

Bakomliggande dysbios kan vara orsak till vissa former av IBS

Patienter blev symtomfria efter tillförelse av mikrobiota

PETER BENNO, med dr, leg läkare, institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, Karolinska institutet
peter.benno@endoskopienheten.se
RAGNAR BEFRITS, docent, överläkare; båda mag-tarmmottagningen, endoskopienheten, Läkarhuset Hötorgscity, Stockholm
ARNOLD BERSTAD, professor, leg läkare, Unger-Vetlesens Institut, Lovisenberg Diakonale

Sykehus, Oslo
ATTI-LA DAHLGREN, leg läkare, division of International & Humanitarian Medicine, Geneva University Hospital, Genève, Schweiz
ELISABETH NORIN, docent
TORE MIDTVEDT, leg läkare, professor; de tre sistnämnda institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, Karolinska institutet, Stockholm

Irriterade tarmens syndrom (IBS, irritable bowel syndrome) är ett kroniskt tillstånd som drabbar upp till 20 procent av befolkningen. Etiologin och patofysiologin bakom IBS är sannolikt multifaktoriell och behandlingsmöjligheterna är begränsade. Informationen till patienterna är att tillståndet oftast är livslångt och ej relaterat till förkortad livslängd men däremot till nedsatt livskvalitet.

I litteraturen finns ett flertal rapporter som indikerar att tarmfloran kan vara av betydelse för utveckling av IBS. Vad som talar för en bakomliggande störning i tarmens ekosystem – dysbios – är att upp till 10 procent av patienter som drabbats av en tarminfektion utvecklar IBS (postinfektiös IBS) [1] och att ett lokalt verkande antibiotikum (rifaximin) tycks ha övergående positiva effekter på tillståndet [2], medan makrolider och tetracykliner i stället kan öka risken för att utveckla IBS [3].

Vi presenterar här två fallbeskrivningar där båda patienterna uppfyllde kriterierna för IBS med diarréer (IBS-D) [4], och där man kan anta att tillståndet debuterat och blivit bestående på grund av störningar i tarmens ekosystem. Båda patienterna har blivit symtomfria efter transplantation med en anaerobt odlad human intestinal mikrobiota.

FALLBESKRIVNINGAR

Patientfall 1 gäller en 32-årig icke rökande kvinna. Ur anamnesen framkommer att hon tidigare är appendektomerad samt periodvis har medicinerat med NSAID på grund av pisknärtskada.

Tidigare epigastralgi har föranlett gastroskopi som utfallit makro- och mikroskopiskt utan anmärkning. Patienten har sedan flera år tillbaka besvärats av episodiska »kluttiga« avföringar, flatulens samt förstoppning. Hon insjuknade i april 2010 med relativt hastigt påkomna buksmärter och diarré där tarmtömningsfrekvensen uppgick till tjugo vattentunna icke blodiga avföringar per dygn. Epidemiologiskt framkom att hon fyra månader tidigare samt strax före det aktuella insjuknandet medicinerat med flukloxacillin mot en hudinfektion.

»IBS betraktas normalt som ett kroniskt mer eller mindre livslångt tarmlidande.«

Patienten skrevs in akut för vätskebehandling och utredning. Omfattande och upprepade mikrobiologiska kontroller av feces (odlingar, Clostridium difficile-toxin, cystor/maskägg) utföll utan anmärkning liksom gastro- och koloskopiundersökning inkluderande slemhinnebiopsier. Frånsett lågt albumin (31 g/l) var blodproven utan anmärkning.

Behandlingsförsök med metronidazol och senare kolestyramin mot eventuell patologisk tunntarmsflora respektive gallsyrainducerade diarréer var helt verkningslösa liksom lokalt verkande antibiotikum (rifaximin). Patienten förskrevs symptomatisk behandling med kodein 25 mg 3 gånger dagligen samt amitriptylin 50 mg till natten, men hade trots denna underhållsbehandling trängningsdiarré upp till 5–6 gånger dagligen och var också vid enstaka tillfällen fecesinkontinent. Symtombördan medförde sjukskrivning till 50 procent. I detta läge förde patienten själv på tal behandlingsförsök med »transplantation« och genomgick i juni 2012 också tre transplantationer där en odlad intestinal mikrobiota infunderades i pars descendens duodeni via ett gastroskop. Patienten upplevde långsam förbättring och under loppet av ett par veckor kunde läkemedlen trappas ut, och helt medicinfri hade hon 1–2 fasta avföringar per dag.

