

**Przeszczep mikrobioty jelitowej (FMT)  
jako najskuteczniejsza metoda w  
leczeniu nawracających zakażeń  
*Clostridioides difficile***

**Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej**

**mgr farm. Monika Wieczorek**

**Opiekun specjalizacji: mgr farm. Karolina Niewodniczańska - Góra**

## Wstęp

W organizmie człowieka bytuje mniej więcej tyle samo komórek bakteryjnych, co własnych komórek gospodarza, a znajdują się one głównie w dolnym odcinku przewodu pokarmowego. [1] Szacuje się, że całkowita masa bakterii jelitowych wynosi około 2 kilogramów i obejmuje około 500-1000 gatunków tworzących unikalną mikrobiotę. Wśród nich wyróżniamy cztery najważniejsze typy: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria i Actinobacteria. W stanie eubiozy, czyli prawidłowej struktury jakościowej i ilościowej mikrobiota pełni szereg ważnych, wciąż poznawanych funkcji, stanowi wręcz podstawę funkcjonowania organizmu. Bierze udział między innymi w: stymulowaniu układu immunologicznego, trawieniu pokarmu, ochronie przed rozwojem nowotworów, rozwoju tkanek, regulacji funkcji endokrynologicznych jelit, sygnalizacji neurologicznej, czy ochronie przed wnikaniem i rozwojem chorobotwórczych drobnoustrojów tzw. „oporność kolonizacji”. Pod wpływem czynników środowiskowych mikrobiota jelitowa dojrzewa stopniowo w dzieciństwie i pozostaje względnie stabilna w późnym dzieciństwie, okresie dojrzewania i dorosłości. Jednak stosowanie antybiotyków, zmiany diety, czy zmiana położenia geograficznego mogą zakłócić relację gospodarz - organizmy symbiotyczne. Uszkodzenie układu odpornościowego może prowadzić do ogólnoustrojowego rozprzestrzeniania się mikroorganizmów komensalnych, podatności na wtargnięcie patogenów i nieprawidłowych reakcji immunologicznych.[2]

Dysbiozę, czyli zaburzenia ilościowe i jakościowe mikrobioty stwierdza się m.in. w takich zaburzeniach, jak: choroba Leśniowskiego - Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), zespół jelita drażliwego (IBS), alergia, atopia, celiakia, cukrzyca (typu 1 i 2), otyłość, zaburzenia ze spektrum autyzmu, choroby psychiczne i neurologiczne. Dysbioza mikrobioty jelitowej może wpływać również na rozwój funkcji poznawczych u niemowląt. Przypuszcza się, że największą rolę odgrywa tutaj zachwianie ogólnej równowagi mikrobioty, a nie brak pojedynczego drobnoustroju.[2,3,4,5]

## Charakterystyka i epidemiologia zakażeń *Clostridioides difficile*

*Clostridioides difficile* (*C. difficile*) jest beztlenową, Gram-dodatnią laseczką wytwarzającą spory oraz egzotoksyny A i B. Bakteria ta może występować w warunkach naturalnych w glebie, wodzie, mikrobiocie jelit ludzi i zwierząt, nie wywołując objawów chorobotwórczych – jej wzrost jest jednak silnie tłumiony. W takim przypadku mówi się o bezobjawowym nosicielstwie, co dotyczy 3% osób dorosłych (głównie starszych) oraz nawet 60% noworodków i niemowląt. Toksyna A łączy się z receptorami na powierzchni enterocytu i uszkodza cytoszkielet, ułatwiając wniknięcie bakterii do komórki, natomiast toksyna B wykazuje właściwości cytotoksyczne. Czynnikiem odpowiadającym za rozprzestrzenianie się *C. difficile* są wytwarzane przez nią przetrwalniki (spory), które są dużo mniejsze od formy wegetatywnej. Wykazują one odporność na: działanie kwasów (sok żołądkowy), antybiotyki, wysokie temperatury, wysuszenie, czy alkoholowe środki dezynfekujące.[6,7] Spory szczepów produkujących toksyny przedostają się do przewodu pokarmowego drogą fekalno – oralną i tworząc formy wegetatywne przylegają do śluzówki ścian jelita. Następnie zaczynają się namnażać i produkować toksyny A oraz B ( w niektórych przypadkach także synergistycznie działającą toksynę binarną). Wyleganie trwa 2 – 3 dni od ekspozycji. Z tego powodu zakażenia *C. difficile* (CDI) są poważnym problemem medycznym, szczególnie obserwowanym w ciągu ostatnich lat. Ma to związek z odkrytym w 2011 roku w Stanach Zjednoczonych szczepem 027/NAP1/BI (North America Pulsed Field Type). Ten wysoko zjadliwy szczep produkujący większe ilości przetrwalników oraz powodujący zachorowania o cięższym przebiegu i większej śmiertelności wkrótce zaczęto wykrywać również w innych państwach (W Polsce - po raz pierwszy w 2015r. w Warszawie). W 2020 roku w naszym kraju zarejestrowano 10 047 zakażeń wywołanych przez *C. difficile* (zapadalność 26,2/100 000).[7,8,9,10]

