

PRZESZCZEP MIKROBIOMU JELITOWEGO JAKO METODA LECZENIA NAWROTOWYCH ZAKAŻEŃ CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Transplant of intestinal microbiome as the method for treating recurrent infections of difficile clostridium

Streszczenie

Wstęp

Clostridium difficile jest wiodącym czynnikiem etiologicznym szpitalnych biegunk zakaźnych zwłaszcza w krajach rozwiniętych.

Cel

Głównym celem pracy jest przedstawienie swoistej immunoterapii i zasad leczenia bakteriami kałowymi jako skuteczną alternatywę w leczeniu i zapobieganiu nawrotowym biegunkom.

Przebieg

Występowanie zakażeń *Clostridium difficile* nasila się w wielu krajach, towarzyszy temu również zwiększenie liczby ciężkich przypadków tych zakażeń przebiegających pod postacią rzekomo błoniastego zapalenia jelit, zapalenia okrężnicy, perforacji jelit i posocznicy, z tego powodu rośnie również liczba zgonów. Dominującym czynnikiem ryzyka występowania tych zakażeń jest narastające stosowanie zwłaszcza empiryczne antybiotyków o szerokim spektrum działania. Zapalenie jelit w przebiegu zakażenia beztlenowej laseczki *Clostridium difficile* w ostatnim dziesięcioleciu stało się ogólnoswiatowym problemem medycznym. W związku z gwałtownym wzrostem liczby zachorowań w Ameryce Północnej oraz Europie, wzrasta znaczenie przeszczepu flory jelitowej jako bezpiecznej i skutecznej opcji terapeutycznej w przypadku nawracających lub opornych na leczenie antybiotykami zakażeń *Clostridium difficile*. Zabieg ten jest od 2012 roku wykonywany w niektórych polskich podmiotach leczniczych z 92% skutecznością. Niektórzy eksperci postulują zasadność stosowania transferu mikrobiomu jelitowego jako pierwszej linii terapii w przypadku nawracających lub opornych na leczenie antybiotykami zakażeń *Clostridium difficile*.

Wnioski

Argumentem przemawiającym za stosowaniem transferu mikrobiomu jelitowego w pierwszej kolejności jest wykazana w toku badań wyższa skuteczność leczenia, niż wykazana dla wankomycyny, a także nieporównywalnie mniejsza skala i zakres objawów ubocznych terapii, niż w przypadku wankomycyny.

Słowa kluczowe: *clostridium difficile*, zakażenie, przeszczep, transfer mikrobiomu jelitowego, biegunka

Abstract

Introduction

Clostridium difficile is a leading aetiological factor of hospital contagious diarrhoea especially in developed countries.

The aim

The main aim of the present study is to present the specific immunotherapy and the principles of treating patients with faecal bacteria as an effective alternative in curing and preventing recurrent diarrhoea.

Review

The appearance of infections by the *Clostridium difficile* has been growing in many countries, as well as the increasing number of hard cases of this infection proceeding under the figure of allegedly membranous enteritis, colitis, perforation of intestines and sepsis, causing the death rate to rise. The dominating risk factor of the occurrence of the infection is an increasing use of, especially empirical, broad-spectrum antibiotics. Enteritis in the course of getting infected with the anaerobic bacillus *Clostridium difficile* over the last ten years has become a worldwide medical issue. Due to a sudden increase in the number of falling-ill cases in North America and Europe, there has risen a significance of the transplant of the intestinal flora as the safe and effective therapeutic option in the case of recurring or antibiotic-resistant infections with *Clostridium difficile*. This treatment from 2012 has been performed on some Polish medical subjects with 92% of effectiveness. Some experts put the legitimacy of transferring the intestinal microbiome at the forefront in the therapy of recurring or antibiotic-resistant infections with *Clostridium difficile*.

Conclusions

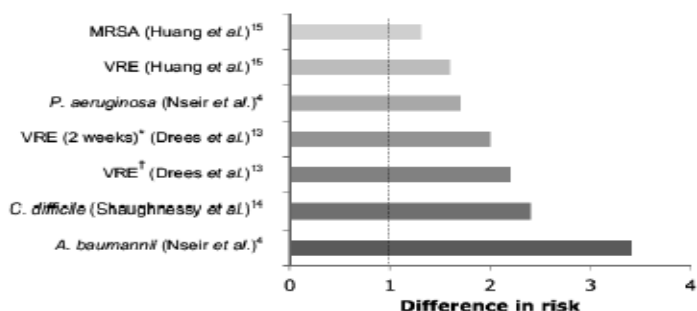
The argument determining the application of the transfer of intestinal microbiome lies, first of all, in a higher effectiveness demonstrated in the course of examinations, than demonstrated for vancomycin, as well as incomparably smaller scale and scope of secondary manifestations of the therapy, than in the case of vancomycin.

