



UiO • Universitetet i Oslo

Fekal mikrobiota transplantasjon ved residiverende *Clostridiodes difficile* kolitt

Et kvalitetsforbedringsprosjekt

Gruppe 12, Modul 8

Marie K. Langberg, Kristine Marie Birkeland, Camilla Ljosland Kvålseth, Hans-Hugo
Fredriksen Høiland, Lise Wessel Larsen, Ingrid Stenbeck og Sathuya Selliah

Profesjonsstudium Medisin

KLoK - Kunnskapshåndtering, Ledelse og Kvalitetsforbedring

Det medisinske fakultet UiO

Våren 2020

Sammendrag

Tema/problemstilling

Fekal mikrobiota transplantasjon (FMT) er i dag anbefalt som en behandlingsmetode ved residiverende *Clostridiodes difficile*-kolitt (CDC) ved manglende respons på standard behandling. Dette er et viktig tema da studier har vist at metoden er effektiv, med kurasjonsrater opp imot 70-90%. Prosjektets kvalitetsutfordring ligger i å se på kvalitetsforbedringstiltak ved FMT-behandling ved OUS, Ullevål sykehus, da dette kan ha betydning for implementering av metoden ved andre sykehus i Norge. Opprettelse av donorbank blir diskutert.

Kunnskapsgrunnlag

Ut ifra øverste nivå i kunnskapspyramiden og retningslinjer anbefales FMT ved residiverende CDC.

Tiltak/Kvalitetsindikatorer

Tiltaket vårt er å opprette en «donorbank» for å gjøre donormateriale mer tilgjengelig og FMT-behandling mer effektiv. Vår kvalitetsindikator for å måle eventuell forbedring etter implementert tiltak er “tid fra diagnostidspunkt av 2.gangs CDC-residiv til gjennomført FMT-behandling”. Tidsbruken for rekruttering av donor samt screening av denne må dokumenteres. Målet må være at denne tiden reduseres når man har etablert donorbank, altså kortere tid fra diagnose til FMT.

Ledelse/Organisering

Vi ønsker å opprette en prosjektgruppe som får ansvar for arbeidet med å få i gang en velfungerende donorbank. Tanken er at gruppen skal lede arbeidet gjennom en prosjektperiode på et år, der de følger trinnene i «Modell for kvalitetsforbedring» fra forberedelser til sluttevaluering. Dersom tiltaket evalueres som vellykket kan det forhåpentligvis fortsette, mer selvgående.

Konklusjon

Innføring av en donorbank vil gi en stabil tilgang til fekalia og sannsynligvis kreve mindre ressurser til screening totalt sett da det blir faste donorer. En annen fordel er at man slipper etiske dilemmaer som kan oppstå ved å spørre pårørende om å være donorer. Vi mener derfor at dette er en forbedringsprosess som bør innføres ved Ullevål Sykehus.

Innholdsfortegnelse

Del 1: Tema og problemstilling	4
1.1 Tema	4
1.2 Problemstilling.....	7
Del 2: Kunnskapsgrunnlag	10
2.1 Søkestrategi.....	10
2.2 Oppsummering av litteratur	11
2.3 Vurdering av metodologiske kvalitet.....	12
2.4 Konklusjon.....	13
Del 3: Dagens praksis, tiltak og indikatorer	14
3.1 Implementering av tiltak.....	17
Del 4: Prosess, ledelse og organisering	18
4.1 Modell for kvalitetsforbedring.....	18
4.2 Motstand	22
Del 5: Konklusjon	24
Referanseliste	26
Appendix	28

Del 1: Tema og problemstilling

1.1 TEMA:

Bruk av antibiotika påvirker tarmens flora. Når noen bakteriestammer dør, kan andre bakteriestammer få gode vekstvilkår. Clostridiodes difficile (CD) er en slik opportunist, og toksinproduserende CD er en hyppig årsak til antibiotikautløst kolitt. CDC kan forårsake alt fra mild diaré til svært alvorlige tilstander med potensielt dødelig utfall.

Standardbehandling består primært i seponering av utløsende antibiotika, samt målrettet antibiotikabehandling mot CDC. Mange blir friske av dette, men enkelte har ingen respons av antibiotikabehandlingen primært. I tillegg er det rapportert at opptil en av fire får tilbakefall innen tretti dager etter antibiotikabehandling (3). Tilbakefall kan forekomme opptil åtte uker etter endt standard antibiotikabehandling mot CDC.

Første residiv av CDC regnes som en pasient som under adekvat behandling (peroral vancomycin) mister sine symptomer, og som får tilbakefall av symptomene to til åtte uker etter at behandlingen er avsluttet. Residiverende CDC er definert som når infeksjonen kommer tilbake etter å ha residivert og blitt behandlet med antibiotika tre ganger (dvs. den initiale infeksjonen, samt 2 residiv). Det anbefales bruk av FMT ved residiverende CDC, på de steder der FMT kan utføres, (1) (4). Det forskes på innføring av FMT også ved tidligere stadier i sykdomsforløpet. Som et kvalitetsforbedringsprosjekt vil vi se på rutiner ved bruk av FMT, og foreslå tiltak for å bedre implementere bruk av FMT i behandlingen av residiverende CDC.

Tarmens flora – mikrobiota

Artsmangfoldet i tarmen er stort, da mellom 300-1000 bakteriearter kan være representert i tarmen. Imidlertid består bestanddelen, 99%, av totale tarmbakteriene av en sammensetning av 30-40 arter. Det er detektert en stor inter- og intraindividuell variasjon. En gruppe tarmbakterier er hovedsakelig felles mellom mennesker, men det er likevel store forskjeller i individets unike mikrobiomsammensetning. Mikrobetettheten varierer i de ulike segmentene i tarmkanalen, med colon som det største habitatet med opptil tusen milliarder (10^{12}) mikrobeceller per gram tarminnhold (5).

Men mye er fremdeles ukjent da 99% av tarmflorabakteriene er anaerobe. Anaerobe bakterier kan være vanskelig å dyrke frem i laboratoriekultur in vitro og en regner med at 40-80% av anaerobe bakterier ikke er dyrkbare i mikrobiologisk kultur (5). Det er har derfor vært svært begrensede muligheter for å få innsikt om det ukjente ved tarmens mikrobiom. Nye metoder i dag gjør det i større grad mulig med genomkartlegging av mikrobiomet for å kunne komme nærmere hva den består av og mikrobiomets funksjon, og dermed hvordan sykdom kan fremkomme og mulig behandles. Tarmfloraen er et komplekst økosystem og består ikke bare av bakterier, men også sopp, virus, protister og arkebakterier, og betydningen av disse og hvordan disse påvirker helse og sykdom er fremdeles ukjent.

Om fekal mikrobiota transplantasjon – tarmfloraterapi ved tarmflorainstabilitet

Tarmens mikrobiota har en rekke livsviktige funksjoner for menneskene, deriblant for metabolisme, immunsystemet og som beskyttende barriere mot andre farlige patogener. Floraen hos et individ anses for det meste å være stabilt, men mikrobevariasjonen kan påvirkes av faktorer som livsstil, diett, alder, sykdom og antibiotikabruk. Forstyrrelse av tarmens metabolske miljø og normale bakterieflorasammensetning kan gi opphav til sykdom (1).

Det forskes mye på behandling som ser på mulighet for gjenopprettelse av og justering av mikrobiota fra en sykdomsgivende tarmflorasammensetning til en mer gunstig profil. FMT er en metode for å overføre tarmflora fra en frisk donor over til en syk pasient. Fekalia kan benyttes da 60% av fekaltørrmassen er tarmflorabakterier (5). FMT er en anbefalt behandling ved residiverende CDC. I forskningssammenheng utforskes potensiale av tarmfloraterapi med FMT ved en rekke tilstander, deriblant andre tarmsykdommer som IBD og IBS, men også annet som Metabolsk syndrom, CFS-ME, Fibromyalgi, Parkinson, MS (6).

C. difficile – som sykdomsfremkallende patogen

Clostridioides difficile, tidligere kjent som *Clostridium difficile*, er en sporedannende gram positiv anaerob stav, hvor enkelte bakterievarianter kan produsere toksiner. Det er den toksinproduserende varianten som er sykdomsgivende. Hos enkelte individer er CD en del av normalfloraen i colon. Asymptomatiske bærere hos friske voksne anses å være under 5% (6), og hos spedbarn opptil 50% (7). Imidlertid kan bakterien overføres mellom individer, og det er en økt forekomst hos hospitaliserte pasienter.

