prøven fra patient F. Hos 2 ud af 3 af patienterne i kontrolgruppen ser det ud til, at mængden af *Proteobacteria* er forholdsvis stabil.

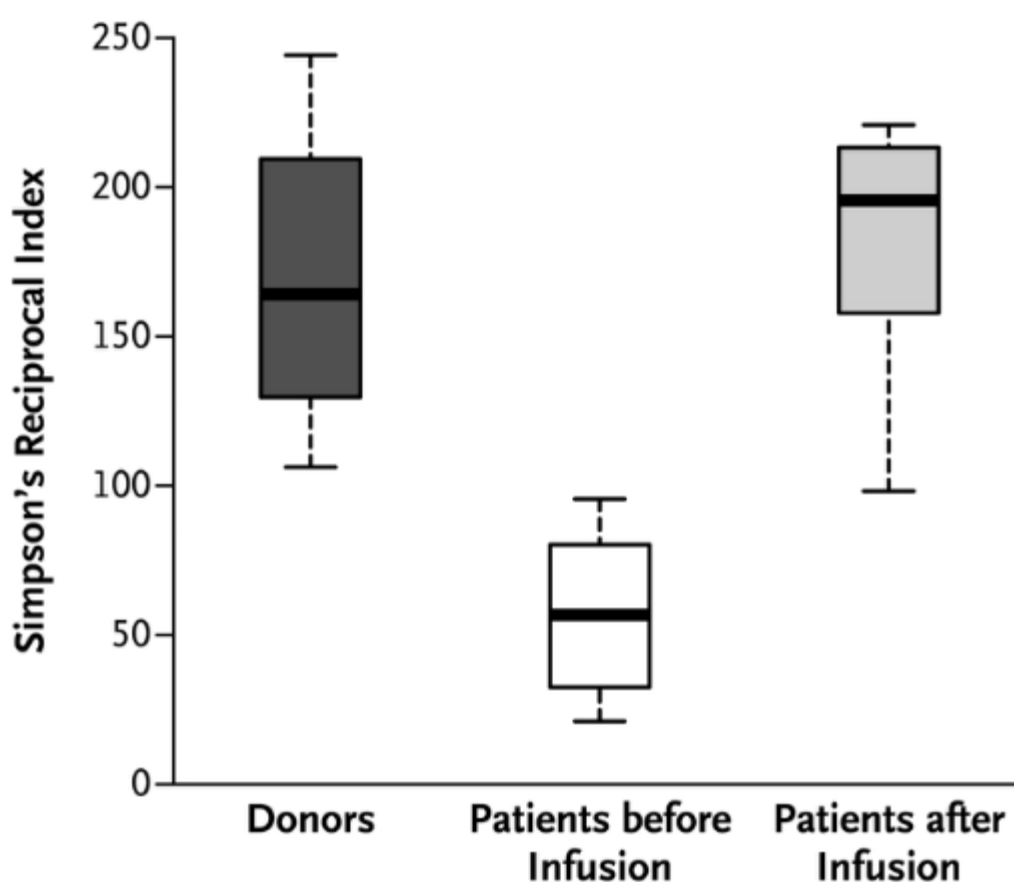
Andelen af *Bacteroidetes* stiger for alle patienterne et år efter AB-behandling, således at der en større andel af *Bacteroidetes* end inden behandlingen. Til sammenligning bliver andelen også langt større end hos kontrolgruppen.

Figuren viser samtidig, for alle 3 patienter behandlet med AB, at tarmens mikrobiota er tilbage til en stor mikrobiel diversitet i tarmen efter 1 år.

Assisteret reetablering af tarmfloraen

Følgende afsnit omhandler gennemgang af en række studier, som alle udtaler sig om assisteret reetablering af tarmens mikrobiota. Samtidig beskrives forskellige studier omhandlende behandling af CDI.

Diversiteten af mikrobiota i tarmen, for patienter før og efter fæcestransplantation, sammenlignet med diversiteten hos donor



(Figur 6, 2013) Diversiteten af mikrobiota i fækale prøver er vist i tre boxplot. Tallene repræsenterer prøver indsamlet fra 9 patienter, før fæcestransplantation og 14 dage efter, sammenlignet med diversiteten hos deres donorer. Tallene varierer mellem 0 og 250, hvor høje værdier repræsenterer en høj diversitet. Dette er en specifik udgave af et Simpson's Reciprocal Index. Figuren optræder oprindeligt i artiklen: Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. Disse forsøgsresultater er opnået ved 16S rRNA gen replikation ved brug af HITChip (Human intestinal Tract Chip).

Boksplottene viser, hvor meget patienternes gennemsnitlige diversitet har rykket sig efter FMT og hvor meget det ligner donors. Det ses på boksplottene, at patienterne har opnået en langt større diversitet i deres mikrobiota efter FMT.

Da der er tale om et gennemsnit, er det ikke muligt at kigge på hver enkelt patient i forhold til deres doner.

For at kunne deltage i forsøget, har der været krav til deltagerne om, at de skulle være mindst 18 år gamle, de skulle have minimum en 3 måneders forventet levetid, have haft mindst et tilbagefald af CDI og været på gentagne antibiotikakure. Donorerne er blevet screenet for væsentlige sygdomme, som tidligere beskrevet i afsnittet *Donorscreening*.

Assisteret reetablering af mikrobiota i tarmen, ved hjælp af fæcestransplantation

Phyla	Før FMT %	Efter FMT %	Donor %	Ændring	Forskel mellem Patient efter FMT og doner %
Firmicutes	43,6	51,6	65,4	Stiger med 18,3%	26,7
Bacterioidetes	1,3	32,3	32,8	24,8 gange så stor	1,5
Proteobacteria	48,2	11,2	0,73	Falder med 76,7%	93,5
Actinobacteria	Ikke en del af analysen				
Andre	6,9	4,9	1,07	Falder med 29%	78,2

