

## Donatorscreening för fekal mikrobiota transplantation

### Donatorurval

2022 publicerade Europeiska unionens hälso- och sjukvårdsdirektorat (EDQM) senaste uppdateringen av guidelines för cell och vävnadstransplantation(1) med rekommendationer för fecesdonatorurval och screening efter konsensusrekommendationer från The European Gastroenterology Working Group(2). Liknande danska riktlinjer finns också publicerade(3). Riktlinjerna i detta dokument är överensstämmande med EDQMs rekommendationer. Grundprincipen är att donatorer screenas avseende hälsoanamnes och smittämnen i likhet med blodgivare med tillägg och extra fokus på smittämnen i feces. Hälsoanamnesen är också något utvidgad för att på teoretisk bas försöka hitta donatorer med mer fördelaktig tarmmikrobiota och undvika andra riskfaktorer möjligen kopplade till mikrobiotan. Fecesdonatorer kan med fördel rekryteras bland befintliga blodgivare som regelbundet screenas för flera av potentiella smittorna som skulle kunna överföras. Exempel på screeningformulär utvecklade med utgångspunkt från de frågor som ställs till blodgivare ([www.transfusion.se](http://www.transfusion.se)) finns som bilagor i slutet av detta dokument.

För att säkra spårbarhet och möjliggöra utredning vid misstänkta framtida biverkningar behöver 1) donatorfeces från varje donationsserie sparas i fecesbanken i -80C och 2) donatorkod och donationsdatum dokumenteras i patientens journal.

Efter att ha godkänts som fecesdonator screenas donator inför varje donationsserie med hälsoanamnes och smittoprovtagning. Fecesprover kan tas från donation som sedan bereds och hålls i karantän tills provsvar kommit. För att utesluta någon nytillkommen smitta under en donationsserie tas nya fecesprover från sista donationen i en serie och är den screeningen negativ kan hela serien förutsättas vara smittofri.

### Grundscreening avseende hälso- och riskfaktorer (exklusionskriterier)

- Tidigare eller nuvarande sjukdom av gastrointestinal, malign, autoimmun, atopisk/allergisk, metabol, neurologisk eller psykiatrisk art.
- Historia av HIV, HBV, HCV, syfilis, HTLV I/II, malaria, trypanosoma, tuberkulos, Chagas sjd.
- Risk för överföring av sjukdom orsakad av prion.
- Rökning eller droganvändning.
- Sexuellt högriskbeteende (anonymt sex, prostitution, sex med prostituerade, droganvändare eller med person med känd HIV, viral hepatit, syfilis).
- Tidigare organtransplanterad, eller blodtransfusion i vissa länder.
- Arbete med djur (risk för zoonos).
- Regelbundna läkemedel.
- Övervikt eller fetma, BMI>25.

## Screening riskfaktorer inför donation (exklusionskriterier)

- Ny sjukdom enligt exklusionskriterier i grundscreening.
- Diarrésjukdom senaste månaden hos någon inom familjen.
- Resa till region (utanför norra Europa) med hög risk för smitta med infektionspatogen eller multiresistent bakterie under senaste 6 månaderna
- Antibiotikabehandling senaste 12 månaderna.
- Regelbundna läkemedel.
- Tidigare (<12 månader) tagit emot blodprodukt
- Nylig (<6 månader) stickincident, tatuering, piercing, akupunktur
- Ny partner (<3 månader) eller sexuellt högriskbeteende.
- Nylig (<6 månader) vaccination med levande vaccin.