CD anses å være den hyppigste årsaken til antibiotika-assosiert diare (20-30%), antibiotika-assosiert kolitt (50-70%) og antibiotika-assosiert pseudomembranøs kolitt (>90%) (8).

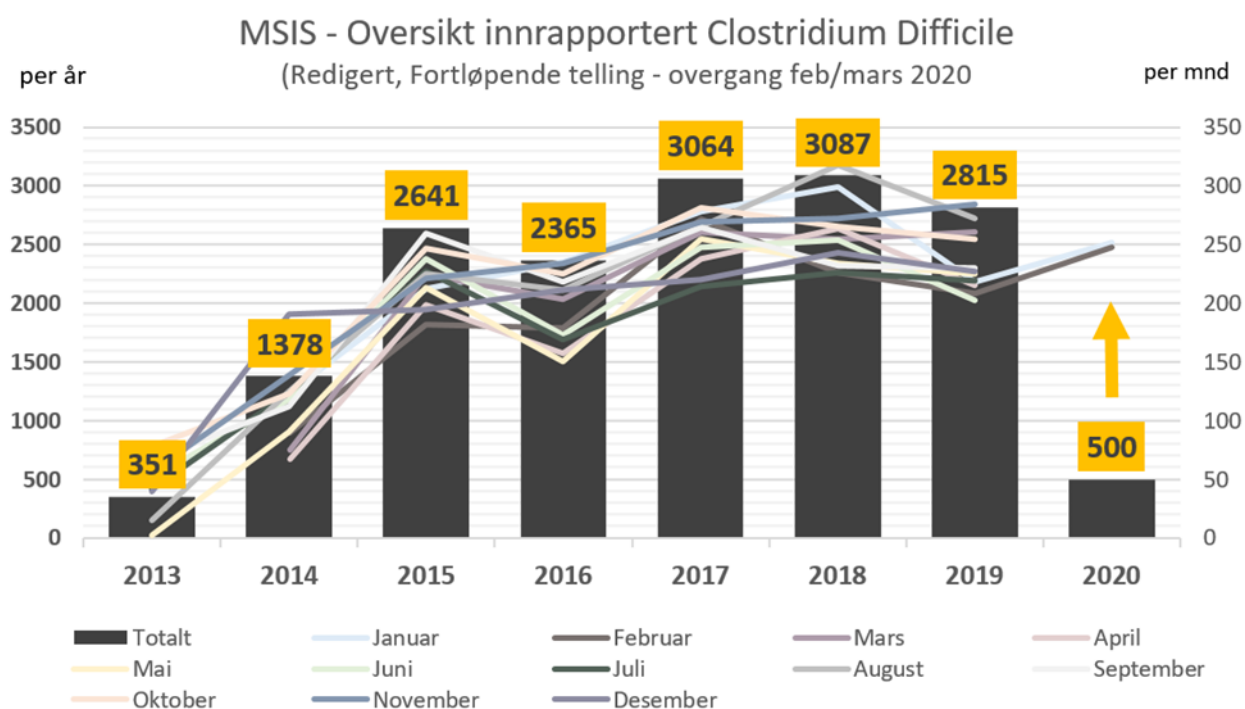
Symptomene på CDC kan oppstå både under antibiotikabehandling (fra første dag), men også en tid etter avsluttet antibiotika-kur (opp til 2-3mnd etter) (9). Eldre, komorbide og immunsvekkede er særlig utsatt for alvorlig sykdom (3). Kjente antibiotikatyper som er særlig assosiert med CDC er klindamycin, bredspektrede cefalosporiner og fluorkinoloner (10).

Symptomer på CDC varierer fra magesmerter, hyppig løs avføring, til kraftig alvorlig vandig diare, med slim og blod, høy feber og påvirket allmenntilstand. CD toksiner kan påvises mikrobiologisk med PCR fra en fekalprøve. Toksinproduserende CD er en Gruppe A meldepliktig sykdom i MSIS, som fra 2019 skal meldes både av laboratoriet og av diagnostiserende lege. Da PCR-toksinpåvisning forblir positiv opptil måneder etter infeksjon (11), kan ikke denne metoden brukes som kontroll av sykdommen. I sykehus isoleres pasienten etter kontaktsmitteregimet. Sporer kan overleve hånddesinfeksjonssprit, slik at håndvask med såpe anbefales. Sporene har betydning for miljøspredning og CD kolonisering av nye individer, og en antar at motstandsdyktige sporer som overlever i colon kan medvirke ved residiverende CDC (1).

Sykdomsbyrde – Hvorfor er dette viktig?

Globalt utgjør CDC et betydelig helseproblem. Omfanget ble i 2011 i USA rapportert til å ramme nesten en halv million mennesker, hvor 83000 fikk residiverende CDC og assosiert med ca. 29000 dødsfall (12).

I Norge er antall tilfeller som har blitt meldt inn i MSIS de siste 5 årene hatt i hovedtrekk en økende tendens (figur 1). I 2018 ble totalt 3086 tilfeller meldt. Trenden de siste årene viser mellom 200-300 nye tilfeller per måned (13). Folkehelseinstituttets smittevernveileder anslår at mellom 20-30% av pasientene med CDC får residiv. Enkelte kan ha kronisk residiverende diaré over år. Ved residiverende CDC har studier vist god effekt av FMT med kurasjonsrate på 70-90% (4). FMT-behandling er derfor en viktig behandling og kan bidra til reduksjon av antibiotika forbruk, og derved bidra til redusert resistensproblematikk som er en global trussel for helse.

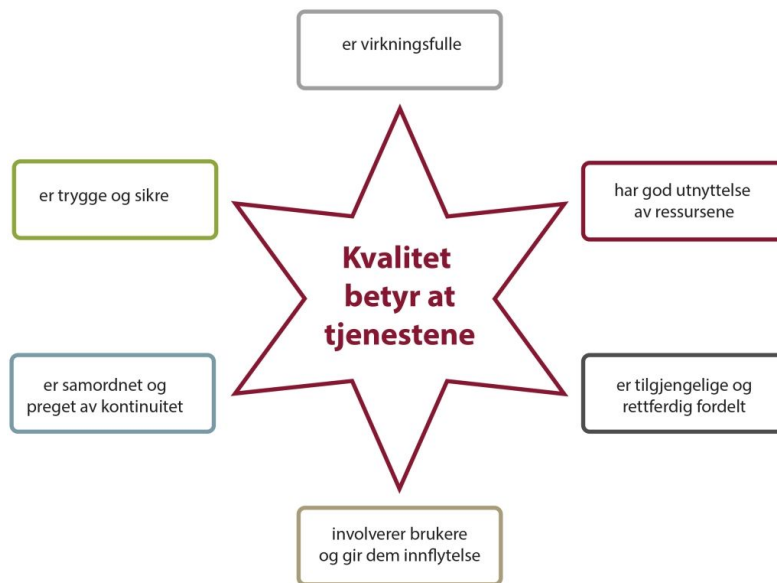


Figur 1: Fortløpende rapporterte tall fra MSIS (13). Gule bokser viser antall tilfeller per år. For år 2020 finnes kun tall for jan/feb., og gul pil representerer forventet utvikling.

1.2 Problemstilling

Dagens praksis og kvalitetsutfordringer

Det er et gap mellom kunnskapsbaserte anbefalinger om bruk av FMT og dagens praksis. Dette kan skyldes at FMT-behandling ikke er et behandlingstilbud ved alle landets sykehus. Metoden er ikke standardisert som også gir opphav til variasjon i praksis. Hvilken administrasjonsmetode, mengde av donormateriale og hyppighet av behandling som er optimal er ukjent. Ved OUS Ullevål gjøres dette i et samarbeid mellom Infeksjonsmedisinsk avdeling og Gastromedisinsk avdeling, (Figur 2: Appendix, illustrasjon behandlingsflyt). Donor av fekalia er ofte friske nære pårørende og dette krever ekstensiv utredning av både donor og fekalia, og dette er ressurskrevende. Opprettelse av en fekal donorbank vil kunne sikre fekalia med gunstig profil og redusere hyppigheten av screeningprosedyrer, da betydelige mengder donormateriale kan samles inn på et kort tidsrom. For å belyse kvalitetsutfordringer tilknyttet FMT-behandling i dagens praksis, vil dette bli vurdert ut ifra kjente kvalitetsmål i helsetjenesten, figur 3 (14). Alle disse punktene kan være utgangspunkt for kvalitetsforbedring.



Figur 3: Kvalitetsmål i helsetjenesten (14).

Er virkningsfulle: FMT-behandling er virksom og har vist god effekt ved residiverende CDC med kurasjonsrater på 70-90% (4).