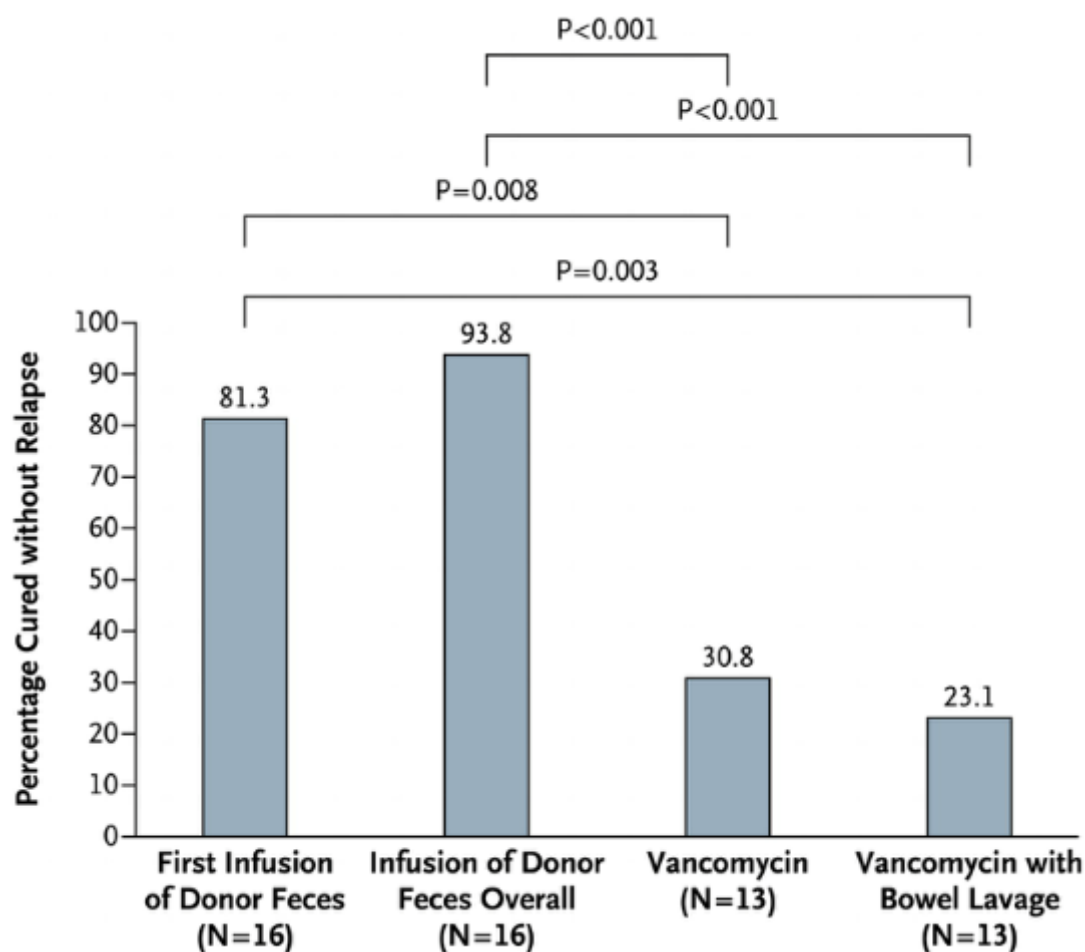
(Tabel 6, 2014) Tabellen viser fordelingen af phyla i tarmen for patienter før og efter fæcestransplantation, samt for donorerne. Resultaterne er opnået ved 16S rRNA sekventering af fækale prøver fra 10 patienter og donorer. Tabellen bygger på resultater frembragt af forskningsteamet bag artiklen: *Recovery of the Gut Microbiome following Fecal Microbiota Transplantation*.

Tabel 6 viser andelen af phyla før FMT, efter FMT og hos donoren. Derudover vises ændringen af phylafordeling hos patienten fra før til efter FMT og den procentvise forskel mellem fordelingen af phyla hos patienten efter FMT og hos donor. Den største stigning i andelen af phyla, ses ved Bacterioidetes, som findes i en mængde der er 24,8 gange større efter FMT end før. Ændringen er positiv, da denne lægger sig op af donors fordeling (for tilstedeværelsen af Bacterioidetes). Der er 1,5% forskel mellem tilstedeværelsen af Bacterioidetes hos patienten efter FMT og hos donor. Der er størst lighed i forhold til denne phyla mellem donor og patient.

Andelen af Firmicutes stiger med 18,3% fra før FMT til efter, andelen nærmer sig altså donors (med en forskel på 26,7%).

Proteobacteria er den sidste phyla der ses på i undersøgelsen. Her falder andelen fra før FMT til efter med 76,7%, hvilket er en stor ændring. Den procentvise mængde af Proteobacteria hos donor er lav i forhold til patienten før FMT. Selvom forskellen mellem den procentvise mængde af Proteobacteria hos patienten efter FMT og donor er stor (ligger på 93,5%), kan det ses at, mængden nærmer sig donors efter FMT.

Resolution af *Clostridium difficile* infektion hos patienter behandlet med hhv. Vancomycin uden lavement og med lavement eller fæcestransplantation



(Figur 7, 2013) I figuren afbildes den procentmæssige fordeling af patienter, kureret for CDI ved hjælp af fæcestransplantation, ved standard vancomycin-terapi alene eller i forbindelse med lavement. Da P-værdierne alle er under 0,05, er resulterne ikke opnået ved en tilfældighed.

Figur 7 viser hvor effektiv FMT er til at kurere CDI, i forhold til behandling med Vancomycin med og uden lavement. I alt er 43 personer blevet behandlet i dette forsøg. Alle patienter har fået tildelt deres behandling tilfældigt, det er et randomiseret og kontrolleret forsøg (jf. Beskrivelse i metoder). Fækalprøver er blevet testet for CDI med 16S sekventering og HITchip (jf. Underafsnittet om HITChip)

Studier omhandlende behandlingen af *Clostridium difficile* infektion med fæcestransplantation

Forfattere	Studiotype	Resultat	Kilde
Garborg et al.	Retrospektivt studie	40 patienter med tilbagevendende CDI, tidligere behandlet med vancomycin havde en succesrate på 83% efter behandling med FMT.	(Kjetil Garborg <i>et al.</i> , 2010)
Brandt et al.	Multicenter langsigtet opfølgningsstudie	Succes (> 90%) af 77 patienter behandlet med FMT, der forblev fri for tilbagevendende CDI.	(Lawrence J Brandt MD, <i>et al.</i> , 2012)
Van Nood et al.	Randomiseret kontrolleret forsøg	FMT var mere effektiv end vancomycin ved gentagende CDI. 81 % blev kureret ved FMT sammenlignet med 31 % behandlet med vancomycin.	(Els van Nood <i>et al.</i> , 2013)
Cammarota et al.	Systematisk gennemgang	536 patienter med CDI behandlet med FMT, behandlingen havde en succesrate på 87 %	(Ethan Gough, <i>et al.</i> , 2011)

(Tabel 7) Tabellen tager udgangspunkt i tabel 3 fra artiklen: Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. Tabellen viser en oversigt over forskellige typer studier med resultater omhandlende behandling af CDI med FMT.

Rapporten “Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea” (Kjetil Garborg *et al.*, 2010) er et retrospektivt studie (jf. afsnit om retrospektivt studie i analysemetodeafsnittet.). Studiet bygger på data løbende fra 1994-2008. Tre tests er blevet brugt for at undersøge tilstedeværelsen af CDI hos 40 patienter: Premier™ Toxins A&B testen (bioscience, Premier® Toxins A&B), Xpect® *Clostridium difficile* Toxin A/B testen (thermoscientific, 2015) og Immuno Card® Toxins A&B testen (bioscience, ImmunoCard® Toxins A&B) (jf. Afsnit om CDI-test i analysemetodeafsnittet). I første omgang blev testen Premier™ Toxins A&B brugt, derefter Xpect® *Clostridium difficile* Toxin A/B, og til de nyeste forsøg blev Immuno Card® Toxins A&B

testen anvendt. Gennemsnitsalderen i undersøgelserne er 75 år, hvilket er almindeligt inden for de forsøg denne rapport beskæftiger sig med. Forsøgene resulterede i succesrate på 83% efter behandling med FMT. Succeskriteriet defineres som værende; at patienterne ikke vender tilbage med CDI associerede diarre inden for 80 dage (Kjetil Garborg *et al.*, 2010).