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia zakażenia *C. difficile* u dorosłych i dzieci:

- Antybiotykoterapia (w ciągu 12 tygodni) szczególnie klindamycyną, fluorochinolonami, cefalosporynami wyższych generacji;
- Niedawna hospitalizacja (przenoszenie przetrwalników przez personel, nieodpowiednia dezynfekcja powierzchni);
- Podeszły wiek pacjenta;

- Stosowanie leków podwyższających pH soku żołądkowego ( szczególnie blokerów pompy protonowej - IPP );
- Zabiegi w obrębie przewodu pokarmowego;
- Chemioterapia nowotworów (25% wszystkich przypadków CDI u dzieci występuje u dzieci z chorobą nowotworową);
- Choroby współistniejące (np. niewydolność nerek, choroby zapalne jelit, czy zakażenie wirusem HIV);
- Niedobory witaminy D3.

Należy również podkreślić, że zastosowanie zalecanej w leczeniu *C. difficile* antybiotykoterapii (omówionej w dalszej części pracy) nie gwarantuje eliminacji ryzyka nawrotu zakażenia. Szacuje się, że nawrót CDI występuje u 20% po pierwszym epizodzie, 45% po pierwszym nawrocie oraz 65% po drugim i następnym epizodzie. Nawrót następuje zwykle do 8 tygodni od zakończenia leczenia i nie wynika z oporności szczepu na poprzednio zastosowane leczenie. [6,7,11,12]

## **Schemat leczenia i kryteria ciężkości zakażeń *Clostridioides difficile***

1. Leczenie nie jest obecnie rekomendowane dla bezobjawowych nosicieli *C. difficile*. W przypadku objawowego podejrzenia CDI w trakcie przyjmowania antybiotyku należy jak najszybciej zaprzestać podawania choremu leku, który prawdopodobnie doprowadził do wystąpienia CDI.[13]
2. Po pobraniu materiału (w celu potwierdzenia laboratoryjnie podejrzenia CDI) należy od razu rozpocząć odpowiednie leczenie (zgodne z tabelami podanymi poniżej).
3. Pacjent z CDI wymaga izolacji kontaktowej do czasu zakończenia hospitalizacji. Zaleca się mycie rąk wodą z mydłem przed kontaktem i po kontakcie z pacjentem lub jego środowiskiem, stosowanie rękawiczek jednorazowych oraz dezynfekcję powierzchni środkami na bazie chloru.
4. Transfer mikrobioty jelitowej (FMT) zarówno u dorosłych, jak i u dzieci należy rozważyć w przypadku wystąpienia kolejnych epizodów CDI

5. Kryteria oceny ciężkości zakażenia:

- **Łagodny – średni**

Biegunka plus każdy objaw spoza kryteriów przebiegu ciężkiego lub ciężkiego – powikłanego;

- **Ciężki**

Albuminy w surowicy < 3 g/dl oraz jedno z kryteriów:

– liczba białych krwinek  $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$ ;

– tkliwość brzucha przy palpacji.

- **Ciężki – powikłany**

Jedno z kryteriów:

– przyjęcie na Oddział Intensywnej Terapii ;

– hipotensja;

– gorączka  $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ;

– niedrożność lub nasilone wzdęcie brzucha;

– zaburzenia zachowania;

– liczba białych krwinek  $\geq 35\ 000/\text{mm}^3$  oraz mlecza  $> 2,2\ \text{mmol/l}$ ;

– krańcowa niewydolność narządowa (konieczność mechanicznej wentylacji, niewydolność nerek itp.).