## Provtagning donatorscreening för fecal mikrobiota transplantation

Blodprov första gång	Blodstatus, CRP, SR, albumin, kreatinin  CMV (anti-CMV IgG), EBV (VCA IgG/IgM, EBNA IgG), HAV (IgG), HBV (anti-HBc, HBsAg), HCV (anti-HCV Ab), HIV 1-2 (Ab/Ag), HTLV 1-2 Ab, syfilis Ab
Blodprov inför donation	HAV (IgM), HBV HBsAg), HCV (anti-HCV Ab), HIV 1-2 (Ab/Ag), syfilis Ab
Fecesprov	Intestinala patogena bakterier <ul style="list-style-type: none"><li>• Clostridioides difficile toxin DNA</li><li>• Campylobacter spp DNA</li><li>• Salmonella spp DNA</li><li>• Shigella DNA</li><li>• Yersinia enterocolitica DNA</li><li>• Enterohemorragisk E. coli (EHEC) DNA</li></ul> Intestinala patogena virus (DNA/RNA) <ul style="list-style-type: none"><li>• Adenovirus, norovirus, sapovirus, rotavirus</li></ul> Intestinala patogena parasiter <ul style="list-style-type: none"><li>• Cystor och maskägg, mikroskopi</li><li>• Cryptosporidier DNA</li><li>• Entamoeba histolytica DNA</li><li>• Giardia intestinalis DNA</li></ul> Multiresistenta bakterier <ul style="list-style-type: none"><li>• Vancomycin resistent Enterococcus (VRE), odling</li><li>• Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) bakterie, odling</li></ul> Övrigt  Sars-CoV-2 RNA

## **Beredning**

För bereda en dos FMT rekommenderas 50 gram feces(4), vilket överträffas av nedan beskriven beredning av fekalsuspension med en FMT dos suspension på 100 ml. Samtidigt har lägre doser beskrivits effektiva(5) och kan försvaras. Beredning av feces för kapseltillverkning detaljeras inte i detta dokument, men finns publicerat(6, 7, 8). Vid beredning av material för FMT bör processen vara kort och varsam för att minimera exponering för syre som kan påverka bakteriepopulationer negativt(9).

Beredning av fekalsuspension:

Feces kan homogeniseras med exempelvis en spatel eller sked under samtidig suspendering i fysiologisk NaCl tills en slät suspension som välling uppnås. Denna silas genom en finmaskig sil så att större partiklar tas bort och möjliggör infusion genom endoskop. Till suspensionen tillsätts glycerol godkänd för humant bruk (ex. vis Glycerol vattenfri APL), så slutprodukten innehåller 10% glycerol. Fyll suspensionen i 50 ml Falconrör som snarast infrysas i -80C. Falconrören ska vara märkta för att beskriva 1) innehållet (FMT), 2) donatorkod och 3) donationsdatum.

## **Praktiskt genomförande**

Inför FMT för rCDI bör mottagaren om möjligt ha slutat med anti-CDI antibiotika 1–2 dagar före behandlingen. Utöver särskild förberedelse för att kunna genomföra coloskopi (laxerande rengöring) finns det inte någon säkerställd nytta med övriga patientförberedelser (ex vis antimotilitetsläkemedel). Inför behandling tinas frusen produkt i kroppstempererat vattenbad minst 30 minuter. För coloskopisk behandling infunderas transplantatet i cecalregionen.

Vid rektalt lavemang späds ofta FMT produkten vidare i NaCl (vanligen till ca 200 ml) för öka volymen och därigenom translokationsmöjligheten uppåt i colon. Efter rektalpalpation förs lavemangskatetern in och fekalsuspensionen infunderas långsamt. Genom mobilisering enligt colonröntgenrutin för kontrastingjutning kan transplantatet troligen translokeras effektivare uppåt och det är sannolikt att detta medför bättre resultat. Genomförandet innebär att patienten i samband med lavemanget ligger i vänster sidoläge med huvudänden sänkt och förblir så i 15 minuter. Därefter läggs patienten på mage i 15 minuter och till sist i höger sidoläge i 15 minuter. Colonröntgensond med kuff är ett praktiskt alternativ för införskaffning av lavemanget, men andra sonder kan också användas.

Efter behandlingen ska åtgärden för att bli spårbar registreras i patientens journal och uppgifter om behandlingsmetod och donationens ursprung och donationsdatum dokumenteras.