Artiklen “Long-Term Follow-Up of Colonoscopic Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection” (Lawrence J Brandt MD, *et al.*, 2012) er en undersøgelse af indsamlede spørgeskemaer fra 77 patienter som er blevet behandlet for CDI med FMT mindst 3 måneder forinden. Data bygger derfor på patienternes egne observationer. Undersøgelsen viste at 82% følte sig kureret allerede efter 5 dage, og 17% følte en forbedring. Efter 3 måneder var 91% symptomfrie mod 9% tilbagefald eller manglende respons på behandling. Den gennemsnitlige alder for patienterne var 65 år (Lawrence J Brandt MD, *et al.*, 2012).

Analyse af rapporten ”Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*” er beskrevet i figur 7.

Rapporten “Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection” (Ethan Gough *et al.*, 2011) er et review skrevet ud fra 27 artikler er særligt udvalgt af i alt 66 artikler. Disse omhandler forsøg med fæcestransplantation som behandling af CDI udført på i alt 536 patienter. Da resultaterne kommer fra forskellige artikler, er metoderne, hvorpå fæcestransplantation er udført, også forskellige. De fleste er dog foretaget med lavement eller kolonoskopi. Patienterne, der er blevet behandlet i disse forsøg, er alle over 40 år, og størstedelen befinder sig i 60’erne. Det ses med tydelighed at fæcestransplantation har en generel og gavnlige effekt, med en succesrate på 87%.

Diskussion

Antibiotikaforbrug i Danmark

Da tabel 4 udelukkende indeholder informationer om antibakterielle midler til systemisk brug, og at opgørelsen kun indeholder informationer om AB solgt til enkeltpersoner i primærsektoren, og ikke salg til lægepraksis, bliver der med stor sandsynlighed solgt en langt større mængde AB end angivet. Stigningen i DDD pr. recept kan ifølge Statens Serum Institut skyldes, at der *”... har været anbefalet et stigende antal DDD pr. ’kur’. Dette gælder både højere dosis pr. dag og behandling i flere dage.”* (Statens Serum Institut, 2013).

Selvom antallet af recepter falder, er disse fordelt over et større antal personer. Dette tyder på at personer, der modtager gentagne AB-behandlinger, er faldende, hvorimod den samlede mængde personer, der modtager AB-behandling, er stigende. Det antages, at dette skyldes, at de længere og mere omfattende AB-kure er mere effektive ved behandling, og at det derfor ikke har været nødvendigt for de AB-behandlede individer at modtage efterfølgende behandling af samme infektioner.

Mikrobiota i tarmen

En antibiotikabehandlings indvirkning på tarmfloraen

I forbindelse med analysen, der ligger til grund for figur 5, er det nødvendigt at kommentere det lave antal involverede patienter og kontrolpersoner (i alt 6). Dette medfører en stor usikkerhed i forhold til resultaterne, da ændringerne i sammensætningen af phyla kan skyldes forskellige naturlige påvirkninger af tarmens mikrobiota. Kontrolgruppen, som ikke har modtaget behandling, er et eksempel på dette, da sammensætningen af phyla ikke er stabil. Hvis gruppen af patienter og kontrolpersoner havde været større, ville det være fordelagtigt at udregne et gennemsnit, som er mere stabilt overfor outliers end enkelte målinger for sig. Dette betyder, at resultaterne skal betragtes som en tendens.

Da patienterne alle er behandlet med de samme AB-præparater, er det muligt at konkludere, at disse specifikke typer AB (Clarithromycin, Metronidazol og Omeprazol) har en indflydelse på sammensætningen af phyla i tarmene. For at beskrive om denne ændring skyldes naturlige årsager, eller AB-behandlingen, bør en statistisk test foretages. Denne rapport nøjes med at vurdere resultatet visuelt.

De benyttede AB-præparater har en entydig virkning på Actinobacteria, da den procentvise andel falder for alle de involverede patienter.

Da diagrammet ikke viser den samme ændring i mængden af Proteobacteria for de 3 patienter, er det svært at konkludere, hvilken betydning de anvendte AB-typer har på denne phylum. Hvis analysen havde omfattet flere patienter, ville der sandsynligvis kunne konkluderes noget mere specifikt.

Andelen af Firmicutes stiger hos to ud af de 3 involverede patienter og falder markant hos den tredje. Denne forskel er påfaldende, da der ikke er de store udsving i de fækale prøver fra kontrolpersonerne. Andelen af Bacteroidetes ændres for de AB-behandlede, og dermed bliver denne langt større end i kontrolgruppen. Denne ændring ses først 1 og 4 år efter AB-behandling. Stigning indikerer, at der stadig er ubalance i tarmfloraen efter 4 år. Da det antages at kontrolgruppen er et eksempel på en sund bakteriesammensætning, er det bekymrende, at der er så stor forskel på andelen af Bacteroidetes mellem kontrolgruppen og patienternes.

Det er bemærkelsesværdigt, at der ikke ses den samme type ændring for hver phylum, da der er tale om AB med bestemte "targets". Det er muligt, at dette skyldes at inddelingen af bakterier ud fra phylum er for overordnet. Det er ikke muligt at se, præcist hvilke bakterier der hæmmes af AB eller eventuelt trives i et post-AB miljø. Der ses kun den samlede ændring for alle bakterier tilhørende de specifikke phyla.

Ydermere indeholder diagrammerne ingen informationer om ændringerne i bakteriesammensætningen i de 7 dage, hvor patienterne er under AB-behandling. Sådanne resultater ville være nyttige i forhold til at kunne vurdere ændringer i tarmfloraen øjeblikkeligt efter den første indtagelse af AB. Disse informationer kunne være med til at give et overblik over, betydningen af længden af en AB-behandling. Hvis der kunne ses en øjeblikkelig ændring, kunne det konkluderes, at en kort AB-kur muligvis skaber en ændring i samme grad som en længerevarende.

Sammensætningen af phyla er målt 1 - 6 dage efter endt AB-behandling for de forskellige patienter, hvilket også gør sammenligningsgrundlaget tyndt, da der naturligt kan ske en stor ændring på denne tid, som det bl.a. fremgår af kontrolperson C.

Da den benyttede dosis AB svarer til normaldosering (Tabel 4, 2014), giver figuren et godt billede af, hvordan en normal kur påvirker tarmfloraen. Det er muligt, at en anden dosis ville give et andet resultat.

Resultaterne er opnået ved 16S rRNA sekventering. Dette er fordelagtigt, da det er en metode, som har været almindelig for denne type undersøgelser, derfor er der et stort sammenligningsgrundlag i

forhold til andre undersøgelser af samme type. Metoden betragtes dog som forældet, da nyere metoder i dag kan give flere og mere specifikke resultater hurtigere.

På trods af det lave antal personer, der har deltaget i forsøget, er det muligt at udtale sig om, at der sker en ændring af sammensætningen af tarmens mikrobiota, ved behandling med Clarithromycin, Metronidazol og Omeprazol.

Disse specifikke AB-præparater bruges som et overordnet eksempel på AB, og det vurderes, at der er tale om en generel tendens. Altså; AB har en betydning for sammensætningen af tarmens mikrobiota. Dette er dog en grov generalisering, som kræver yderligere analyser af andre AB-typer på en større population.

Den naturlige reetablering af mikrobiota i tarmen efter en antibiotikabehandling

Da denne del af diskussionen tager udgangspunkt i samme figur som ovenstående afsnit (Figur 5, 2010), skal der derfor tages de samme forbehold, som tidligere nævnt.