Har en god utnyttelse av ressursene: FMT er en biologisk behandling som ble forsøkt metodevurdert i Nye metoder i 2015, uten at det ble behandlet videre. I søknaden ble det blant annet vurdert at FMT har effekt, er trygt og kostnadseffektivt. Videre sees potensiale for kommersielle aktører og standardisering av en donorbank fra friske, slik som det finnes blodbanker i dag (2). Dette vil kunne bidra til økt tilgang på donormateriale. Langvarig antibiotikabehandling er dyrt og kan ha store konsekvenser både for pasienten og samfunnet med økende resistensproblematikk.

Involverer brukere og gir dem innflytelse: Det er fremdeles ukjent hvilken administrasjonsmetode som er den mest optimale. Det er variasjon i tilgjengelige metoder, av den grunn kan administrasjonsmetode tilpasses enkeltvurderinger tilknyttet tilgjengelige metoder ved avdelingen, helsepersonellens erfaring og pasientens individuelle risikofaktorer og preferanse. Utprøvde metoder er blant annet FMT via nasogastrisk sonde (jejunum/duodenum), gastroskopi, coloskopi, klyster eller ved orale kapsler. Pasientens preferanser kan inkluderes i valg av administrasjonsmetode for FMT-behandling.

Er trygge og sikre: For å ivareta pasientsikkerhet er det nødvendig at donor og donormateriale for FMT-behandlingen gjennomgår en grundig og streng screening for patogene mikrober og alvorlige sykdommer. Opprettelse av en fekal biobank vil kunne være

ressursbesparende og man kan selektere ut materiale med en gunstig sammensetning. Videre er anbefalingen for FMT-behandling kun i setting der ekspertise er tilgjengelig, det vil si at metoden krever en viss form for sikkerhet i utøvelse (1). Kvalifisert og kompetent helsepersonell på tema er nødvendig for å ivareta pasientsikkerheten.

Det er ikke etablert en felles nasjonal norsk standard eller retningslinje for hvordan FMT-behandling reguleres eller bør utføres. Det er uavklart om metoden vurderes som legemiddel eller som celler/vev, og derav per tidspunkt ikke regulert i lovverk knyttet til dette. Bruk av FMT og hvordan dette utføres er per i dag knyttet til lokale forhold og erfaringer. Det finnes en rekke studier som anvender FMT i forskningssammenheng. Det finnes ikke et nasjonalt register på bruk av prosedyren FMT og hvordan oppfølging av dette er. Det er ukjent hvor utbredt metoden anvendes i og utenfor sykehus.

Er samordnet og preget av kontinuitet: FMT-behandling er for de fleste lite utbredt som et standardisert pasientforløp, og rammer for organisering av dette er hovedsakelig basert på kunnskapsgrunnlaget som foreligger og erfaringer opparbeidet lokalt der FMT er blitt utprøvd. Opparbeidelse av et godt tverrfaglig samarbeid mellom avdelinger, og evt. mellom primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten vil gi behandlingsforløpet mer sammenheng og kvalitet.

Er tilgjengelige og rettferdig fordelt: FMT-behandling er ikke et behandlingstilbud ved alle landets sykehus og metoden er ikke standardisert. Dette skaper variasjon i dagens praksis. Metoden anvendes i dag ved residiverende CDC ved enkelte sykehus. Omfanget av bruk av prosedyren, antall avdelinger som er involvert, antall sykehus som tilbyr og utfører behandlingen er ukjent. Ut ifra estimert antall pasienter som rammes av residiverende CDC antas det at det er et forbedringspotensial i å fange opp og tilby disse pasientene FMT-behandling. Per i dag er ikke FMT-behandling tilgjengelig og rettferdig fordelt i landet, dette gir rom for kvalitetsforbedring.

Del 2: Kunnskapsgrunnetaget

2.1 Søkestrategi

PICO

For å gjennomføre et systematisk søk for relevant kunnskapsgrunnlag, ble følgende PICO-spørsmål formulert:

P Populasjon: Pasienter med residiverende clostridioides difficile infeksjon.

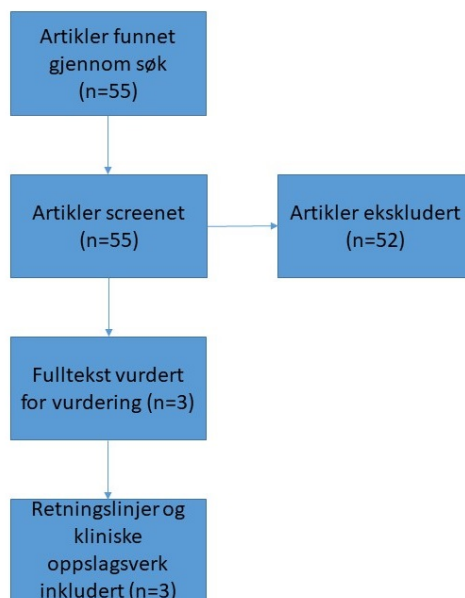
I Intervensjon: Fecal micribiota transplantasjon

C Kontroll: Standardbehandling (antibiotika).

O Utfall: Symptomfri i 70 dager etter behandling.

For å finne forskningsbasert kunnskap har vi gjort et pyramidesøk ved bruk av McMaster Plus. Søketreff fra øverst i pyramiden ble prioritert. Søkeresultatet er visualisert i figur 4 nedenfor. Søket ble gjort 23.01.19, med følgende søkeord: «clostridium difficile fecal microbiota transplantation». Fra dette fant vi to internasjonale oppslagsverk (UpToDate og BMJ Best Practice), og en britisk retningslinje som samsvarte med inklusjons- og eksklusjonskriteriene være (British Society of Gastroenterology and Healthcare Infection Society guidelines). I tillegg har vi funnet en nasjonal retningslinje på dette temaet, ved søk på Helsedirektoratet. Vi vil her oppsummere de ulike kildene, og vurdere dem i etterkant av dette.

Figur 4: Flytskjema ved kunnskapssøk:



2.2 Oppsummering av litteratur

Oppsummering av det kliniske oppslagsverket UpToDate

Ved residiverende CDC anbefaler retningslinjene FMT. FMT anses å være trygt og uten alvorlige bivirkninger. 70-90 prosent av pasientene som får FMT blir kurert. De gir en sterk anbefaling, basert på evidens av moderat kvalitet (4).

Oppsummering av det klinisk oppslagsverk, BMJ best practice:

BMJ best practice (15) oppgir at FMT er en opsjon hos pasienter med minst to residiv av infeksjonen, der antibiotika ikke har hatt effekt. Det oppgis at FMT er mer effektiv enn vancomycin og placebo, med «moderat-quality» evidens. Den systematiske oversikten (16) som oppga denne effekten, viser en RR på 0.41 (95% CI, 0.22-0.74) i forhold til vancomycin. Per nå anbefales det ikke FMT for alvorlig sykdom, eller hos pasienter med både CDC og IBD, da det kreves mer forskning på dette området.

Oppsummering av det retningslinjen til British Society Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS)

I den britiske retningslinjen anbefales FMT til alle med residiverende CDC, samt alle som har hatt én infeksjon og har risikofaktorer for flere episoder, inkludert alvorlige og kompliserte infeksjoner. Anbefalingen er sterk, og basert på evidens av god kvalitet (17).

Oppsummering av den nasjonale retningslinjen ved helsedirektoratet:

Helsedirektoratets (18) anbefalende behandling av primærinfeksjon med CDC er metronidazol eller vankomycin. Ved residiv anbefales ny runde med samme antibiotika. Det oppgis at FMT kan anvendes ved «gjentatte residiv», uten videre spesifisering, men at man med bakgrunn i daværende (08.01.2018) ikke kunne anbefale noen behandling som beste praksis.

2.3 Vurdering av metodologiske kvalitet:

Når vi har vurdert retningslinjene og oppslagsverkene, har vi brukt sjekklister fra helsebiblioteket (19): «*Sjekkliste for vurdering av en faglig retningslinje eller fagprosedyre*» og «*Sjekkliste for vurdering av artikler i kliniske oppslagsverk*». Sjekklister bestod av henholdsvis 23 og 10 punkter, der en kunne velge «ja», «uklart» og «nei». Tabellene er lagt ved som vedlegg. To forfattere gjennomførte vurderingene.

Vurdering av det kliniske oppslagsverket UpToDate.