Drygt ett år senare insjuknade kvinnan i endometrit och ordinerades fenoximetylpenicillin 1 g två gånger dagligen i 10 dagar. Redan några dagar efter sista tabletten återinsjuknade hon i diarré och måste återuppta medicineringen med kodein. Kontroll av Clostridium difficile-toxin var negativ. Vi beslutade då att ge två nya transplantationer, och patienten kunde snabbt därefter avveckla kodeinmedicineringen. Vid uppföljning efter 1 år är kvinnan fortfarande medicinfri med normal tarmtömningsfrekvens.

Patientfall 2 gäller en 25-årig manlig globetrotter utan hereditet för specifik gastrointestinal sjukdom. Mannen hade tidigare haft vissa ryggproblem men var i övrigt frisk. Under en resa i Australien insjuknade han hastigt och fick upp till 10 lösa avföringar per dag. Vid utredning i Australien påvisades Blastocystis hominis, Entamoeba coli, Endolimax nana samt Giardia lamblia. Patienten behandlades med olika antibiotika (oklart vilka) och blev temporärt något bättre.

När han återvände till Sverige var tarmtömningsfrekvensen och avföringskonsistensen som vid insjuknandet. Vid årsskiftet 2011/2012 utreddes patienten på infektionsklinik, men några kvarvarande patogena mikroorganismer kunde inte

■ SAMMANFATTAT

IBS är en folksjukdom med begränsade behandlingsmöjligheter.

Vi presenterar två patienter som blivit symtomfria efter tillförelse av en anaerobt odlad human mikrobiota.

Det goda behandlingsresultatet indikerar en bakomliggande dysbios som tänkbar orsak till symtombilden hos en del patienter med IBS.

Dysbios diskuteras även som bakomliggande orsak till så vitt skilda entiteter som autoimmunitet, astma, metabola syndrom, ischemisk hjärtsjukdom och Crohns sjukdom.

Vi föreslår dysbiotic bowel syndrome (DBS) eller dysbiotiskt tarmsyndrom som ett samlingsnamn för sådana tillstånd.

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

påvisas. Vidare uppföljning skedde på gastroenterologiklinik där omfattande utredning inte kunde påvisa någon specifik etiologisk orsak, varför patientens buksmärtor och tarmtömningsstörningar bedömdes som post-infektiös IBS. Behandling med gallsyrabindare och loperamid hade ingen effekt och inte heller antibiotika vid misstanke om patologisk tunn-tarmsflora.

I juni 2013 remitterades patienten, efter eget önskemål, för ställningstagande till »transplantation« som också utfördes på samma grundvalar och på samma tillvägagångssätt som i patientfall 1. Vid telefonuppföljning 4 veckor senare meddelade mannen ett utmärkt hälsoläge med en fast formad avföring var till varannan dag. Vid förnyad telefonkontakt efter ytterligare sex månader berättade han att avföringen blivit något lösare men endast uppgick till en tarmtömning per dag.

DISKUSSION

Båda dessa patienter uppfyllde kriterierna för IBS. På goda grunder kan man anta att kroniciteten av besvären hos den första patienten förorsakats av dysbios, sannolikt initierad av antibiotika. Hos den andra patienten kan besvären ha utlösts av infestation och/eller av den påföljande antibiotikabehandlingen. Data tyder i dag på att en viktig orsak till IBS är en obalans i tarmens ekosystem [5], men någon specifik mikroorganism har inte kunnat knytas till sjukdomen. Vid misstanke om dysbios är det logiskt att göra en transplantation med en komplex tarmflora.

De redovisade patienterna behandlades med en anaerobt odlad intestinal mikrobiota. Vi har totalt behandlat 14 patienter med IBS-D; hos de övriga har det kliniska utfallet varierat, dock har ingen upplevt försämring eller några biverkningar. Mikrobiotan har också använts vid behandling av svåra terapiresistenta Clostridium difficile-infektioner [6, 7] samt försöksvis vid postinfektiös IBS [8]. Administration av intestinal mikrobiota – i litteraturen huvudsakligen på indikationen Clostridium difficile-infektion – kan ske via rektum (som lavemang eller med ett endoskop) eller via en nasojejunalsond eller ett gastroskop. Utifrån våra erfarenheter är den kliniska effekten densamma, men förutsättningarna att behålla mikrobiotan i tarmen under en längre tid är större om denna tillförs »uppifrån«.