W poniższych tabelach przedstawiono schematy terapii zaproponowane przez towarzystwa amerykańskie: Infectious Diseases Society of America (IDSA), Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) oraz europejskie ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases). Zalecenia te różnią się między sobą przede wszystkim podejściem do zastosowania metronidazolu w terapii, co ma związek z wykazaną zwiększoną opornością szczepu O27/NAP1/BI na ten chemioterapeutyk.[14,15,16]

**Tabela 1. Zalecenia leczenia zakażenia C. difficile u dorosłych według ESCMID[16]:**

<b>CIĘŻKOŚĆ ZAKAŻENIA</b>	<b>SCHEMAT LECZENIA</b>
<b>PIERWSZY EPIZOD CDI</b>	
<b>łagodne - umiarkowane</b>	<b>I rzut:</b> Metronidazol 3x dziennie 500 mg p.o. przez 10 dni
	<b>II rzut:</b> Wankomycyna 4 x dziennie 125 mg p.o. przez 10 dni
	<b>III rzut:</b> Fidaksomycyna 2 x dziennie 200 mg p.o. przez 10 dni
<b>Ciężkie</b> <b>(w przypadku perforacji jelita/ciężkiego zakażenia układowego wskazane jest leczenie chirurgiczne)</b>	<b>I rzut:</b> Wankomycyna 4 x dziennie 125 mg p.o. przez 10 dni
	<b>II rzut:</b> Fidaksomycyna 2 x dziennie 200 mg p.o. przez 10 dni
<b>Ciężkie - bez możliwości podania leków p.o.</b>	Metronidazol i.v. 500 mg 3 x dziennie przez 10 dni PLUS wankomycyna we wlewie doodbytniczym 500 mg 4 x dziennie przez 10 dni
<b>PIERWSZY NAWRÓT CDI</b>	
<b>I rzut:</b> Wankomycyna 4 x dziennie 125 mg p.o. przez 10 dni	
<b>II rzut:</b> Fidaksomycyna 2 x dziennie 200 mg p.o. przez 10 dni	
<b>KOLEJNY NAWRÓT CDI</b>	
<b>I rzut:</b> Fidaksomycyna 2 x dziennie 200 mg p.o. przez 10 dni	
<b>II rzut:</b> Wankomycyna 4 x dziennie 125 mg p.o. przez 10 dni	
<b>FMT dodana do leczenia antybiotykiem</b>	

**Tabela 2. Zalecenia leczenia zakażenia C. difficile u dorosłych według IDSA i SHEA[16]:**

<b>CIĘŻKOŚĆ ZAKAŻENIA</b>	<b>SCHEMAT LECZENIA</b>
<b>PIERWSZY EPIZOD CDI</b>	
<b>łagodne – umiarkowane</b>  Leukocytoza $\leq 15000$ komórek/ $\mu\text{L}$ ; kreatynina w surowicy $< 1,5$ mg/dL	Wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni
	Fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni
	TYLKO: jeżeli wankomycyna i fidaksomycyna są niedostępne: metronidazol p.o. 500 mg 3 x dziennie przez 10 dni
<b>Ciężkie</b>  Leukocytoza $\geq 15000$ komórek/ $\mu\text{L}$ lub kreatynina w surowicy $> 1.5$ mg/dL	Wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni
	Fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni
<b>Piorunujące</b>  Hipotensja lub wstrząs, niedrożność, jelito olbrzymie (tzw. Megacolon toxicum)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wankomycyna p.o. lub przez sondę nosowo-żołądkową 500 mg 4 x dziennie;</li> <li>• w przypadku niedrożności, należy rozważyć dodatkowe podanie wankomycyny p.r.;</li> <li>• I.V. metronidazol (500 mg 3 x dziennie) musi być podany razem z wankomycyną p.o. lub p.r.</li> </ul>
<b>PIERWSZY NAWRÓT CDI</b>	
Wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni jeżeli w początkowym epizodzie był podany metronidazol, LUB	
Przedłużona terapia malejącymi i pulsacyjnymi dawkami wankomycyny p.o., jeżeli standardowe leczenie było zastosowane w początkowym epizodzie (125 mg 4 x dziennie przez 10–14 dni, 2 x dziennie przez tydzień, raz dziennie przez następny tydzień, potem co drugi lub trzeci dzień przez 2–8 tygodni), LUB	
Fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni, jeżeli w początkowym epizodzie zastosowano wankomycynę	
<b>KOLEJNY NAWRÓT CDI</b>	
Wankomycyna p.o w dawkach malejących lub pulsacyjnych, LUB	
Wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni, następnie rifaksymina p.o. 400 mg 3 x dziennie przez 20 dni, LUB	
Fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni, LUB	
<b>Transplantacja mikrobioty jelitowej (FMT) – po co najmniej 3 epizodach CDI</b>	