Av listens 10 punkter svares det «ja» på ni punkter og «uklart» på et punkt, dvs at UpToDate overholder nesten alt som skal til for å være et godt klinisk oppslagsverk. Det fremstår uklart hvordan søkestrategi de har brukt for å finne dokumentasjon for at FMT er beste behandling ved residiverende CDC. De har kildehenvisninger, men angir ikke søket sitt. Det er derfor ikke mulig å vurdere om de har gjort et søk som inneholder all relevant dokumentasjon for å avgjøre om denne behandlingen bør være anbefalt eller ikke. For ytterligere detaljer på vurdering av UpToDate se tabellen «Vurdering av kliniske oppslagsverk».

Vurdering det klinisk oppslagsverk, BMJ best practice:

Listen svarer til åtte «ja», et «uklart» og et «nei». Det fremstår uklart hvordan søkestrategien er gjennomført. Som ved UpToDate ovenfor, har de kildehenvisninger, men angir ikke søket videre. Det punktet som bortfaller, er at oppslagsverket ikke kommer med en vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Derimot har kilden som BMJ henter anbefalingen sin fra en gradering

(20), og fremkommer i realiteten med en gradering. Graderingen er «strong recommendation/moderate quality of evidence». Ut ifra sjekklisten og kildene som det blir bygget på, fremstår oppslagsverket av høy kvalitet.

Vurdering av retningslinjen til British Society Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS)

Av de 23 punktene skåret retningslinjen “ja” på 20 av punktene, «uklart» på to og «nei» på ett punkt. Det er uklart hvilke faktorer som kan hemme og fremme bruk av retningslinjen, og om retningslinjen er støttet av råd og/eller verktøy for bruk i praksis. Det er gitt et sammendrag av retningslinjene, men det finnes ikke pedagogiske verktøy, pasientbrosjyrer eller annet som bør tilbys sammen med retningslinjen. Retningslinjen inneholder ikke vurderingskriterier for monitorering og/eller evaluering av etterlevelse av den kliniske retningslinjen. For ytterligere informasjon se tabellen «Vurdering av retningslinjer».

Vurdering av den nasjonale retningslinjen ved helsedirektoratet

Retningslinjen skåret «ja» på 19 punkter, «uklart» på tre punkter og «nei» på ett punkt. Retningslinjen til helsedirektoratet skåret på de samme punktene som den britiske retningslinjen, se tabell, med unntak i punktet «anbefalingene er spesifikke og entydige». Dette punktet er uklart, da retningslinjen ikke kan spesifisere når det er anbefalt med FMT fremfor antibiotika. Basert på sjekklisten alene fremkommer denne retningslinjen troverdig og av høy kvalitet. Dog er FMT en relativt ny behandlingsmetode for CDC og mye av kunnskapsgrunnlaget for dette temaet er fra de siste årene. Denne retningslinjen er sist oppdatert 08.01.18, og er planlagt oppdatert innen 2021. Anbefalingene blir av den grunn ikke nødvendigvis bygget på dagens kunnskapsgrunnlag. Av den grunn må man være noe kritisk til denne retningslinjen.

2.4 Konklusjon:

De kliniske oppslagsverkene og den britiske retningslinjen anbefaler FMT ved minimum to residiv av CDC. Den norske retningslinjen oppgir at FMT kan forsøkes ved gjentatte residiv, men kommer ikke med en anbefaling for hva som er best praksis av antibiotika og FMT. Vi konkluderer derfor med at FMT er indisert for pasienter med residiverende CDC.

Del 3: Dagens praksis, tiltak og indikatorer

Mikrosystemet vi har valgt for denne oppgaven er infeksjonsmedisinsk avdeling ved Ullevål sykehus. Vi ønsker å forbedre dagens praksis rundt håndteringen av FMT ved residiverende CDC.

Infeksjonsavdelingen ved Ullevål sykehus har klare retningslinjer for hvordan man skal håndtere disse tilfellene og de skiller klart mellom første og andre residiv. Vi kontaktet Olav Øktedalen, som er ansvarlig for metodeboken til infeksjonsavdelingen på Ullevål sykehus, og overlege Aleksander Rygh Holten, som jobber ved infeksjonsmedisinsk avdeling på Ullevål sykehus.

Behandlingsregimet - slik det er beskrevet i metodeboken til infeksjonsavdelingen (21):

- Det forsøkes først å seponere antibiotikumet som kan være mulig utløsende årsak til CDC, eller bytte til et mindre toksindrivende antibiotikum, og deretter se an tilstanden i 2-3 dager før man eventuelt igangsetter direkte behandling av infeksjonen.

Antibiotikavalg ved ukomplisert infeksjon:

- **Metronidazol tbl 500 mg x 3 i 10 dager** ved lettere klinisk bilde og ikke risikopasient for utvikling av alvorlig kolitt. Ved manglende bedring etter 4-5 dagers behandling, vurderes overgangen til vankomycin.
- **Vankomycin kapsler 125 mg x 4 i 10 dager.**
 - Førstevalg ved moderat og alvorlig klinisk sykdomsbilde.
 - Førstevalg hos pasienter med høy risiko for å utvikle alvorlig kolitt.

Residivsituasjon:

Residiv er definert som nye kliniske symptomer innen åtte uker etter forrige episode. Dette forekommer hos 15-30% ved metronidazol- og vankomycin-behandling. Risikopasienter for residiv er de med høy alder, vedvarende antibiotikabruk, tidligere residiv, tidligere alvorlig kolitt samt komorbiditet.

Ved første residiv er det tre alternative tilnærminger som forsøkes;

- **Vankomycin i 10 dager med påfølgende avtrappende vankomycin-dose over flere uker eller påfølgende pulsbehandling i 3 dager over 3 uker.**

- **Fidaksomicin** har samme effekt ved førstegangsinfeksjon som vankomycin, men det har færre påfølgende CDC-residiv, men dette medikamentet er svært kostbart.
- **Rifaximin** som påfølgende behandling etter initial vankomycinbehandling som alternativ til vankomycin i nedtrappende dose eller pulsbehandling.

Respons på behandling (effekt) måles gjennom frekvens og konsistens av feces, og forventes som regel i løpet av de første 2-3 dagene under pågående antibiotikakur.

Andre residiv er definert som når det er administrert to tidligere kurer med metronidazol eller vankomycin, eventuelt fidaksomicin. Da er FMT aktuelt som behandling. Det er rapportert 8-9 pasienter årlig med andre gangs residiv ved vårt mikrosystem, disse får FMT- behandling.

FMT som behandling av CDC ved Ullevål Sykehus

Dette er beskrevet som en generell prosedyre, men ifølge Olav Øktedalen gjennomføres det likevel ikke systematisk. Ifølge Aleksander Rygh Holten er det mange faktorer som inngår i vurderingen av behandling, og hver pasient vurderes individuelt. Faktorer man må ta hensyn til er blant annet multimorbiditet samt behovet for antibiotika av annen årsak enn CDC i tillegg. Holten forteller at FMT tidvis gis som behandling ved første residiv dersom 1) det utviklet seg komplikasjoner som alvorlig kolitt under første antibiotikakur, 2) det foreligger risikofaktorer for ytterligere residiv, 3) ved manglende respons etter 5-6 dager på antibiotika. Det er ingen fast rutine eller utarbeidet retningslinje rundt FMT ved 1. residiv, men dette er avgjørelser som tas underveis og individuelt basert på erfaring, klinisk skjønn og faktisk klinisk bilde. Den store kliniske byrden er likevel residiv som oftest kommer i løpet av de første 8 uker etter seponering, altså andre residiv. Da er det rutine at alle tilbys fekal installasjon som ny behandling, med mindre det foreligger kontraindikasjoner som alvorlig matvareallergi, pågående antibiotikabehandling og sterk immunsvikt. Sistnevnte er en relativ kontraindikasjon.

For at man skal kunne gjennomføre FMT, må man ha tilgjengelig feces. Ifølge Metodeboken skal det være frossen fæces tilgjengelig på infeksjonsmedisinsk laboratorium (KIS), og denne skal være donert fra frisk giver som er screenet for relevante sykdommer. Ett helsepersonell ansatt på infeksjonsavdelingen er donor og gir feces med måneders mellomrom.

Vedkommende testes for aktuelle bakterielle, virale og andre mikrobielle agens som er

aktuelle i en smittesammenheng. I realiteten rekrutteres også donorer fra familie eller nære bekjente av pasienten.

Vanligvis administreres FMT via gastroskopi (ned i duodenum). Dette er et samarbeid mellom infeksjonsleger, gastroenterologer og laboratoriepersonalet ved infeksjonsavdelingens lokale laboratorium (KIS). Infeksjonslegen vurderer indikasjonen for behandlingen med fekal installasjon, gastroenterologen utfører endoskopi med installasjon, laboratoriepersonalet forbereder fecesblandingen.