## Referenser

1. EDQM. European Committee on Organ Transplantation: Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 5th Edition. 2022.
2. Keller JJ, Ooijevaar RE, Hvas CL, Terveer EM, Lieberknecht SC, Hogenauer C, et al. A standardised model for stool banking for faecal microbiota transplantation: a consensus report from a multidisciplinary UEG working group. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(2):229-47.
3. Baunwall SMD, Dahlerup JF, Engberg JH, Erikstrup C, Helms M, Juel MA, et al. Danish national guideline for the treatment of *Clostridioides difficile* infection and use of faecal microbiota transplantation (FMT). *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(9):1056-77.
4. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, Mullish BH, Allegretti JR, Kassam Z, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2019;68(12):2111-21.
5. Allegretti JR, Fischer M, Sagi SV, Bohm ME, Fadda HM, Ranmal SR, et al. Fecal Microbiota Transplantation Capsules with Targeted Colonic Versus Gastric Delivery in Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Comparative Cohort Analysis of High and Low Dose. *Digestive diseases and sciences*. 2019;64(6):1672-8.
6. Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, Sauk J, Khalili H, Levin J, et al. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Med*. 2016;14(1):134.
7. Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, et al. Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(20):1985-93.
8. Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, Graiziger CT, Newman KM, Kabage AJ, et al. Successful Resolution of Recurrent *Clostridium difficile* Infection using Freeze-Dried, Encapsulated Fecal Microbiota; Pragmatic Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):940-7.
9. Chu ND, Smith MB, Perrotta AR, Kassam Z, Alm EJ. Profiling Living Bacteria Informs Preparation of Fecal Microbiota Transplantations. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170922.

<b>Fecesdonator grundscreening</b>	<b>Datum:</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>
1. Går du på läkarkontroller för någon sjukdom?			
2. Har du eller har du haft: - mag/tarmsjukdom - cancer - allergisk/atopisk sjukdom - ämnesomsättningssjukdom - autoimmun sjukdom - neurologisk sjukdom - psykiatrisk sjukdom?			
3. Har du eller någon i din familj haft Creutzfeldt-Jacobs sjukdom?			
4. Har du eller har du haft allvarlig infektionssjukdom, t ex - HIV eller HTLV infektion - hepatit (gulsot) - syfilis - tuberkulos - malaria eller annan tropisk sjukdom?			
5. Har du bott mer än 5 år utanför Europa?			
6. Har du vistats sammanlagt >6 månader i Storbritannien åren 1980-1996?			
7. Har du de senaste 6 månaderna rest utanför norra Europa?			
8. Har du de senaste 6 månaderna vårdats på sjukhus, undersökts, opererats eller på annat sätt varit i kontakt med sjukvården?			
9. Har du fått blodtransfusion eller transplanterats?			
10. Har du senaste 6 månaderna: - fått akupunktur - fått kosmetisk behandling med nål/injektion - blivit tatuerad eller piercad inklusive öronhåltagning			
11. Har du vaccinerats de senaste 6 månaderna?			
12. Använder du läkemedel?			
13. Har du behandlats med tillväxthormon?			
14. Arbetar du med djur?			
15. Röker du tobak?			
16. Har du någonsin (utanför sjukvården) injicerat: - narkotika, anabola steroider, hormoner, annat preparat?			
17. Har du de senaste 3 månaderna haft sexuellt umgänge med ny partner?			
18. Har du eller vet du att din partner de senaste 6 månaderna haft sexuellt umgänge med - person med känd hepatit, syfilis, HTLV eller HIV? - person som du vet har injicerat narkotika eller dopningsmedel?			
19. Har du betalat eller fått betalt för sexuellt umgänge de senaste 6 månaderna?			
20. För män: - har du haft sexuellt umgänge med annan man senaste 6 månaderna?			
21. För kvinnor: - har du de senaste 6 månaderna haft sexuellt umgänge med en man som du vet har haft sexuellt umgänge med annan man?			
22. Känner du dig frisk?			

Namn:

Personnummer:

**Anteckningar frågor grundscreening fecesdonator**

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

11.

12.

13.

14.

15.

16.

17.

18.

19.

20.

21.

22.