Tabela 3. Zalecenia leczenia zakażenia *C. difficile* u dzieci według IDSA i SHEA[16]:

CIĘŻKOŚĆ ZAKAŻENIA	SCHEMAT LECZENIA	DAWKI PEDIATRYCZNE	DAWKI MAKSYMALNE
<b>PIERWSZY EPIZOD CDI</b>			
łagodne	Metronidazol p.o. przez 10 dni LUB	7.5 mg/kg/dawka 3 lub 4 x dziennie	500 mg 3 lub 4 x dziennie
	Wankomycyna p.o. przez 10 dni	10 mg/kg/dawka 4 x dziennie	125 mg 4 x dziennie
ciężkie/piorunujące	Wankomycyna (p.o. lub p.r.) przez 10 dni + dodatkowo:	10 mg/kg/dawka 4 x dziennie	500 mg 4 x dziennie
	Metronidazol i.v. przez 10 dni	10 mg/kg/dawka 3 x dziennie	500 mg 3 x dziennie
<b>PIERWSZY NAWRÓT CDI</b>			
	Metronidazol p.o. przez 10 dni	7.5 mg/kg/dawka 3 4 x dziennie	500 mg 3 lub 4 x dziennie
	Wankomycyna p.o. przez 10 dni	10 mg/kg/dawka 4 x dziennie	125 mg 4 x dziennie
<b>KOLEJNY NAWRÓT CDI</b>			
	Wankomycyna p.o. w dawkach malejących lub pulsacyjnych	10 mg/kg/dawka 4 x dziennie	125 mg 4 x dziennie
	Wankomycyna p.o. przez 10 dni, a następnie rifaksymina p.o. przez 20 dni	Wankomycyna: 10 mg/kg/dawka 4 x dziennie; rifaksymina: brak dawek dla dzieci < 12 roku życia	Wankomycyna: 500 mg 4 x dziennie; rifaksymina: 400 mg 3 x dziennie
	<b>Transplantacja mikrobioty jelitowej</b>		



# Proces transplantacji mikrobioty

## Charakterystyka dawcy FMT

Aby zostać dawcą mikrobioty jelitowej należy spełnić szereg wymagań wynikających przede wszystkim z bezpieczeństwa potencjalnego biorcy. Po pierwsze należy wypełnić ankietę kwalifikacyjną, w której zaświadcza się m.in. o odpowiednim wieku (preferowany zakres: 16-50 lat), odpowiednim BMI (preferowany zakres: 18- 30 kg/m<sup>2</sup>), braku chorób przewlekłych oraz nieprzyjmowaniu przewlekle leków. Wymagania dotyczące potencjalnych dawców mogą się różnić w zależności od producenta przygotowującego materiał do przeszczepu. Następnie potencjalny dawca jest zobowiązany do wyrażenia świadomej, pisemnej zgody na przeprowadzenie badań kontrolnych z krwi oraz pobranej próbki stolca.

Czynniki i choroby **wykluczające** potencjalnego dawcę:

- Zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV, HTLV I/II, CMV;
- Zakażenie ogólnoustrojowe (aktualnie przebiegające);
- Stosowanie środków odurzających;
- Biorcy przeszczepów tkanek i narządów;
- Niedawny pobyt w szpitalu;
- Ryzykowne zachowania seksualne;
- Zakażenia przewodu pokarmowego ( w ciągu ostatnich 2 miesięcy);
- Zabiegi z przerwaniem ciągłości tkanek ( również niemedyczne, przebiegające w ciągu ostatnich 6 miesięcy);
- Aktualne lub przebyte leczenie hormonem wzrostu, insuliną bydlęcą lub czynnikami krzepnięcia;
- Narażenie na materiał biologiczny ( w ciągu ostatnich 6 miesięcy);
- Podróże do strefy tropikalnej bez prawidłowej profilaktyki ( w ciągu ostatnich 6 miesięcy).