Ud over en AB-behandlings kortsigtede indvirkning på tarmens mikrobiota, som beskrevet i det tidligere diskussionsafsnit, viser figur 4 perioden 1–4 år efter en AB-kur. Det ses, at i løbet af denne periode vender tarmfloraen tilbage til en høj diversitet. Det er ikke muligt at sige, om det er efter 2 måneder eller 1 år. For så vidt tjener målingen efter 4 år ikke andet formål end at understrege, om der er ændringer, eller nogen længerevarende effekt på tarmfloraen. Manglen på data mellem de to sidste prøver gør det svært at sige noget om, hvorvidt patienternes mikrobiota forblev stabil i de 3 år.

De 3 testpersoner har forskellig sammensætning af mikrobiota efter AB-behandlingen, hvilket betyder, at der naturligt er forskel på hvordan deres mikrobiota ser ud efter 1 og 4 år. Hvis der var taget prøver hver måned, ville der sandsynligvis kunne ses en mere blød overgang, i ændringen. Dette ville give mulighed for en mere specifikt udtagelse om, hvornår et individs tarmflora bliver stabil efter en AB-kur.

Ud fra iagttagelserne i afsnittene ” *En antibiotikasbehandling indvirkning på tarmfloraen*” og ” *Den naturlige reetablering af mikrobiota i tarmen efter en antibiotikabehandling*”, er det muligt at konstatere, at bestemte AB-typer påvirker tarmfloraen hos en person med en balanceret tarmflora. Dette er formentlig en generel tendens for alle AB-typer. Dette konstateres ved at der ses en markant ændring i mikrobiotaen, efter en AB-kur, men samtidig ses det tarmen naturligt inden for 1 år er vendt

tilbage til en divers mikrobiota. Det skal understreges, at dette kun er tilfældet for personer med en balanceret mikrobiota. For visse patienter sker denne etablering ikke naturligt. Et eksempel er patienter med CDI. Som nævnt i afsnittet ”*Fæcestransplantation*”, er der 20–30 %, som oplever tilbagefald efter AB-behandling (Statens serum institut, 2015). Disse tilbagefald skyldes en svækket tarmflora.

Dette eksempel kan bruges til at udtale sig generelt om patienter med svækket tarmflora. Derigennem ses det at patienter med en allerede svækket tarmflora og dermed et svækket immunsystem, har sværere at vende tilbage til en sund, balanceret mikrobiota efter behandling med AB.

Nogle mennesker opnår en stabil og divers tarmflora et år efter AB-behandling, for andre går der længere tid, og for en tredje gruppe opnås aldrig en stabil mikrobiota. Dette kan skyldes, infektioner i perioden mellem behandling med AB, inden der er skabt en sund, divers tarmflora. Der er derfor behov for endnu en AB-behandling.

De næste afsnit omhandler, hvordan disse mennesker kan have glæde af en assisteret reetablering.

Assisteret reetablering af mikrobiota i tarmen

Diversiteten af mikrobiota i tarmen for patienter før og efter fæcestransplantation, sammenlignet med diversiteten hos donoren

På trods af at boksplottene i figur 6 viser en stigning i diversiteten af bakterier efter FMT, er det svært at konkludere noget mere specifikt. Dette skyldes, at der er tale om et gennemsnit, og at det derfor ikke er muligt at undersøge ændringen for hver patient individuelt. Som tidligere beskrevet, er der dog visse fordele ved at arbejde med et gennemsnit.

Forsøget involverer 16 patienter, hvilket gør, at det ikke er omfattende nok. Dette er endnu en grund til at der ikke direkte kan konkluderes noget specifikt i forhold til FMT's indvirkning på mikrobiotaen. Det tyder på, at FMT-behandling kan ændre patienters tarmflora, således at denne bliver mere divers, såfremt at donorens tarmflora har en høj diversitet.

Disse forsøgsresultater er opnået ved 16S rRNA gen replikation og HITChip (jf. “En antibiotikakurs indvirkning på tarmfloraen”). Som nævnt er 16S rRNA sekventering en forældet metode og deler de samme fordele og ulemper, som beskrevet tidligere i diskussionen.

Assisteret reetablering af mikrobiota i tarmen ved hjælp af fæcestransplantation

Denne del af diskussionen bygger på resultaterne, der er afbildet i tabel 6. I denne form for undersøgelse testes der almindeligvis for 4 forskellige phyla ved hjælp af 16S rRNA sekventering, (jf. "En antibiotikabehandlings indvirkning på tarmfloraen".) Det er derfor bemærkelsesværdigt, at der ikke er testet for Actinobacteria.

Det fremgår at patienterne modtager AB-behandling, før FMT foretages, dette er almindelig procedure inden disse indgreb, som nævnt i afsnittet "Fæcestransplantation". Dette betyder at tabellen viser en rekolonisering af tarmfloraen.

Resolution af *Clostridium difficile* infektion hos patienter behandlet med hhv. Vancomycin uden lavement og med lavement eller fæcestransplantation

I figur 7 er de endelige resultater fra hele forsøget sat op, så der er overblik over udfaldet. Grafen tager udgangspunkt i procentdelen, som er blevet kureret for CDI i de tre forsøgsgrupper.

Her vises at FMT har en succesrate på 93,8%, det vil sige 15 ud af 16 patienter, er blevet kureret ved behandling med FMT. Dette er en langt større succesrate end en behandling udelukkende baseret på vancomycin, der har en succesrate på 30,8%.

I denne undersøgelse ses det, at FMT er mere effektiv som behandlingsmetode i forhold til standardbehandling med vancomycin. I et randomiseret studie som dette kan prøverne have været påvirket, bevidst eller ubevidst af laboratoriepersonalet. Dette kan påvirke forsøgsresultatet.

Studiet skal fremme opfattelsen af, at FMT er en bedre behandlingsmetode af CDI end den standardiserede behandling med AB. Det er muligt, at forfatterne har et ønske om at promovere FMT (Figur 7, 2013).

Sammenfatning af forskellige studier omhandlende behandling af *Clostridium difficile* infektion med fæcestransplantation

Tre af studierne, som er en del af tabel 7, er foretaget på grupper bestående af mindre end 100 patienter. Det 4. studie har et omfang på over 500 involverede patienter. Derfor kan det diskuteres, om noget kan stedsfestes, da antallet er lavt, kan der ikke foretages en større generalisering. Tendensen til at FMT er effektiv som behandling af patienter med CDI er entydig i forsøgene.

I forsøgene, som ligger til grund for det retrospektive studie, bruges tre forskellige CDI-tests. Det antages, at dette skyldes, at analyserne er foretaget over en længere periode. Det er dermed sandsynligt, at der har været en udvikling i teknologien, og dermed et større udbud af tests, af varierende priser, effektivitet og testtid. Ved at benytte forskellige CDI-tests, ændres omstændighederne, og derved kan der være usikkerheder ved resultaterne. Det forventes dog, at der er valgt forberede testtyper, med større nøjagtighed. Ved brug af tre forskellige tests, er der større sandsynlighed for, at mindst en af testene giver brugbare resultater.