### **Tolkningsmall grundscreening fecesdonator**

1. Fråga vilken sjukdom. Bedöm om lämplig som donator.
2. Fråga vilken sjukdom. Exkluderas som donator.
3. Fråga om hittats hos nära släkting (föräldrar, barn, syskon, far/morföräldrar. Om inte vet vad det är för sjukdom, tolka som nej.
4. Fråga vilken sjukdom. Om sjukdomen med fullständig säkerhet har behandlats bort kan personen vara donator. Om osäkerhet exkluderas donator.
5. Område med malaria, Chagas sjukdom, strongyloides? Överväg utökad screening strongyloides, i övrigt exkluderas donator.
6. Risk för BSE, exkludera donator.
7. Var har personen rest och hur länge? Risk för multiresistenta bakterier och tropiska sjukdomar. Karantän 6 månader om resa utanför norra Europa.
8. Om ja, beskriv när/varför/vilken behandling. Bedömning om lämplig som donator.
9. Vad och när? I vilket land? Karens minst 12 månader efter blodtransfusion. Om blodtransfusion i Sydamerika/i region med risk för malaria eller transplanterad exkluderas person som donator.
10. Om utfört inom hälso/sjukvård ok, annars 6 månaders karens.
11. Vilket vaccin? Om levande vaccin, karens 6 månader om bedöms möjlig överföring.
12. Vilket läkemedel och hur ofta? Som grund ska donator vara utan regelbunden medicinering.
13. Om efter 1986, fråga i vilket land. Konsultera blodcentral vid behov.
14. Om ja, exkluderas som donator på grund av risk för zoonos.
15. Rökning påverkar tarmfloran negativt. Exkluderas om rökare.
16. Vad och när? Konsultera blodcentralen vid behov. Godkänns om godkänd som blodgivare.
17. Om ja, ta sexualanamnes. Minst 3 månaders karens, konsultera blodcentral vid behov.
18. Om ja, ta sexualanamnes. Minst 6 månaders karens, konsultera blodcentral vid behov.
19. Om ja, ta sexualanamnes. Minst 6 månaders karens, konsultera blodcentral vid behov.
20. Om ja, ta sexualanamnes. Minst 6 månaders karens, konsultera blodcentral vid behov.
21. Om ja, ta sexualanamnes. Minst 6 månaders karens, konsultera blodcentral vid behov.
22. Om nej, ta vidare anamnes. Gör bedömning om lämplig som donator.

<b>Fecesdonator screening inför donation</b>	<b>Datum:</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>
1. Går du på läkarkontroller för någon sjukdom?			
2. Har du eller har du haft: <ul style="list-style-type: none"> <li>- mag/tarmsjukdom</li> <li>- cancer</li> <li>- allergisk/atopisk sjukdom</li> <li>- ämnesomsättningssjukdom</li> <li>- autoimmun sjukdom</li> <li>- neurologisk sjukdom</li> <li>- psykiatrisk sjukdom?</li> </ul>			
3. Har du eller någon i din familj haft Creutzfeldt-Jacobs sjukdom?			
4. Har du eller har du haft allvarlig infektionssjukdom, t ex <ul style="list-style-type: none"> <li>- HIV eller HTLV infektion</li> <li>- hepatit (gulsot)</li> <li>- syfilis</li> <li>- tuberkulos</li> <li>- malaria eller annan tropisk sjukdom</li> </ul>			
5. Har du de senaste 6 månaderna rest utanför norra Europa?			
6. Har du de senaste 6 månaderna vårdats på sjukhus, undersökts, opererats eller på annat sätt varit i kontakt med sjukvården?			
7. Har du fått blodtransfusion eller transplanterats?			
8. Har du senaste 6 månaderna: <ul style="list-style-type: none"> <li>- fått akupunktur</li> <li>- fått kosmetisk behandling med nål/injektion</li> <li>- blivit tatuerad eller piercad inklusive öronhåltagning</li> </ul>			
9. Har du vaccinerats de senaste 6 månaderna?			
10. Har du tagit antibiotika de senaste 12 månaderna?			
11. Använder du läkemedel?			
12. Arbetar du med djur?			
13. Röker du tobak?			
14. Har du någonsin (utanför sjukvården) injicerat: <ul style="list-style-type: none"> <li>- narkotika, anabola steroider, hormoner, annat preparat?</li> </ul>			
15. Har du de senaste 3 månaderna haft sexuellt umgänge med ny partner?			
16. Har du eller vet du att din partner de senaste 6 månaderna haft sexuellt umgänge med <ul style="list-style-type: none"> <li>- person med känd hepatit, syfilis, HTLV eller HIV?</li> <li>- person som du vet har injicerat narkotika eller dopningsmedel?</li> </ul>			
17. Har du betalat eller fått betalt för sexuellt umgänge de senaste 6 månaderna?			
18. För män: <ul style="list-style-type: none"> <li>- har du haft sexuellt umgänge med annan man senaste 6 månaderna?</li> </ul>			
19. För kvinnor: <ul style="list-style-type: none"> <li>- har du de senaste 6 månaderna haft sexuellt umgänge med en man som du vet har haft sexuellt umgänge med annan man?</li> </ul>			
20. Har du eller någon du bor med senaste månaden haft sjukdom med diarré eller kräkningar?			
21. Känner du dig frisk?			