Czynniki zaburzające skład mikrobioty potencjalnie **wpływające na brak rekomendacji** dawcy:

- Choroby psychiczne (zdiagnozowane również w najbliższej rodzinie);
- Choroby autoimmunologiczne (zdiagnozowane również w najbliższej rodzinie);
- Choroby nowotworowe (zdiagnozowane również w najbliższej rodzinie);
- Przewlekłe choroby przewodu pokarmowego;
- Przyjmowanie leków podwyższających pH soku żołądkowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- Antybiotykoterapia, chemioterapia oraz leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatnich 3 miesięcy.[7,12,16,17,18]

### **Charakterystyka i przygotowanie biorcy do FMT**

Biorcą może być chory, u którego mimo leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi występują kolejne nawroty zakażenia *Clostridioides difficile*. Warto zaznaczyć, że od paru lat postuluje się, by FMT stosować już w trakcie pierwszego nawrotu CDI. Podobnie jak dawca, biorca również musi podpisać świadomą zgodę na wykonanie badań oraz przeprowadzenie zabiegu.[7,12,19]

Przygotowanie biorcy do przeszczepu mikrobioty zaczyna się od podania doustnie wankomycyny w dawce 125 mg 4 razy dziennie przez minimum 4 dni przed zabiegiem (optymalnie 10-14 dni) lub fidaksomycyny w dawce 200 mg 2 razy dziennie przez okres 10 dni. Na 24h, ale nie dłużej niż 72h przed zabiegiem zaprzestaje się podawania antybiotyku, gdyż podawanie go równoległe z FMT mogłoby spowodować zmniejszenie efektu terapii. Przez cały okres przygotowania do zabiegu pacjent powinien przestrzegać zaleceń diety lekkostrawnej. Następnie choremu podaje się środki przeczyszczające - najczęściej działające osmotycznie makrogole. Ma to na celu zmniejszenie liczby przetrwalników i toksyn *C. difficile*, co może wpłynąć na bardziej efektywną odbudowę mikrobioty po przeszczepie. Od tego momentu, aż do 2h po zabiegu FMT pacjent musi przestrzegać diety ścisłej – dozwolone jest jedynie przyjmowanie płynów oraz niezbędnych leków.

W przypadku wybrania metody podania FMT poprzez górny odcinek przewodu pokarmowego zabieg powinien być poprzedzony także podaniem 2 dawek inhibitora pompy

protonowej (wieczorem oraz rano przed zabiegiem) celem zmniejszenia wydzielania soku żołądkowego oraz ondansetronu w dawce 8 mg doustnie lub dożylnie (zapobiegawczo, przeciwwymiotnie, bezpośrednio przed zabiegiem). Jeżeli u pacjenta nie występuje wysokie ryzyko rozwoju rozdęcia okrężnicy lub niedrożności przewodu pokarmowego, w przypadku przyspieszonego pasażu jelitowego zaleca się podanie w dniu zabiegu loperamidu w dawce 2-4 mg.[7,20,21,22]

### **Przygotowanie materiału do FMT**

Materiał pochodzący od zakwalifikowanego dawcy powinien być świeży ( do 6 h od wypróżnienia) lub mrożony. W przypadku preparatu mrożonego przechowywanie w temperaturze od -20 do -70 stopni Celsjusza pozwala na przedłużenie daty przydatności do 3 miesięcy, a w temperaturze -80 stopni Celsjusza i niższej do 2 lat. Obecnie dostępne są gotowe zestawy do transferu mikrobioty np. MBiotix HBI w postaci zawiesiny do podania przez: sondę dożołądkową, kolonoskop, wlewkę doodbytniczą, czy gastroskop; MBiotix HBI caps w postaci kapsułek do podania doustnego.[12,21,23]

Zgodnie z charakterystyką produktu wyżej wymienionych preparatów:

MBiotix HBI - mikrobiota jelitowa w stężeniu 30g materiału wyjściowego (kału dawcy) w 100ml 0,9% NaCl z dodatkiem 10% glicerolu zawierających  $10^{13}$  żywych komórek bakteryjnych. Preparat dla pacjenta  $\leq 35$ kg ma objętość 100 ml; dla pacjenta  $>35$ kg 200 ml. Zestaw składa się z 2 strzykawek o pojemności 100 ml. Przed podaniem wymaga najpierw rozmrożenia przez około 4-6h, a następnie wymieszania poprzez kilkukrotne obracanie.