IBS betraktas normalt som ett kroniskt mer eller mindre livslångt tarmlidande. Ovanstående patientfall demonstrerar

»Andra studier antyder att intestinal dysbios kan ligga bakom så vitt skilda sjukdomar som metabola syndromet, autoimmunitet, astma, ischemisk hjärtsjukdom och Crohns sjukdom.«

emellertid att åtminstone vissa typer av IBS är åtkomliga för behandling med en komplex intestinal mikrobiota, och fallrapporter med samma resultat finns också i litteraturen [9]. I stort sett saknas resultat från randomiserade kontrollerade studier, men i dagsläget finns dock två sådana registrerade, varav en i Sverige [10]. Vi har i dag ingen diskriminator för vilka patienter med IBS som kan ha nytta av transplantation med en intestinal mikrobiota. I dessa presenterade patientfall kan man sannolikt dra slutsatsen att intestinal dysbios föreligger; dock begränsar materialets storlek vidare diskussion avseende alternativa förklaringsmodeller.

Behov av nytt begrepp inom den medicinska terminologin?

Om dysbios är bakomliggande orsak till vissa former av IBS kan motsvarande mekanism ha betydelse vid andra dysfunktionella tarmtillstånd. I en serie om 45 patienter med funktionell obstipation som behandlades med fekal mikrobiota kunde 60 procent sluta med laxativa [11]. Andra studier antyder att intestinal dysbios kan ligga bakom så vitt skilda sjukdomar som metabola syndromet, autoimmunitet, astma, ischemisk hjärtsjukdom och Crohns sjukdom [12-14]. Mot denna bakgrund finns ett behov av att diskutera ett nytt begrepp i den medicinska terminologin – nämligen dysbiotic bowel syndrome (DBS), eller på svenska dysbiotiskt tarmsyndrom – vilket kan förklara den bakomliggande patofysiologiska mekanismen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter Benno, Arnold Berstad, Atti-La Dahlgren, Elisabeth Norin och Tore Midtvedt har lämnat in patentansökan för mikrobiotan som omnämns i artikeln.*

REFERENSER

- Halvarson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome – a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1894-9.
- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011;364:22-32.
- Villareal AA, Aberger EJ, Benrud R, et al. Use of broad-spectrum antibiotics and development of irritable bowel syndrome. *WMJ.* 2012;111:17-20.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1480-91.
- Parkes GC, Brostoff J, Whelan K, et al. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1557-67.
- Jorup-Rönström C, Håkanson A, Persson AK, et al. Feceskultur framgångsrik terapi vid Clostridium difficile-diarré. *Läkartidning- en.* 2006;103(46):3603-5.
- Jorup-Rönström C, Håkanson A, Sandell, et al. Fecal transplant against relapsing Clostridium difficile-associated diarrhea in 32 patients. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:548-52.
- Morken MH, Valeur J, Norin E, et al. Antibiotic or bacterial therapy in post-giardiasis irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(11):1296-303.
- Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single center experience. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1831-2.
- Brummer R, König J. Fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome. *ClinicalTrials.gov* NCT02092402.
- Andrews P, Borody TJ, Shortis NP, et al. Bacteriotherapy for chronic constipation – long term follow-up. *Gastroenterology.* 1995;108:A563.
- Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(2):240-9.
- Midtvedt T, Zabarovsky E, Norin E, et al. Increase of faecal tryptic activity relates to changes in the intestinal microbiome: analysis of Crohn's disease with a multidisciplinary platform. *PLoS One.* 2013;8(6):e66074.
- Scott KP, Antoine JM, Midtvedt T, et al. Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:25877.

SUMMARY

Two cases of post-infectious IBS were successfully treated with transplantation of an anaerobic cultivated human intestinal microbiota. This suggests that a dysbiosis of the intestinal microbiota could be the culprit at least in some cases of IBS. Resetting the gut microbiota might be a possible solution for these patients that otherwise may face a life-long reduction in quality of life. Studies have suggested that conditions as varied as chronic constipation, metabolic syndrome, autoimmunity, asthma, cardiovascular disease and Crohn's disease may be caused by intestinal dysbiosis. If this is the case we would like to suggest a new term: Dysbiotic Bowel Syndrome (DBS).