Artiklen konstatere, at der er en succesrate på 83% for kurrering af CDI ved FMT. Definitionen af succesraten bygger på, at denne andel af patienterne ikke vendte tilbage til klinikken, for at modtage behandling mod samme type infektion indenfor 80 dage. Det er muligt, at nogle vendte tilbage efter længere tid, og at det derfor fremstår som om, disse blev kureret, selvom dette ikke var tilfældet. Det er også muligt, at de ikke er vendt tilbage, fordi de ikke var tilfredse med behandlingen på klinikken, og derfor valgte ny behandling andetsteds. Endnu en grund til, at denne definition ikke er tilstrækkelig, er, at patienterne kan være blevet forhindret i at vende tilbage af andre årsager, på trods af manglende kurrering.

En af de ovenstående artikler i tabel 7 er indsamlede spørgeskemaer. Derfor kan der være variation i, hvordan patienter vælger at beskrive deres symptomer. Dette skyldes blandt andet, at ikke alle mennesker er lige opmærksomme på kroppens signaler. Det ses nogle gange, at folk først bliver opmærksomme på sammenhængen mellem symptom og sygdom, når de bliver informeret om den mulige sammenhæng. Ydermere er det som regel mere præcist at teste for tilbagevenden af CDI, end at bedømme ud fra symptomer. Det primære symptom ved CDI er diarré. Diarré kan forekomme af forskellige årsager, og det er derfor ikke ensbetydende med tilbagevendende CDI.

Spørgeskemaerne er kun blevet besvaret af 77 patienter. En sådan størrelse, kan kun bruges til at vise en tendens i et normalt forløb.

Ydermere er FMT-behandlingerne er foretaget mellem år 2008 og 2010, og artiklen er udgivet i 2012. Det vil sige, at patienterne ikke har oplevet tilbagefald af CDI i mellem 3 og 5 år. Herved er det konkluderet at patienterne er kureret. Dette er en grov generalisering. Det kan være, at det er nødvendigt at holde øje med patienterne i længere tid, for at kunne udelukke tilbagefald. Det vurderes, at der, selv efter kortere tid, kan ses en tendens. Denne problemstilling forekommer ved alle nyere behandlingsmetoder.

Den tredje artikel nævnt i tabel 7 er diskuteret, i diskussionsafsnittet ”Resolution af *Clostridium difficile* infektion hos patienter behandlet med hhv. Vancomycin uden lavement og med lavement eller fæcestransplantation”.

Troværdigheden af den sidste artikel i tabel 7 kan betvivles, da forfatterne bag artiklen selv har udvalgt hvilke forskellige kilder, der danner baggrund for reviewet. Det er tydeligt at ingen artikler, der betvivler behandling med FMT eller mener, at det er skadeligt, er medtaget.

I alle forsøgene er patienterne fra ca. 35-85 år. Det er normalt ældre mennesker, som deltager i lignende forsøg. Dette skaber et stort sammenligningsgrundlag.

Når vi sammenligner figur 6 og tabel 6, ser vi begge steder, at patientens mikrobiota ligner donorens efter FMT. I figur 6, vises en ændring i diversiteten, hvorimod der i tabel 6 vises en ændring i bakteriesammensætningen på phylaniveau. Tabel 6 giver derfor et mere detaljeret resultat.

Det kan ses, at diversiteten af tarmens mikrobiota hos patienterne er blevet højere og ligner donors. Dette er fordelagtigt, både for opretholdelse af et velfungerende immunsystem, men også for at undgå et tilbagefald af CDI. Begge analyser har frembragt resultater ved hjælp af 16S rRNA sekventering, og de er derfor lette at sammenligne, selvom det er forskellige fokusområder.

Konklusion

På baggrund af denne rapport, konstateres det, at det ikke er muligt at lave en endegyldig konklusion, men at der i stedet ses klare tendenser.

Der er en tydelig sammenhæng mellem en sund tarmflora og et effektivt immunsystemet. Denne sammenhæng kommer til udtryk ved at tarmfloraens høje diversitet udfordrer og holder det adaptive immunsystem opdateret. Mikrobiotaens mangfoldighed reduceres ved behandling med antibiotika.

De fleste patienter vender tilbage til en divers tarmflora, der minder om udgangspunktet, 1 års tid efter en sådan behandling.

For nogle patienter er det mere kompliceret, at reetablere en balanceret mikrobiota. Dette kan skyldes, at patienterne forinden antibiotikabehandlingen har haft svækket tarmflora. Et eksempel på dette, er patienter, som lider af *Clostridium difficile* infektion.

For at assistere reetableringen hos svækkede individer, kan der udføres en fæcestransplantation. Med denne metode etableres en ny mikrobiota, som ligner den raske donors. På denne måde afhjælpes på nuværende tidspunkt tilbagevendende *Clostridium difficile* infektion med en succesrate på ca. 90 % mod ca. 30 % ved antibiotikabehandling alene.

Resultatet af en fæcestransplantation er, at modtageren opnår en divers tarmflora i en længerevarende periode. I denne periode er immunsystemet mere stabilt end tidligere grundet den høje diversitet i tarmfloraen. Der er ingen endegyldige undersøgelser af, hvor længe modtagerens mikrobiota ligner donorens.

Reetableringsforløbet for disse patienter, kan overføres til andre patienter med svækket tarmflora.

Perspektivering

Tarmfloraens betydning for kroppens generelle velbefindende er stadig et relativt nyt interesseområde. Det er et stort arbejde at kortlægge, hvilke sygdomme som lader sig påvirke af tarmens mikrobiota. Arbejdet er allerede påbegyndt. Dette leder hen til, at et voksende antal sygdomme, eventuelt kunne behandles med FMT.

Som nævnt i afsnittet om FMT tyder meget på, at der er en sammenhæng mellem den mikrobielle tilstand i tarmen og sygdomme som fedme, diabetes, autisme og depression.

Type 2 diabetes og fedme er særligt relevant, da der inden for det sidste årti, er observeret en voldsom stigning i antallet af disse (Sundhedsstyrelsen, 2013). Det har vist sig, at patienter som lider af førnævnte sygdomme også har en tarmflora med lav diversitet (Le Chatelier E *et al.*, 2013) Det kan derfor undersøges, om patienterne ville have gavn af FMT, for at øge diversiteten.

Selvom forbindelsen mellem tarmfloraen og psykiske sygdomme ikke umiddelbart er åbenlys, er denne sammenhæng påvist. Det gælder blandt andet depression, autisme og angst. Det kan derfor tænkes at disse sygdomme også vil kunne afhjælpes med FMT. (Lawrence J. Brandt *et al.*, 2013) (Jeremiah J. Faith *et al.*, 2014)

Da mælkesyretabletter eller yoghurt anbefales af nogle, som opfølgning på AB-behandling, kunne det være interessant at sammenligne brug af probiotika og FMT til reetablering af tarmens mikrobiota. Hvis omkostningerne bag indgrebet blev mindre, kunne det være en mulighed, at tilbyde mennesker med gentagende sygdomsforløb behandling med FMT. Dette kunne være med til at reducere antallet af tilbagefald og generelle sygdomsforløb og dermed mindske de samlede, langsigtede omkostninger.