MBiotix HBI Caps - zawiesina mikrobioty jelitowej powstała z centryfugacji roztworu zawierającego 60 g materiału wyjściowego (kału dawcy) zawieszzonego w 200ml 0,9% NaCl z dodatkiem 10% glicerolu, która zamknięta jest w kapsułkach dojelitowych o podwójnej otoczce (kwasoopornej oraz enterycznej). Zestaw kapsułek (6 słoiczeków) zawiera  $10^{13}$  żywych komórek bakteryjnych, pojedyncza kapsułka zawiera  $10^{12}$  żywych komórek bakteryjnych. Kapsułki nie powinny być rozmrażane przed podaniem (zawartość pojedynczego słoiczka powinna być zużyta w ciągu około 10 minut od wyjęcia z zamrażarki), a całkowity czas podania pojedynczego zestawu powinien się zamknąć w 12h.[24]

Profil bezpieczeństwa mikrobioty przygotowanej do przeszczepu poszczególnych wytwórców może się różnić, natomiast najczęściej prowadzi się badania kontrolne próbki kału na obecność:

- pasożytów;
- toksyny A i B *C. difficile*, antygenów *H. pylori*, bakterii z rodzaju *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *E. coli*, *Y. enterocolitica*;
- wirusów: cytomegalii, Epsteina –Barr, rotawirusów, SARS-CoV2;
- grzybów drożdżopodobnych.[7,17,21,25]

## **Bezpieczeństwo procesu FMT**

Restrykcyjne wytyczne dotyczące dawców mikrobioty oraz przygotowanie materiału w sterylnych, laboratoryjnych warunkach pozwala na znaczne zminimalizowanie ewentualnych działań niepożądanych, które mogą wystąpić po zabiegu FMT. Każde opakowanie preparatu zawiera unikalny kod, który odnotowuje się w dokumentacji pacjenta po przeprowadzonym zabiegu, dzięki czemu w przypadku wystąpienia działania niepożądanego w łatwy sposób można sprawdzić, czy podobne zdarzenie wystąpiło u innych biorców tego samego dawcy. Warto zaznaczyć tutaj, że dawcy stale współpracujący z ośrodkami przygotowującymi mikrobiotę do przeszczepu są regularnie badani (co około 2 miesiące).

Powszechnie uważa się przy zachowaniu odpowiednich standardów oraz postępowaniu z aktualnymi wytycznymi zabieg przeszczepiania mikrobioty jest bezpieczny. Ewentualnie występujące działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i samoograniczające się. Są to głównie:

- dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego takie, jak: biegunka, nudności, bóle brzucha, wzdęcia, zaparcia;
- dolegliwości związane ze sposobem podania tj. trudności oddychania, krwawienia z odbytu, aspiracyjne zapalenie płuc;
- gorączka, zmęczenie;
- bóle głowy;
- wysypka, świąd.[21,26]

Działania niepożądane występują częściej u pacjentów, u których FMT dokonuje się poprzez górny odcinek przewodu pokarmowego.

Mimo restrykcyjnych procedur dotyczących zabiegu FMT w 2020 roku pojawił się komunikat wydany przez FDA (Amerykańską Agencję Żywności i Leków) dotyczący ryzyka poważnych i zagrażających życiu infekcji związanych z wykorzystaniem mikrobioty przechowywanej w Bankach Mikrobioty. U 6 pacjentów, u których przeszczepiono mikrobiotę z powodu wcześniejszych, nawracających infekcji *C. difficile* opornych na antybiotykoterapię rozwinęły się infekcje wywołane przez EPEC (enteropatogenną *E. coli* – 2 pacjentów) lub STEC (*E. coli* wytwarzającą toksynę Shiga – 4 pacjentów). U 2 pacjentów zakażonych STEC od razu po zabiegu wystąpiła biegunka, która nie została przebadana pod tym kątem, co doprowadziło do zgonu.[27]

Przeprowadzony również w 2020 roku przegląd doniesień o bezpieczeństwie przeszczepiania mikrobioty w latach 2000 - 2020 wskazuje, że działania niepożądane wystąpiły u 27,6% pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do FMT z powodu nawracających infekcji *C. difficile*, z czego 7,1% dotyczyły ciężkich powikłań.[21,23]