Tilgjengeligheten av feces kan fungere som et hinder for gjennomføring av FMT. Denne kan variere fra pasient til pasient ettersom man i dag benytter seg av pasientens nærkontakter og er avhengig av at deres feces blir oppfyller kriterier for å benyttes ved FMT. Særlig dersom man også skal vurdere FMT ved første residiv som er betydelig hyppigere enn andre residiv. Derfor mener vi dette er et punkt som er tilrettelagt for kvalitetsforbedring. Særlig siden det er vist at FMT har svært god effekt ved CDI. Ved å innføre en “donorbank” som et tiltak til kvalitetsforbedring ønsker vi at FMT blir mer tilgjengelig, og at flere pasienter får dette som et behandlingsalternativ ved residiverende CDI.

Ved Harstad sykehus er man i gang med et forskningsprosjekt som forsøksvis prøver å få i gang en donorbank. Bakgrunnen for dette er at uten en bank tar det lengre tid før behandlingen kan gjennomføres, fordi man skal finne donor, screene vedkommende og deretter høste feces før det kan installeres. Det er anbefalt at dette foreligger som en prosedyre.

Tiden som brukes på å finne og screene donorer må kartlegges. Dersom det er mangel på donorer kan dette være en årsak til faktisk kvalitetssvikt. En kan tenke seg at risikoen for mangel på donormateriale reduseres dersom det foreligger en etablert donorbank med tilstrekkelig feces. Det kan forekomme uforutsette situasjoner i helsevesenet der det redusert tilgang på donorer, for eksempel ved en epidemi. For å være forberedt på slike situasjoner vil allerede etablerte lager med screenet feces være nyttig. En annen situasjon som kan føre til mangel på donormateriale, er at donoren ansatt ved avdelingen blir syk eller går på langvarig antibiotikakur og dermed ikke kan donere feces. En kan også tenke seg at pasienten ikke har noen aktuelle å rekruttere som donor. Samtidig kan man stille et etisk spørsmålstegn ved å spørre pasienten om å rekruttere donor da dette er anbefalt behandling som bør kunne tilbys

av sykehuset selv. Med tanke på antibiotikaresistens bør man være proaktive og FMT vil være et godt behandlingsalternativ som kan gi redusert antibiotikabruk.

En utfordring som er rapportert blant fagpersoner nå er “fecofobi” for feces fra kjente donorer. Dette unngår man dersom det foreligger en fecesbank, som blodbank, da man gjør dette mer klinisk.

3.1 Implementering av tiltak

Før nye tiltak innføres gjennomfører man undervisning for dem som er involvert i tiltaket. Vi har fått rapport om at man generelt møter lite motstand blant fagpersoner ved innføring av nye metoder da de fleste er positive til fremskritt og utvikling. På sikt vil dette kunne være et steg mot at FMT kan innføres som rutinebehandling enda tidligere i CDI-forløpet.

Vi tenker at tiltaket er gjennomførbart. Utfordringen er hvordan man skal rekruttere donorer og etablere en “donorpool” som donerer feces regelmessig. I Harstad, der dette fremdeles er på et forskningsstadium, rekrutterer friske, unge personer fra en lokal videregående som lønnes per gang. Rekruttene screenes, deretter høstes feces i fire til åtte uker før de screenes på nytt. Da kan man benytte det som er høstet i mellomtiden fordi da er man sikre på at de ikke er blitt syke i tiden imellom. En utfordring er om man har anledning til å videreføre betalingsordningen etter endt forskningsstadium, eller om det må bli frivillighetsbasert som blodbanken.

Vår kvalitetsindikator for å måle eventuell forbedring etter implementert tiltak er “tid fra diagnositidspunkt av andre gangs CDC-residiv til gjennomført FMT-behandling”. Tidsbruken for rekruttering av donor samt screening av denne må dokumenteres. Målet må være at denne tiden reduseres når man har etablert donorbank, altså kortere tid fra diagnose til FMT.

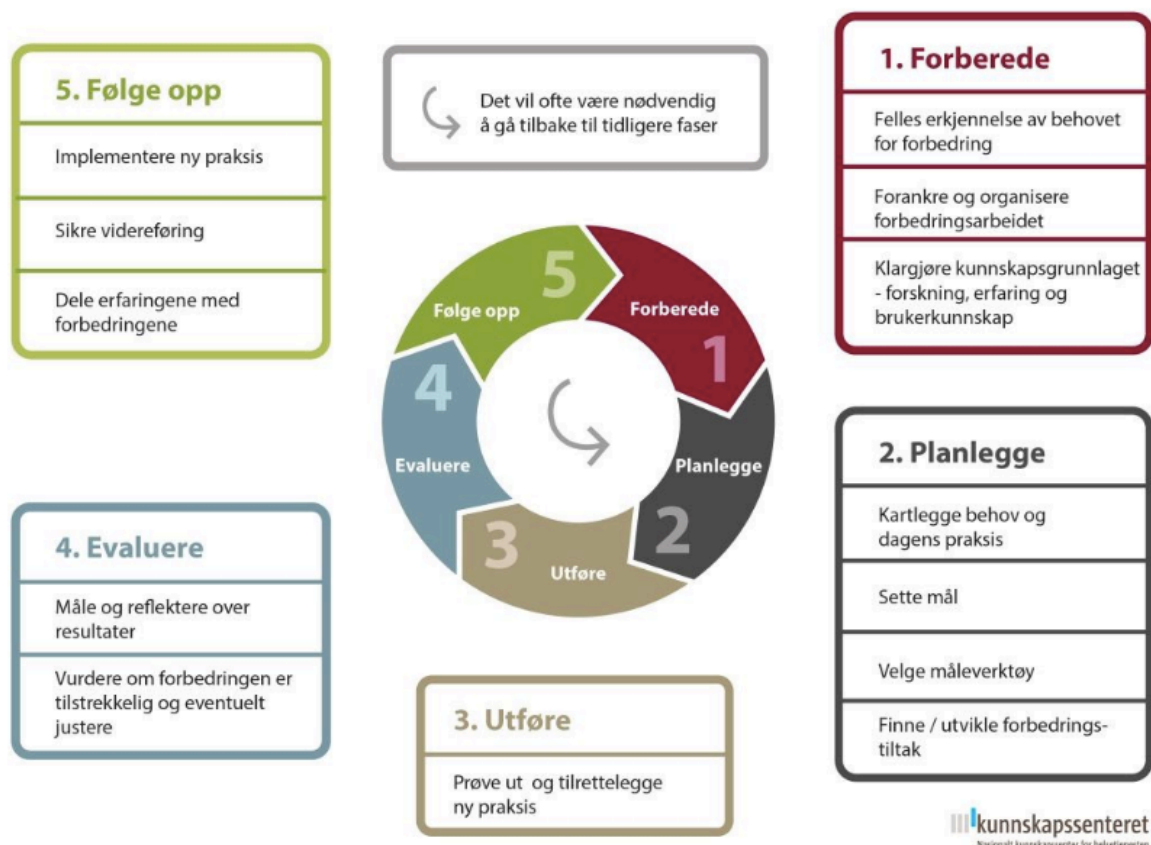
Kvalitetsindikatoren vi har valgt, er relevant, den er målbar, pålitelig og mulig å endre. Det er ikke rom for fortolkning siden indikatoren er en konstant. Kvalitetsindikatoren vil gi informasjon som kan tyde på redusert tidsbruk og mer effektiv behandling og dermed mer effektiv ressursbruk og eventuelt kortere liggetid på sykehus.

Del 4: Prosess, ledelse og organisering

4.1 Prosess, ledelse og organisering

Når vi skal opprette en velfungerende donorbank har vi valgt å bruke «Modell for kvalitetsforbedring» som hjelpemiddel for hvordan man kan gå fram. Modellen ble lansert av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, og er blitt utviklet i flere omganger. I dette prosjektet bruker vi den nyeste versjonen som består av punktene «forberede», «planlegge», «utføre», «evaluere» og «følge opp». Fasene er ledd i en sirkel slik at man skal se at dette er en kontinuerlig prosess, der man kan komme tilbake til punkter utover i forløpet (14)

Figur 5:



Forberede

Før et forbedringsprosjekt må det først være en felles erkjennelse av behovet for forbedring (22). Erkjennelsen kommer i dette tilfellet fra at vi har funnet kunnskapsgrunnlag for at FMT er en anbefalt behandling. For å kunne gjennomføre FMT-behandling i tilfredsstillende grad trenger vi en velfungerende donorbank.

Vi foreslår å sette sammen en arbeidsgruppe som får ansvar for prosjektet og evaluere resultatene. Med i gruppen bør det være noen fra alle involverte avdelinger og representanter fra de mest sentrale yrkesgruppene (14).