I forbindelse med fremgangsmåden for FMT, er det relevant at se på optimering af denne, da de nuværende behandlingsformer er forbundet med store gener, og mange mennesker finder tanken om at få ført fæces gennem munden eller næsen frastødende. Derudover er der en risiko for perforering af tarmvæggen ved koloskopi (Lawrence J. Brandt *et al.*, 2013). Som løsning på dette er tarmbakterier som tablet fordelagtigt. Det ville være optimalt at udvikle disse, med specifikke sammensætninger af bakterier til bekæmpelse af bestemte sygdomme (Lawrence J. Brandt *et al.*, 2013). Ydermere vil dette eliminere behovet for donorer, og screeningsprocessen, da en del af bakterierne kan kultiveres i laboratorier.

Litteraturliste

- Alexander Swidsinski. (2005). *Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed*. World J Gastroenterol: Alexander Swidsinski, Vera Loening-Baucke, Herbert Lochs, Laura P. Hale. Retrieved from <http://www.charite.de/arbmk1/publikationen/2005mice.pdf>
- Ana Elena Pérez-Cobas, M. J.-A. (2013). *Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach*. Gut: Ana Elena Pérez-Cobas, María José Gosalbes, Anette Friedrichs, Henrik Knecht, Alejandro Artacho, Kathleen Eismann, Wolfgang Otto, David Rojo, Rafael Bargiela, Martin von Bergen, Sven C Neulinger, Carolin Däumer, Femke-Anouska Heins,. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3812899/#R7>
- Anna M. Seekatz, J. A. (2014). *Recovery of the Gut Microbiome following Fecal Microbiota Transplantation*. mBio: Anna M. Seekatz, Johannes Aas, Charles E. Gessert, Timothy A. Rubin, Daniel M. Saman, Johan S. Bakken, and Vincent B. Young,. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4068257/>
- Arumugam M. (2011). *Enterotypes of the human gut microbiome*. Nature: Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez. Retrieved from <http://www.nature.com/nature/journal/v473/n7346/full/nature09944.html>
- bioscience. (n.d.). *ImmunoCard® Toxins A&B*. meridian bioscience inc 11/12 kl:12:04. Retrieved from <http://www.meridianbioscience.com/diagnostic-products/c-difficile/immunocard/immunocard-toxins-a-and-b.aspx>
- bioscience. (n.d.). *Premier® Toxins A&B*. meridian bioscience inc. Retrieved from <http://www.meridianbioscience.com/diagnostic-products/c-difficile/premier/premier-toxins-a-and-b.aspx>
- Campbell. (2015). *Biology "A Global Approach"* 633-634. Pearson: Reece, Urry, Cain, Wasserman, Minorsky, Jackson.
- Casey Owens. (2013). *Fecal microbiota transplantation and donor standardization*. Cell Press: Casey Owens, Elizabeth Broussard, Christina Surawicz. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X13001339>
- Cecilia Jernberg. (2010). *Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota*. Microbiology: Cecilia Jernberg, Sonja Löfmark, Charlotta Edlund og Janet K. Jansson. Retrieved from <http://mic.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.040618-0?crawler=true&mimetype=application/pdf>
- Cecilia Jernberg, S. L. (2007). *Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota*. The ISME Journal: Cecilia Jernberg1, Sonja Löfmark1, Charlotta Edlund1,2 and Janet K Jansson. Retrieved from <http://www.nature.com/ismej/journal/v1/n1/full/ismej20073a.html>

- Centre for Reviews, a. D. (2009). *Systematic review*. CRD, University of York: Centre for Reviews, and Dissemination. Retrieved from https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf
- Consortium, T. H. (2012). *Structure, function and diversity of the healthy human microbiome*. Nature: Consortium, The Human Microbiome Project. Retrieved from <http://www.nature.com/nature/journal/v486/n7402/full/nature11234.html>
- Crochot, W. (n.d.). *Billede af mave tarmsystemet*. Wikipedia. Retrieved from [https://da.wikipedia.org/wiki/Tarm_\(anatomi\)#/media/File:Stomach_colon_rectum_diagram-da.svg](https://da.wikipedia.org/wiki/Tarm_(anatomi)#/media/File:Stomach_colon_rectum_diagram-da.svg)
- Donohoe, D. R. (2011, 11 29). *The Microbiome and Butyrate Regulate Energy Metabolism and Autophagy in the Mammalian Colon*. Cell Metab: Dallas R. Donohoe, Nikhil Garge, Xinxin Zhang, Wei Sun, Thomas M. O'Connell, Maureen K. Bunger, og Scott J. Bultman. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3099420/>
- DOS videnskabelige udvalg. (2011). *Godt i gang med forskning*. DOS. Retrieved from http://www.ortopaedi.dk/fileadmin/forskning/Forskningsvejledning_DOS_VU_MAJ_2011_endelig.pdf
- Ekstrøm, C. (2015). *Hypoteser, teststørrelser og p-værdier*. Københavns Universitet: Claus Ekstrøm,. Retrieved from <http://www.biostatistics.dk/isdals/overheads/week3-2-4.pdf>
- Els van Nood, M. A. (2013). *Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile*. New England journal: Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D., Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D., Joep F.W.M. Bartelsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D. Retrieved from <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1205037>
- Ethan Gough. (2011). *Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent Clostridium difficile Infection*. Oxford Journals Clinical Infectious Diseases: Ethan Gough, Henna Shaikh, og Ameer R. Manges. Retrieved from <http://cid.oxfordjournals.org/content/53/10/994.full.pdf+html>
- Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D., Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D., Joep F.W.M. Bartelsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D. Retrieved from <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1205037>
- Frank DN. (2015). *Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease*. Pediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition: Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3746045/>
- Gibson, G. (2003). *Microarray Analysis*. PLOS. Retrieved from <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0000015>
- Giraudeau, B. (2009). *Design effect in multicenter studies: gain or loss of power?* BMC Medical Research Methodologi: Emilie Vierron og Bruno Giraudeau. Retrieved from <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/9/39>
- Hansen, J. W. (2014). *Fæcestransplantation som behandling af Clostridium ulcerosa og metabolisk syndrom*. Videnskab: Jeppe West Carstensen og Axel Kornerup Hansen.
- Hansen, N. E. (2006). *I Perspektiv: livets molekyler kode*. Fysikforlaget: Niels Elbrønd Hansen. Retrieved from http://scitech.au.dk/fileadmin/site_files/science.au.dk/files/document1279.pdf