## **Skuteczność FMT**

Skuteczność zastosowania FMT jest najbardziej udokumentowana w przypadku leczenia nawrotowych zakażeń *Clostridioides difficile*. Ponadto przeszczepu mikrobioty jelitowej dokonuje się u pacjentów z obniżoną odpornością (np. po chemioterapii i radioterapii), u osób z zespołem jelita drażliwego (IBS), zespołem Leśniewskiego-Crohna oraz cukrzycą. Prowadzone są także badania nad skutecznością transplantacji mikrobioty jelitowej u osób z chorobami neurologicznymi – u pacjentów z depresją, chorobą Parkinsona, Alzheimerera oraz u osób ze spektrum autyzmu.

Chociaż mechanizm działania tej metody nie został dokładnie poznany, obecnie FMT jest uznawana za najbardziej skuteczną terapię nawrotowego CDI, co potwierdzają liczne badania. Uważa się, że przeszczepienie mikrobioty wypiera w sposób konkurencyjny *C. difficile* z przewodu pokarmowego chorego. Wyniki potwierdzają nawet 96% całkowitych wyleczeń (przy minimum dwukrotnym zastosowaniu i 86% przy jednokrotnym zastosowaniu preparatów FMT), niezależnie od formy podania (zawiesina czy kapsułki).[7,28]

Przeszczep mikrobioty jelitowej wywodzi się ze starożytnej medycyny chińskiej. Pierwsze zgłoszone zastosowanie w czasach nowożytnych dotyczyło leczenia ciężkiego, opornego na leczenie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego w 1958 r. Chociaż Eiseman i współpracownicy opisali swoje doświadczenia i podejście u 4 pacjentów, nie podano uzasadnienia zastosowania FMT. Pierwsze prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, w którym porównano standardową terapię antybiotykową z FMT opublikowano w 2003 roku.[7,12] Porównano leczenie pacjentów z dwoma lub więcej nawrotami CDI ,którzy byli leczeni następująco: otrzymali doustnie tylko wankomycynę przez 14 dni, wankomycynę z płukaniem jelit lub 4-dniowe leczenie wankomycyną z następującym płukaniem jelit, a następnie FMT podawaną przez sondę nosowo-dwunastniczą. Wyniki wykazały że u 81% badanych pacjentów po pierwszej infuzji FMT biegunka ustąpiła w porównaniu z 27% pacjentów leczonych wankomycyną. Przeprowadzone w kolejnych latach badania m.in. przez Guo i współpracowników, Cammarota i współpracowników potwierdzają te obserwacje.[29] Program transplantacji mikrobioty jelitowej od zdrowego dawcy został opracowany i zapoczątkowany w Polsce w 2012 roku przez doktora Pawła Grzesiowskiego oraz doktora Adama Hermanna. Przeszczepu dokonano u 82-letniej pacjentki, u której w wyniku wcześniejszego leczenia ceftriaksonem rozwinęła się biegunka o etiologii *C. difficile*. Mimo zastosowania terapii zgodnie ze standardami (leczenie metronidazolem i wankomycyną) biegunka utrzymywała się przez okres 6 tygodni, po którym zdecydowano o przeszczepie mikrobioty od córki chorej. W wyniku FMT poprzez sondę żołądkową biegunka ustąpiła po 7 dniach.[18] Wszystkie powyższe badania FMT przeprowadzono u dorosłych i do tej pory nie zgłoszono żadnych badań kontrolowanych dotyczących CDI i FMT u dzieci. Małe serie przypadków i pojedyncze opisy przypadków wskazują jednak na sukces terapeutyczny FMT w CDI u dzieci, podobnie jak u dorosłych.[26]