I dette tilfellet ville vi hatt med en lege fra infeksjonsmedisinsk avdeling og en fra gastromedisinsk avdeling, samt en sykepleier fra gastromedisinsk avdeling. Gruppeleder kan for eksempel være avdelingsleder ved infeksjonsmedisinsk avdeling.

Før oppstart må prosjektet forankres i ledelsen og blant de ansatte. For å oppnå dette kan prosjektgruppen legge fram kunnskapsgrunnlaget for ledelsen og ansatte, og forklare hvordan man vil gå fram med å opprette en donorbank. Dette bør gjøres både på infeksjonsavdeling og gastromedisinsk avdeling da begge disse avdelingene blir involvert i tiltaket.

Planlegge

Dagens praksis i mikrosystemet er beskrevet ovenfor.

Når vi skal sette mål, ønsker vi at de skal være SMARTE: spesifikke, målbare, ansporende, realistiske, tidsbestemte og at det er enighet om målene. Målet her er å innføre en velfungerende donorbank slik at FMT blir lett tilgjengelig. For å sette et spesifikt målbart mål kan vi gå ut fra at en velfungerende donorbank alltid bør ha tilgjengelig feces, for eksempel at det alltid er 20 «doser» med feces tilgjengelig. Målet er altså både spesifikt og målbart. Det er realistisk at det skal kunne gjennomføres da FMT allerede er et behandlingstilbud, og at man i Harstad også forsøker å gjøre det på denne måten. Vi foreslår at målet bør være å ha en godt fungerende biobank etter ett år. Tanken er da at det skal være et prosjekt i ett år hvor det er ekstra fokus på og tilrettelegging for å få gjennomført tiltaket, med hyppige evalueringer og at man etter dette regner med at det er mer selvgående og blir en fast praksis.

Som måleverktøy for å vurdere om vi har oppnådd målene kan det lages registreringsskjema for hvor mange pasienter som får behandlingen og om det var tilgjengelig feces i donorbanken. Man kan dessuten se på hvor mange ganger prosedyrekoden for FMT brukes.

Når prosjektet er satt i gang er det viktig å komme tilbake til de ulike punktene i Modell for kvalitetsforbedring for å se om det bør gjøres endringer og forbedringstiltak. Man bør fra starten av prosjektet oppfordre både ansatte og donorer til å komme med forslag til forbedringer underveis. Forbedringer kan også komme etter samarbeid med andre

mikrosystemer som bruker samme behandling, i dette tilfellet kan det være Sykehuset i Harstad.

Utføre (se figur 7)

I begynnelsen

- Opprette en prosjektgruppe
- Undervisning om kunnskapsgrunnlag til ansatte som skal være involverte
- Møte eventuell motstand

Etter forankring i ledelsen og enighet om mål

- Ungdommer ved en videregående skole kan bli spurt om å bli donorer
- Informasjonsmøte eller mail til ungdommene med informasjon om behandlingen og hva det å være donor går ut på
- Lage et digitalt program for registrering av donorer
- Lage spørreskjemaer som donorer skal svare på for å screene for sykdommer, utenlandsreiser osv.
- Lage en standardpakke av blodprøver, avføringsprøver og eventuelt andre prøver som skal tas av donorer som en screening for om de er friske.
- Lage skjemaer donorene må fylle ut hver gang før de gir avføring for å sikre at ikke nye ting har oppstått siden sist

Ved oppstart av prosjektet

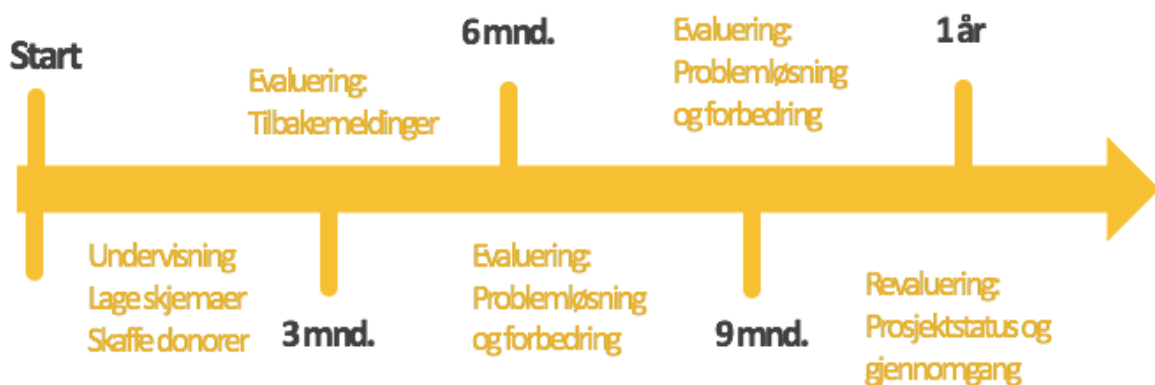
- Sørg for registrering i skjemaer

Hver tredje måned i løpet av det første året

- Se om registrene blir fylt ut og om retningslinjene følges
- Møte med involverte ansatte om deres erfaringer og forslag til forbedringer
- Møte innad i prosjektgruppen om endringer som skal gjøres ut fra tilbakemeldinger og sykluser i modellen for kvalitetsforbedring.

Etter ett år

- «Sluttevaluering» av prosjektgruppen sammen med involverte ansatte.
- Vurdering om tiltaket er godt nok implementert til å avslutte prosjektperioden, men videreføre tiltaket.



Figur 6: Innføringsplan: Tidslinje for implementering av tiltak

Evaluere

Som tidligere nevnt tenker vi å ha devalueringer hver tredje måned, med oppstart etter tre måneder. Det vil da kontrolleres at registreringsskjemaene brukes av alle leger som gir den aktuelle behandlingen, og at skjemaene fylles ut på riktig måte. Prosjektgruppen har ansvar for å samle inn denne informasjonen, og eventuelt arrangere videre opplæring dersom skjemaene ikke brukes konsekvent av alle de involverte. Samtidig bør man ha et møte med ansatte som er involvert i prosjektet. Dette er viktig for å utforske deres erfaringer med gjennomføringen av prosjektet. De ansatte kan komme med nyttige tilbakemeldinger og erfaringer med behandlingen, og informere om hvordan det har vært å følge nye rutiner. De ansatte har sannsynligvis også forslag til forbedringer for gjennomføring av prosjektet. Deretter tenker vi å ha et møte innad i prosjektgruppen, der man gjennomgår tilbakemeldinger fra de ansatte. I dette møtet bør man også gjennomgå tilbakemeldinger fra pasienter som har blitt behandlet underveis i prosjektet. Dersom det blir bestemt at man ønsker å gjøre endringer i prosjektet, er det prosjektgruppen som har ansvar for å informere alle de involverte. Etter ett år skal det være en sluttevaluering med en grundig gjennomgang av prosjektet. Her bør både prosjektgruppen og ansatte som har vært involvert delta. Først bør prosjektgruppen gjennomgå evalueringsskjemaene for å få en oversikt over hvor mange pasienter som har mottatt behandling med FMT, og om det da var nok feces tilgjengelig. Dersom pasienter i denne pasientgruppen i stedet har mottatt en annen type behandling, er det viktig å få en oversikt over hvorfor denne avgjørelsen ble tatt. Om det er grunnet en dårlig fungerende donorbank vil det være nyttig å vite. Har donorbanken til enhver

tid hatt fæces tilgjengelig, eller har det vært behov for å spørre familie eller andre pårørende om å være donor? Har manglende tilgang på fæces påvirket valg av behandling hos pasienter? Man må også undersøke om de ansatte har fulgt rutinene riktig, og om eventuelle endringer i rutinene har nådd ut til alle involverte i behandlingen.

Videre bør man ha et møte med leger og sykepleiere fra både infeksjonsavdelingen og gastromedisinsk avdeling, som har vært involvert i den praktiske gjennomføringen av prosjektet. Her skal man diskutere hvordan prosjektet har fungert og hvordan tilbakemeldinger underveis har bidratt til å forbedre prosjektet. Det er viktig å diskutere hvilke aspekter av prosjektet som ikke har fungert optimalt, og hvordan dette kan løses i fremtiden. Irritasjonsmomenter eller motstand hos de ansatte må tas opp og man må forsøke å finne løsninger på dette. Det kan også være nyttig å ha samtaler med pasienter for å få et innblikk i hvordan det oppleves å motta behandling med FMT. Pasientene kan også bidra med å fortelle om rutinene har fungert som ønsket gjennom deres behandlingsforløp.