Namn:

Personnummer:



<b>Anteckningar frågor screening fecesdonator inför donation</b>
--

1.
----

2.
----

3.
----

4.
----

5.
----

6.
----

7.
----

8.
----

9.
----

10.
-----

11.
-----

12.
-----

13.
-----

14.
-----

15.
-----

16.
-----

17.
-----

18.
-----

19.
-----

20.
-----

21.
-----

### **Tolkningsmall screening fecesdonator inför donation**

1. Fråga vilken sjukdom. Bedöm om lämplig som donator.
2. Fråga vilken sjukdom. Exkluderas som donator.
3. Fråga om hittats hos nära släkting (föräldrar, barn, syskon, far/morföräldrar. Om inte vet vad det är för sjukdom, tolka som nej.
4. Fråga vilken sjukdom. Om sjukdomen med fullständig säkerhet har behandlats bort kan personen vara donator. Om osäkerhet exkluderas donator.
5. Var har personen rest och hur länge? Risk för multiresistenta bakterier och tropiska sjukdomar. Karantän 6 månader om resa utanför norra Europa.
6. Om ja, beskriv när/varför/vilken behandling. Bedömning om lämplig som donator.
7. Vad och när? I vilket land? Karens minst 12 månader efter blodtransfusion. Om blodtransfusion i Sydamerika eller i region med risk för malaria eller transplanterad exkluderas person som donator.
8. Om utfört inom hälso/sjukvård ok, annars 6 månaders karens.
9. Vilket vaccin? Om levande vaccin, karens 6 månader om bedöms möjlig överföring.
10. Om ja, karens 12 månader innan donation.
11. Vilket läkemedel och hur ofta? Som grund ska donator vara utan regelbunden medicinering.
12. Om ja, exkluderas som donator på grund av risk för zoonos.
13. Rökning påverkar tarmfloran negativt. Exkluderas om rökare.
14. Vad och när? Konsultera blodcentralen vid behov. Godkänns om godkänd som blodgivare.
15. Om ja, ta sexualanamnes. Minst 3 månaders karens, konsultera blodcentral vid behov.
16. Om ja, ta sexualanamnes. Minst 6 månaders karens, konsultera blodcentral vid behov.
17. Om ja, ta sexualanamnes. Minst 6 månaders karens, konsultera blodcentral vid behov.
18. Om ja, ta sexualanamnes. Minst 6 månaders karens, konsultera blodcentral vid behov.
19. Om ja, ta sexualanamnes. Minst 6 månaders karens, konsultera blodcentral vid behov.
20. Om ja, karens tills gått >1 månad sedan senaste personen inom hushållet har tillfrisknat.
21. Om nej, ta vidare anamnes. Gör bedömning om lämplig som donator.