## Bibliografia

- [1] Sender R., Fuchs S., Milo R.: Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.*, 2016; 14 (8): e1 002 533.
- [2] <https://www.mp.pl/pediatric/artykuly-wytyczne/postepy/180254,mikrobiota-i-jej-modyfikacje> (dostęp: 8.12.2022)
- [3] Carlson A.L., Xia K., Azcarate-Peril M.A. i wsp.: Infant gut microbiome associated with cognitive development. *Biol. Psychiatry*, 2018; 83 (2): 148–159.
- [4] Hager C.L., Ghannoum M.A.: The mycobiome: Role in health and disease, and as a potential probiotic target in gastrointestinal disease. *Dig. Liver Dis.*, 2017; 49 (11): 1171–1176.
- [5] Sartor R.B., Wu G.D.: Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology*, 2017; 152 (2): 327–339.e4.
- [6] <https://www.aptekaszpitalna.pl/aktualnosci/zakazenia-clostridium-difficile-przeglad-aktualnych-opcji-terapeutycznych/> (dostęp: 8.12.2022)
- [7] Piekarska A., Panasiuk A., Stępień P.: Postępowanie w zakażeniach *Clostridioides (Clostridium) difficile* wraz z zasadami transferu mikrobioty jelitowej – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. *PRZEGL. EPIDEMIOLOG.*, 2020;74(1): 69-87.
- [8] Kiersnowska Z., Lemiech – Mirowska E., Ginter – Kramarczyk D.: Problems of *Clostridium difficile* infection (CDI) in Polish healthcare. *Ann Agric Environ Med.*, 2021;28(2):224–230.
- [9] Badurek S., Muszytowski M., Stróżecki P.: Choroba związana z *Clostridium difficile* u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrol*, 2016, vol 9, no 3, 141–148.
- [10] Pituch H., Bakker D., Kuijper E.: First isolation of *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027/toxinotype III in Poland. *Pol J Microbiol*, 2008; 57: 267-268.

- [11] <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/jelitogrube/80812,zakazenie-clostridium-difficile> (dostęp: 8.12.2022)
- [12] Juszczuk K., Grudlewska K., Mikucka A.: Przeszczepienie mikrobioty jelitowej – metoda leczenia nawracających zakażeń o etiologii Clostridium difficile i innych chorób. Postępy Hig. Med. Dośw, 2017;71:220-226.
- [13] Stolarz W., Piotrowski D., Blaszkowska M.: Znaczenie kliniczne nosicielstwa Clostridium difficile u chorych poddawanych antybiotykoterapii. PRZEGL EPIDEMIOLOG, 2020;74(1): 3-10.
- [14] Surawicz Ch., Brandt L., Binion D.: Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention Clostridium difficile infections. Am. J. Gastroenterol.,2013; 108: 478–498.
- [15] <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.24.2>. (dostęp: 8.12.2022)
- [16] Martirosian G., Hryniewicz W., Ozorowski T.: Zakażenia Clostridioides (Clostridium) difficile: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Warszawa, 2018
- [17] Cammarota G., Ianaro G., Kelly C.: International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut., 2019 Sep 28
- [18] <http://clostridium.edu.pl/dawca/> (dostęp: 8.12.2022)
- [19] Bobulsky G., Al-Nassir W., Riggs M.: Clostridium difficile skin contamination in patients with C. difficile-associated disease. Clin Infect Dis, 2008; 46:447–50.
- [20] <http://clostridium.edu.pl/zabieg/> (dostęp: 8.12.2022)
- [21] <https://human-biome.com/dla-lekarza-szpitala/> (dostęp: 8.12.2022)
- [22] Feuerstadt P., Louie T., Lashner B.: SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent Clostridioides difficile Infection. N Engl J Med. 2022 Jan 20;386(3):220-229.
- [23] McCune V., Struthers J., Hawkey P.: Faecal transplantation for the treatment of C. difficile infection. Int. J. Antimicrob. Agents, 2014; 43: 201-206
- [24] Charakterystyka Produktu M Biotix HBI wersja 2.2 z dnia 20.01.2022
- [25] Bobulsky G., Al-Nassir W., Riggs M.: Clostridium difficile skin contamination in patients with C. difficile-associated disease. Clin Infect Dis 2008; 46:447–50



[26] Davidovics Z., Michail S., Nicholson M.: Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Other Conditions in Children: A Joint Position Paper From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2019; 68(1): 130-143

[27] <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-alert-risk-serious-adverse-events-likely-due-transmission>

[28] Van Beurden Y., de Groot P., van Nood E.: Complications, effectiveness, and long term followup of fecal microbiota transfer by nasoduodenal tube for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. United European Gastroenterol J. 2017; 5(6):868-879

[29] Guo B., Harstall C., Louie T.: Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *C. difficile* –associated disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2012; 35: 867-875