(Se på kvalitetsindikatorer - fra punkt 3)

Følge opp

Ved å gjennomføre devalueringer hver tredje måned vil det være mulighet for å gjøre endringer fortløpende i prosjektet. Slike endringer kan være aktuelt dersom prosjektet ikke fungerer optimalt eller hvis det oppstår uforutsette utfordringer. Ved utfordringer kan man samarbeide med andre mikrosystemer som har gode rutiner for behandling med FMT, for eksempel Sykehuset i Harstad.

Dersom man ved sluttevalueringen kommer frem til at man ønsker å fortsette donorbanken, må det utarbeides en plan for videreføring av rutinene slik at de kan vedvare etter prosjektperioden. Det kan også tenkes at man i løpet av prosjektperioden ikke har fått et tilstrekkelig grunnlag for å vurdere om man skal innføre de nye rutinene. I dette tilfellet kan det være nødvendig med en forlengelse av prosjektperioden. En mulig årsak til dette kan være at for få pasienter ble involvert i prosjektet og dermed fått behandling med FMT.

4.2 Motstand

Ved oppstart av en donorbank kan man tenke seg at en form for motstand kan være «fecofobi», altså «frykt» for avføring, blant potensielle donorer som blir spurt. Dette kan gjøre det vanskelig å rekruttere donorer fordi det kan ses på som mer ekkelt å donere avføring enn for eksempel blod til blodbanken. Man kan forsøke å møte denne motstanden med å forklare at det blir anonymt hvor avføringen kommer fra og at pasienten som får behandlingen

vil få det gjennom koloskop. Man kan dessuten forklare at FMT i noen tilfeller kan erstatte antibiotika og dermed gi mindre resistensutvikling, noe som er enda en god grunn til å bidra til dette prosjektet.

Del 5: Konklusjon

Sammendrag

FMT er en metode for å overføre tarmflora fra en frisk donor over til en syk pasient (5). Dette kan gjenopprette og justere mikrobiota hos pasienten fra en sykdomsgivende tarmflorasammensetning til en mer gunstig profil. Denne metoden har vist seg å være en effektiv behandlingsmetode ved residiverende CDC, med kurasjonsrater opp mot 70-90% (4). FMT er derfor anbefalt som behandling ved residiverende CDC, det vil si etter tre fullførte antibiotikakurer mot CDC (4)(1). I dag er det et gap mellom kunnskapsbaserte anbefalinger om bruk av FMT og dagens praksis, og bruken av FMT varierer mellom ulike sykehus. Infeksjonsavdelingen ved Ullevål Sykehus har klare retningslinjer for hvordan man skal håndtere FMT ved residiverende CDC. FMT er aktuelt som førstelinjebehandling ved andre residiv av CDC (21). På Ullevål Sykehus er behandling med FMT beskrevet som en generell prosedyre, men ifølge Olav Øktedalen, ansvarlig for metodeboken til infeksjonsavdelingen på Ullevål sykehus, gjennomføres det likevel ikke systematisk. En mulig årsak til varierende bruk av FMT er manglende tilgjengelighet av behandlingsmetoden. En viktig faktor for å kunne tilby FMT er tilgang på fekalia. Ved Ullevål sykehus skal det ifølge Metodeboken brukes fekalia som doneres en frisk giver som er screenet for relevante sykdommer (21). En ansatt på infeksjonsavdelingen er donor og gir feces med måneders mellomrom. I realiteten rekrutteres også donorer fra familie eller nære bekjente av pasienten. Vi mener at tilgjengeligheten av feces kan fungere som et hinder for gjennomføring av FMT, og at opprettelse av en fekal donorbank vil kunne øke bruken av behandling med FMT.

Vurdering om prosjektet bør gjennomføres

En viktig fordel ved å opprette donorbank er at man sikrer tilgang til en tilstrekkelig mengde fekalia med gunstig profil, noe som videre kan øke bruken av FMT. En donorbank gjør behandling med FMT mer rettferdig fordelt, da flere pasienter vil ha tilgang på behandlingsmetoden. Ved å ha en donorbank slipper man også å spørre pasienten om å rekruttere en donor, og man slipper dermed dette etiske dilemmaet. En donorbank vil også være mindre ressurskrevende fordi det reduserer hyppigheten av screeningprosedyrer, da betydelige mengder donormateriale kan samles inn på et kort tidsrom, fremfor å bruke ulike donorer for hver pasient.

Opprettelse av en donorbank ved Ullevål Sykehus er gjennomførbart, men kan være ressurskrevende da det må utarbeides gode rutiner for hvordan donorbanken skal drives.

Likevel mener vi at dette prosjektet vil være ressursbesparende på lang sikt. Det er ikke etablert en felles nasjonal norsk standard eller retningslinje for hvordan FMT behandling reguleres eller bør utføres. Det er uavklart om metoden vurderes som legemiddel eller som celler/vev, og det er derfor per tidspunkt ikke regulert i lovverk knyttet til dette

Totalt sett mener vi at opprettelse av en donorbank har mange mulige fordeler, og at disse er langt større enn ulempene. Vi mener derfor at prosjektet bør gjennomføres.

Fremtidsperspektiv og videreførende tanker

De gode resultatene av FMT ved residiverende CDC har gjort at forskere og klinikere vurderer FMT som førstevalgsbehandling ved primærinfeksjon med CDC. En pågående norsk forskningsstudie har dette på agendaen, etter gode resultater i en pilotstudie som viste at FMT var like god eller bedre enn standard antibiotikabehandling (23).

Andre ser på FMT som behandlingsmulighet ved en rekke andre tilstander der en ser at tarmfloraen kan spille en rolle. Mennesker har over 10 ganger så mange tarmmikrobeceller enn eukaryote humane celler. Dette utgjør billioner mikrober som lever i et komplekst samspill med oss (5). Vi får stadig økende forståelse for dette komplekse samspillet innen helse og sykdom, og dette er et ekspansivt felt innen medisinen hvor mye fremdeles er ukjent. Det forskes deriblant på bruk av FMT som behandling ved andre tarmsykdommer som IBD og IBS, og ved andre sykdommer som Metabolsk syndrom, CFS-ME, Fibromyalgi, Parkinson og MS (6). Framtiden vil vise om FMT-behandling kan ha noe for seg i utvidet sammenheng. En sikkerhetsscreenet donorbank kan også i denne sammenheng være nyttig å ha tilgjengelig.

Referanser

1. Borody T, Ramrakha S. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent Clostridioides (formerly Clostridium) difficile infection UpToDate2020 [cited 2020 03.03]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fecal-microbiota-transplantation-for-treatment-of-recurrent-clostridioides-formerly-clostridium-difficile-infection>.
2. Kunnskapsenteret. Fekaltransplantasjon i behandling av magetarmsykdommer nyemetoder.no: MedNytt; 2014 [cited 2020 03.03]. Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/Metodevarsel%20Fekal.pdf>.
3. Lamont JT, Kelly CP, Bakken JS. Clostridioides (formerly Clostridium) difficile infection in adults: Clinical manifestations and diagnosis UpToDate [cited 2020 03.03]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clostridioides-formerly-clostridium-difficile-infection-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
4. Kelly C, Lamont J, Bakken J. Clostridioides (formerly Clostridium) difficile infection in adults: Treatment and prevention UpToDate [cited 2020 03.23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clostridioides-formerly-clostridium-difficile-infection-in-adults-treatment-and-prevention?fbclid=IwAR2sPRjrv4iWlgVt8j808Cv2QaiM176foGCCmz4zHh6a8NQKsJe3Bp1Q5bo>.
5. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. The Lancet. 2003.
6. Goll R. Fecestransplantasjon - en kur for det meste? Indremedisinen.no2013 [cited 2020 03.03]. Available from: <https://indremedisinen.no/2014/01/fecestransplantasjon-en-kur-for-det-meste/>.
7. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus: Clostridium difficile-infeksjon Helsedirektoratet.no: Helsedirektoratet; 2018 [cited 2020 03.03]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/abdomen?malgruppe=undefined#clostridium-difficile-infeksjon>.
8. Folkehelseinstituttet. Clostridioides difficile (Clostridium difficile)-infeksjon - veileder for helsepersonell fhi.no: Folkehelseinstituttet; 2010 [cited 2020 03.03]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/clostridium-difficile-infeksjon/>.
9. Løge I, Berild D. Antibiotika-assosiert diaré antibiotikaiallmennpraksis.no: Antibiotikasenteret for primærmedisin; 2016 [cited 2020 03.03]. Available from: <http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no/index.php?action=showtopic&topic=uTnpTaND>.
10. NorskLegemiddelhandbok. T1.6.2.1 Clostridium difficile enterokolitt legemiddelhandboka.no: Norsk legemiddelhandbok; 2016 [cited 2020 03.03]. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T1.6.2.1/Clostridium_difficile_enterokolitt.
11. Reiakvam OMB. Clostridium difficile toksinpåvisning Brukerhandbok i mikrobiologi: Oslo Universitetssykehus; 2018 [cited 2020 03.03]. Available from: <https://ousmik.no/index.php?action=showtopic&topic=GqGAtqUB&highlight=true>.
12. Lamont JT, Bakken JS, Kelly CP. Clostridioides (formerly Clostridium) difficile infection in adults: Epidemiology, microbiology, and pathophysiology UpToDate: UpToDate; 2020 [cited 2020 03.03]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clostridioides-formerly-clostridium-difficile-infection-in-adults-epidemiology-microbiology-and-pathophysiology?topicRef=2698&source=related_link.
13. Folkehelseinstituttet. MSIS Statistikk msis.no: Folkehelseinstituttet; [cited 2020 03.03]. Available from: <http://msis.no/>.
14. Folkehelseinstituttet. Modell for kvalitetsforbedring Helsebiblioteket: Folkehelseinstituttet; 2015 [cited 2020 11.02]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/metoder-og-verktoy/modell-for-kvalitetsforbedring>.
15. Hassoun A. Clostridium difficile-associated disease BMJ Best Practice [cited 2020 03.24]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/230>.
16. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med. 2013;368(5):407-15.