- Hedvig E. Jakobsson. (2010). *Short-Term Antibiotic Treatment Has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome*. Plos One: Hedvig E. Jakobsson, Cecilia Jernberg, Anders F. Andersson, Maria Sjölund-Karlsson, Janet K. Jansson, Lars Engstrand . Retrieved from <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009836#abstract0>
- Henrik Nielsen, J. Z. (2010). *genteknologi*. Den store Danske (Gyldendal): Henrik Nielsen, Jesper Zeuthen og Lotte Endsleff. Retrieved from http://www.denstoredanske.dk/Natur_og_milj%C3%B8/Biokemi_og_molekyl%C3%A6rbiologi/Molekyl%C3%A6rbiologi/genteknologi
- Jakob B. Seidelin. (2015). *Blødende tyktarmsbetændelse (colitis ulcerosa)*. Netdoktor.dk 13/12 kl:12:01. Retrieved from <http://www.netdoktor.dk/sygdomme/fakta/colitisulcerosa.htm>
- Jeremiah J. Faith. (2014). *Identifying Gut Microbe-Host Phenotype Relationships Using Combinatorial Communities in Gnotobiotic Mice*. Sci Transl Med: Jeremiah J. Faith, Philip P. Ahern, Vanessa K. Ridaura, Jiye Cheng, and Jeffrey I. Gordon.
- John Molloy, K. A. (2013). *The Potential Link between Gut Microbiota and IgE-Mediated Food Allergy in Early Life*. Int J Environ Res Public Health: John Molloy, Katrina Allen, Fiona Collier, Mimi L. K. Tang, Alister C. Ward, and Peter Vuillermin,. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3881164/>
- Julius M. Cruse, o. R. (1999). *Atlas of immunology*. Julius M. Cruse, og Robert E. Lewis: CRC Press LLC.
- Karlsson FH. (2012). *Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome*. Nat Commun: Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, Bäckhed F, Nielsen J. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3538954/>
- Katie L. Alexander, S. R. (2015). *Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity*. Immunol Rev: Katie L. Alexander, Stephan R. Targan, and Charles O. Elson,. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4080089/>
- Kjetil Garborg. (2010). *Results of faecal donor instillation therapy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea*. Scandinavian Journal of Infectious Diseases: Kjetil Garborg, Bjørn Waagsbø, Asbjørn Stallemaa, Jon Matrea og Anders Sundøyc. Retrieved from <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365548.2010.499541#.V17H9vkvehc>
- L. M. M. Mutch. (1989). *Follow up studies: design, organisation, and analysis*. Archives of Disease in Childhood: L M M Mutch, M A Johnson, og R Morley. Retrieved from <http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC1590099&blobtype=pdf>
- Lawrence J Brandt MD. (2012). *Long-Term Follow-Up of Colonoscopic Fecal Microbiota Transplant for Recurrent Clostridium difficile Infection*. Am J Gastroenterol: Lawrence J Brandt MD, MACG, Olga C Aroniadis MD, Mark Mellow MD, FACG, Amy Kanatzar BA, Colleen Kelly MD, Tina Park MD, Neil Stollman MD, FACG, Faith Rohlke BA and Christina Surawicz MD, MACG. Retrieved from <http://www.nature.com/ajg/journal/v107/n7/full/ajg201260a.html>
- Lawrence J. Brandt, M. O. (2013). *An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes*. Elsevier: Lawrence J. Brandt, MD, og Olga C. Aroniadis, MD. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016510713015873>
- Le Chatelier E. (2013). *Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers*. Nature: Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB,

- Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23985870>
- Lewis, J. M. (1999). *Atlas of Immunology side 115*. Julius M. Cruse og Robert E. Lewis: CRC Press.
- Ley RE, T. P. (2006). *Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity*. Nature: Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, og Gordon JI. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183309>
- Markus B Geuking, Y. K. (2014). *The interplay between the gut microbiota and the immune system*. Gut Microbes: Markus B Geuking, Yasmin Köller, Sandra Rupp, og Kathy D McCoy. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153781/>
- Mirjana Rajilić-Stojanović, H. G. (2009). *Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults*. Inviomental Microbiology volume 11 issue 7: Mirjana Rajilić-Stojanović, Hans G. H. J. Heilig, Douwe Molenaar², Kajsa Kajander, Anu Surakka, Hauke Smidt and Willem M. De Vos.
- Mostafa Ronaghi, M. U. (1998). *A Sequencing Method Based on Real-Time Pyrophosphate*. Sciencemag: Mostafa Ronaghi, Mathias Uhlén, Pål Nyrén. Retrieved from <http://www.sciencemag.org/content/281/5375/363.full>
- Olav Sand, Ø. V. (2007). *Fysiologi - Grundbogen1. Udgave 2*. Munksgaard.
- Patrick Gadd. (2015). *Mavetarmsystemet*. (P. "Biotech Academy DTU": Gadd, Ed.) Biotech Academy DTU. Retrieved from <http://www.biotechacademy.dk/Undervisningsprojekter/Gymnasiale-projekter/Sundhedsfremmende-Bioaktiv-Kost/Teori/Mavetarmsystemet>
- Prescott Harley Klein. (1999). *Microbiology*. WCB McGraw-Hill: Prescott Harley Klein,.
- Richard Kellermayer. (2014). *Microbiome Associations of Therapeutic Enteral Nutrition*. Nutrients: Rajesh Shah og Richard Kellermayer. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4245590/>
- Robert Mueller. (2011). *Microarrays*. EMD Team Fact Sheet: Robert Mueller,. Retrieved from http://www.itrcweb.org/documents/team_emd/Microarrays_Fact_Sheet.pdf
- RUC. (2015). *Studie Håndbogen*. Roskilde Universitet. Retrieved from https://www.ruc.dk/fileadmin/assets/natbas/NatBach_intra/Studiehaandbog_2015.pdf
- Sai Manasa Jandhyala. (2015). *Role of the normal gut microbiota*. World J Gastroenterol: Sai Manasa Jandhyala, Rupjyoti Talukdar, Chivkula Subramanyam, Harish Vuyyuru, Mitnala Sasikala, og D Nageshwar Reddy. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/>
- Shanahan, A. M. (2006). *The gut flora as a forgotten organ*. EMBO rep: Ann M O'Hara¹ og Fergus Shanahan,. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1500832/>
- Statens Serum Institut. (2013). *ATC-systemet og mængde opgjort i DDD*. Statens Serum Institut. Retrieved from <http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Laegemidler/ATC%20og%20DDD.aspx>
- Statens Serum Institut. (2014). *Oversigt over antibiotikaforbrug i Danmark i årene 1995-2013*. Statens Serum Institut,. Retrieved from <http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Laegemidler/Statistikker/Specifikke%20laegemidler/Brug%20af%20antibiotika.aspx>