17. Mullish B, Quraishi M, McCune V, Marsden G, Moore D, Colville A, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. . *Gut* 2018;67(11).
18. Helsedirektoratet. *Clostridium difficile*-infeksjon Helsedirektoratet.no: Helsedirektoratet; 2018 [cited 2020. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/abdomen/clostridium-difficile-infeksjon#a>.
19. Folkehelseinstituttet. Sjekklister Helsebiblioteket.no: Folkehelseinstituttet; 2016 [cited 2020 03.24]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklister>.
20. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018;66(7):e1-e48.
21. Øktedalen OH, A.; Berild, D. *Clostridium difficile* infeksjon Håndbok Infeksjonsmedisin: Oslo Universitetssykehus; [cited 2020 03.13]. Available from: <https://www.medisinous.no/index.php?action=showtopic&topic=3BAmsYpW>.
22. Grol R, Ouwens M, Wollersheim H. Planning and organizing the change process. In: Grol R, Wensing M, Eccles M, Davis D, editors. *Improving Patient Care: The Implementation of Change in Health Care*, Second Edition. Nijmegen: Elsevier Ltd; 2013. p. 65.
23. Juul FE, Garborg K, Bretthauer M, Skudal H, Øines MN, Wiig H, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Primary *Clostridium difficile* Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2018(378):2535-6.

Appendix

Tabell 1: Vurdering av retningslinjer:

		Helsedirektoratet			BSG og HIS		
		Ja	Uklart	Nei	Ja	Uklart	Nei
1) Avgrensning og formål	1. Retningslinjens overordnede mål er klart beskrevet.	X			X		
	2. De(t) kliniske (eller organisatoriske) spørsmål i retningslinjen er klart beskrevet	X			X		
	3. Populasjonen (pasienter, brukere, befolkning) retningslinjen omfatter er klart beskrevet	X			X		
2) Involvering av interessenter	4. Arbeidsgruppen som har utarbeidet retningslinjen har med personer fra alle relevante faggrupper	X			X		
	5. Synspunkter og ønsker fra populasjonen retningslinjen omhandler (pasienter, brukere,	X			X		

	befolkning etc.) er forsøkt inkludert						
	6. Retningslinjens målgruppe (de som skal bruke retningslinjen) er klart definert	X			X		
3) Metodisk nøyaktighet	7. Systematiske metoder ble brukt for å søke etter kunnskapsgrunnlaget	X			X		
	8. Kriterier for utvelgelse av kunnskapsgrunnlaget er klart beskrevet	X			X		
	9. Styrker og svakheter ved kunnskapsgrunnlaget er klart beskrevet	X			X		
	10. Metodene som er brukt for å utarbeide anbefalingene er tydelig beskrevet	X			X		
	11. Helsemessige fordeler, bivirkninger og risiko er tatt i betraktning ved utarbeidelsen av anbefalingene	X			X		
	12. Det fremgår tydelig hvordan anbefalingene	X			X		

	henger sammen med kunnskapsgrunnlaget						
	13. Retningslinjen er blitt vurdert eksternt av eksperter før publisering	X			X		
	14. Prosedyre for oppdatering av retningslinjen er beskrevet	X			X		
4) Klarhet og presentasjon	15. Anbefalingene er spesifikke og entydige		X		X		
	16. De ulike muligheter for håndtering av tilstanden er klart beskrevet	X			X		
	17. De sentrale anbefalingene er lette å identifisere	X			X		
5) Anvendbarhet	18. Faktorer som kan hemme og fremme bruk av retningslinjen er beskrevet		X			X	
	19. Retningslinjen er støttet av råd og/eller verktøy for bruk i praksis		X			X	
	20. Potensielle ressursmessige implikasjoner ved å	X			X		

	følge anbefalingene er tatt i betraktning						
	21. Retningslinjen inneholder vurderingskriterier for monitorering og/eller evaluering			X			X
6)	Redaksjonell uavhengighet						
	22. Retningslinjen er redaksjonelt uavhengig av den bidragsytende instans	X			X		
	23. Det er redegjort for interessekonflikter for arbeidsgruppens medlemmer	X			X		

Tabell 2: Vurdering av kliniske oppslagsverk:

		Up to date			BMJ Best practice		
		Ja	Uklart	Nei	Ja	Uklart	Nei
Tema:	Går det klart frem hva artikkelen handler om?	X			X		
Metode	Går det klart frem hvem som har skrevet artikkelen?	X			X		
	Går det klart frem hvem som har redigert og hvem som har fagfellevurdert artikkelen?	X			X		

	Er søkestrategien gjengitt, og er den tilstrekkelig?		X				X
	Er kunnskapsgrunnlaget gradert, og er graderingssystemet tilstrekkelig beskrevet?	X					X
Innhold	Er anbefalingene tydelig?	X			X		
	Har alle anbefalingene henvisning til kunnskapsgrunnlaget?	X			X		
	Er anbefalingene oppdatert?	X			X		
	Er det noen interessekonflikter?	X			X		
Anvendbarhet	Kan innholdet i artikkelen overføres til praksis?	X			X		

Figur 2: Illustrasjon behandlingsflyt

Oppdage pasient: Infeksjonsavdeling / annen avdeling/ samfunnet

Pasient med C. difficile kolitt

Mikrobiologi: Toksin påvist i fecalprøve, kontrollprøve ikke mulig

MSIS: Gruppe A meldepliktig, både innrapportering fra Mikrobiologisk LAB og Lege

Standard behandling:

- Seponere utløsende antibiotika
- Antibiotika behandling: Metronidazol tab p.o. 500 mg x 3, i 10 dager
- Vancomycin kapsler, 125 mg x 4 i 10 dager
- Støttebehandling

Klinisk evaluering: Indikasjon for FMT? Anbefalt ved 3 gangs residiv. (Forskning: utprøves ved primærinfeksjon)

Residiverende C. difficile kolitt

Donorscreening: Samhandling: Gastrolab / kompetent helsepersonell for FMT

- Donor frisk
- Ingen sykdommer
- Normal tarmfunksjon
- Ikke brukt antibiotika
- Ingen multiresistente bakterier
- Serum: HIV, Viral hepatitt (A, B, C), T. pallidum.
- Fæces: (PCR, dyrkning, mikroskopering) patogene tarmbakterier, C. difficile, orm, egg, cyster, G. lamblia
- Utvidede tester, genomkartlegging? (1, 2)

Lokalt calling nr: -----

FMT:

- Prosedyre etter kunnskapsbasert medisin
- Valgt administrasjonsmetode
- Sikkert donormateriale
- Utstyr til utarbeidelse og oppbevaring av donormateriale
- Kompetent helsepersonell
- Pasient informert og samtykke gitt

Utføre FMT behandling

Observasjon: FMT anses som en trygg metode med få bivirkninger. Disse er ofte milde og forbigående. Klinisk vurdering om andre bivirkninger tilknyttet prosedyren kan oppstå.

Oppfølging: Kurert? Om fremdeles residiv, vurder ytterligere annen behandling, evt. repetert FMT behandling

Behandlingsmål: kurasjon