- Statens serum institut. (2015). *Tema om Clostridium difficile*. Statens serum institut 5/11. Retrieved from <http://www.ssi.dk/Aktuelt/Temaer/Generelle%20temaer/Clostridium%20difficile.aspx>
- Stephanie Sobol, M. A. (2015). *Fecal Microbiota Transplant: Could Your Stool Save a Life?* Elsevier: Stephanie Sobol, MSN, Abigail Baker, MSN, Robin Konrad, MSN, Jody Miniard, ACNP. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1555415515007229>
- Sundhedsstyrelsen. (2013). *DANSKERNES SUNDHED*. Sundhedsstyrelsen. Retrieved from <http://sundhedsstyrelsen.dk/~media/1529A4BCF9C64905BAC650B6C45B72A5.ashx>
- Swidsinski A, W. J.-B. (2005). *Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease*. Wiley: Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, Hale LP, Lochs H. J Clin Microbiol. Retrieved from <https://books.google.dk/books?id=sebZcXmOuvYC&pg=PA205&lpg=PA205&dq=%5D+Swidsinski+A,+Weber+J,+Loening-Baucke+V,+Hale+LP,+Lochs+H.+Spatial+organization+and+composition+of+the+mucosal+flora+in+patients+with+inflammatory+bowel+disease.+J+Clin+Microbiol.+200>
- Sydney Brenner, M. J. (2000). *Gene expression analysis by massively parallel signature sequencing (MPSS) on microbead arrays*. Nature: Sydney Brenner, Maria Johnson, John Bridgham, George Golda, David H. Lloyd, Davida Johnson, Shujun Luo, Sarah McCurdy, Michael Foy, Mark Ewan, Rithy Roth, Dave George, Sam Eletr, Glenn Albrecht1, Eric Vermaas, Steven R. Williams, Keith Moon. Retrieved from http://www.nature.com/nbt/journal/v18/n6/full/nbt0600_630.html
- thermoscientific. (2015). *Xpect™ C. difficile Toxin A/B Test*. thermoscientific 11/12 kl:13:03. Retrieved from <https://www.thermoscientific.com/content/tfs/en/product/xpect-c-difficile-toxin-a-b-test.html>
- Thomas M. Schmidt. (2004). *Antibiotic-Associated Diarrhea Accompanied by Large-Scale Alterations in the Composition of the Fecal Microbiota*. Jurnal Of Clinical Microbiology: Vincent B. Young og Thomas M. Schmidt. Retrieved from <http://jcm.asm.org/content/42/3/1203.full>
- Torben V. Schroeder. (2014). *Randomiserede, kontrollerede studier*. Sundhed.dk opdateret 18/09: Schroeder, Torben V. Retrieved from <https://www.sundhed.dk/borger/sygdomme-a-aa/sundhedsoplysning/medicininformationer/den-fejlbarlige-medicin/randomiserede-kontrollerede-studier/>
- W F Bynum, o. H. (2015). *Howard Florey (1898-1968) and Ernst Chain (1906-79)*. UK Sciencemuseum 13/12 kl: 13:51: W F Bynum, og H Bynum. Retrieved from <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/people/howardfloreyernstchain.aspx>
- Willing BP, R. S. (2011). *Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism*. Nat Rev Microbiol: Willing BP, Russell SL, Finlay BB. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358670>
- Figur 1. (2015). *Fordelingen af bakterier i tarmen*. Lavet på baggrund af: [https://da.wikipedia.org/wiki/Tarm_\(anatomi\)](https://da.wikipedia.org/wiki/Tarm_(anatomi)) og: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/figure/F2/>.
- Figur 2. (2006). *DNA sekventering*. Matematik Kemi Fysik i PERSPEKTIV: Livets molekylære kode. Retrieved from http://scitech.au.dk/fileadmin/site_files/science.au.dk/files/document1279.pdf
- Figur 3. (n.d.). *Pyrosequencing*. DensityDesign Integrated Course Final Synthesis Studio" at Polytechnic University of Milan,. Retrieved from https://en.wikipedia.org/wiki/Pyrosequencing#/media/File:How_Pyrosequencing_Works.svg

- Figur 4. (2011). *Microarrays*. EMD Team Fact Sheet: Robert Mueller,. Retrieved from http://www.itrcweb.org/documents/team_emd/Microarrays_Fact_Sheet.pdf
- Figur 5. (2010). *Short-Term Antibiotic Treatment Long-Term Impacts on the Human Gut Microbiome*. "PlosOne": Hedvig E. Jakobsson, Cecilia Jernberg, Anders F. Andersson, Maria Sjölund-Karlsson, Janet K. Jansson, Lars Engstrand. Retrieved from <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009836#abstract0>
- Figur 6. (2013). *Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile*. Peter Speelman, M.D., Ph.D., Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D., and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.: Els van Nood, M.D.
- Figur 7. (2013). *Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile*. Peter Speelman, M.D., Ph.D., Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D., and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.: Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D., Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D., Joep F.W.M. Bartelsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D. Retrieved from <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1205037>
- Forsidebillede. (2014). *A new study carried out at three U.S. universities has found microscopic bacteria living in a person's gut could govern dietary choices and eating behaviour*. UK, Dailymail. Retrieved from <http://www.dailymail.co.uk/health/article-2727877/Cant-stick-diet-Your-GUT-BACTERIA-blame-junk-food-cravings.html>
- Tabel 1. (1999). *Antibiotikas virkemåde*. "Microbiology 4th edition": Prescott Harley Klein.
- Tabel 2. (2013). *Oversigt over udvalgte kriterier donor skal opfylde inden FMT*. Cell Press: Casey Owens, Elizabeth Brousseau og Christina Surawicz. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X13001339>
- Tabel 3. (2013). *Fecal microbiota transplantation and donor standardization*. Elsevier: Casey Owens , Elizabeth Broussard, Christina Surawicz,. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X13001339>
- Tabel 4. (2014). *Oversigt over antibiotikaforbrug i Danmark i årene 1995-2013*. Statens seruminstitut. Retrieved from <http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Laegemidler/Statistikker/Specifikke%20laegemidler/Brug%20af%20antibiotika.aspx>
- Tabel 6. (2014). *Recovery of the Gut Microbiome following Fecal Microbiota Transplantation*. "American Society for Microbiology": Anna M. Seekatza, Johannes Aasb, Charles E. Gessertc, Timothy A. Rubinb, Daniel M. Samanc, Johan S. Bakkend, Vincent B. Younga. Retrieved from <http://mbio.asm.org/content/5/3/e00893-14.full>
- Tabel 7. (n.d.). *Sammenligning af forskellige studier omhandlende CDI med FMT*. Bygget på figur06 kilde.

Bilag

Model for bakterievækst

I forbindelse med afsnittet ”fæcestransplantation” er der beskrevet hastigheden, hvormed bakterier deler sig. I *Biology, A Global Approach* (Campbell et al. S.633, 2015) beskrives det hvordan, en bakterie deler sig hver 1-3 timer, og selve delingsprocessen tager ned til 20 minutter. Ud fra disse informationer opstilles der en funktion, her ud fra udregnes den gennemsnitlige fordoblingstid for bakterier:

Der vælges en startværdi for væksten, her er det 1000. Derefter udregnes gennemsnittet mellem 1-3 timer og addere 20 for at få den tid det gennemsnitligt tager for bakteriekulturen at fordoble sig.

$$\frac{(1 + 3) * 60}{2} + 20 = 110 \text{ minutter} = 1 \text{ time} + 50 \text{ minutter}$$

Ud fra disse kan der opstilles en eksponentiel funktion for bakteriernes vækst, hvor værdien blot skal indsættes.

$$f(t) = 1000 * 2^{\frac{t}{110}}$$

Ved at indsætte antallet af timer på t s plads kan antallet af bakterier udregnes. Det antages at ingen eksemplarer går til grunde. Denne rapport tager udgangspunkt i et eksempel på 24 timer:

$$f(24) = 1000 * 2^{\frac{24}{110}} = 8.724.817$$

Procentberegninger

De procentvise ændringer i udskrivningen af antibiotika i perioden 1995-2013 er udregnet, og korrigeret for det stigende befolkningstal.

Beregningseksempel for antal DDD: for at korrigere for befolkningstallet findes forholdet mellem DDD over befolkningstallet for både 1995 og 2013:

$$\frac{24.260.61}{5.215.718} = 0.465 \dots \text{og} \frac{32.648.431}{5.602.628} = 5.827 \dots$$

Derefter udregnes den procentvise forskel mellem 1995 og 2013:

$$\frac{0.465 \dots}{5.827 \dots} * 100 = 25,28\%$$

Herefter kan eksemplet overføres de resterende kategorier.