Keywords: *Clostridium difficile*, infection, transplant, transfer microbiome intestinal, diarrhoea

Wstęp

Clostridium difficile stanowi obecnie podstawowy patogen powodujący zakażenia szpitalne. Wśród wszystkich osób, które uległy zakażeniu *Clostridium difficile*, średnio od 80% do 90% przypadków stanowią zakażenia nabyte podczas hospitalizacji [Hryniewicz, Martirosian i Ozorowski, 2011].

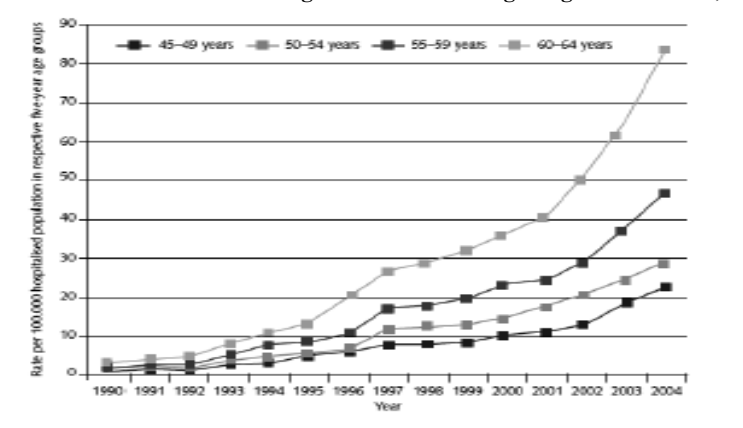
Ryc. 1. Ryzyko nabycia drobnoustroju w trakcie hospitalizacji w pomieszczeniu w którym poprzednio hospitalizowano pacjenta z drobnoustrojem alarmowym.
Fig. 1 Acquisition of the microorganism risk during hospitalization in the same room patient with an alarm pathogen was previously hospitalized.



Clostridium difficile jest Gram dodatnią beztlenową laseczką, która w przewodzie pokarmowym występuje w postaci vegetatywnej, a poza przewodem pokarmowym w postaci spor. Spory w środowisku zewnętrznym zachowują żywotność nawet do 5 miesięcy a wg niektórych badaczy nawet przez kilka lat. Zakażenia spowodowane laseczką *Clostridium difficile* mogą mieć różną postać kliniczną od bezobjawowego nosicielstwa do gwałtownie przebiegającego zapalenia okrężnicy ze zgonem włącznie. Ze względu na szeroki zakres objawów klinicznych jakie mogą wystąpić w przebiegu zakażenia, zespół ten nazywany jest wspólną nazwą *Clostridium Difficile Infection* (CDI) [Ołędzka- Orędzia i wsp., 2010; Cohen i wsp., 2010].

Zachorowania spowodowane *Clostridium difficile* występują wtedy gdy dojdzie do kolonizacji jelita grubego sporami *Clostridium difficile* oraz nałożą się czynniki ryzyka, które sprzyjają transmisji spor do formy vegetatywnej produkującej toksyny.

Ryc. 2. Czynniki ryzyka do zachorowania: antybiotyki, zaawansowany wiek, hospitalizacja
Fig 2. Risk factors for getting ill: antibiotics, advanced age, hospitalization



W Polsce nie ma wielu danych, które w sposób wiarygodny przedstawiają aktualną sytuację epidemiologiczną zakażeń w polskich szpitalach. W literaturze jest dostępnych niewiele danych na ten temat i odnoszą się one zaledwie do kilku szpitali. W latach 2005 i 2008 Polska uczestniczyła w przeglądach epidemiologicznych oceniających częstotliwość zakażenia *Clostridium difficile* w krajach Europy. W 2008 roku przegląd prowadzony był przez European Centre for Disease Prevention and Control. Przegląd objął 106 szpitali z 34 krajów. W badaniu przeprowadzonym w 2008 roku uczestniczyły 3 polskie szpitale, dwa z Warszawy i jeden z Płocka. W badaniu tym zapadalność w polskich szpitalach wynosiła odpowiednio od 3,8 do 36,3 zachorowań na 10 000 osobodni oraz od 29 do 189 zachorowań na 10 000 przyjęć [Surawicz i wsp., 2013].

Dane zawarte w literaturze wykazują jak zakażenia *Clostridium difficile* stają się coraz większym problemem nie tylko ze względu na stale rosnącą liczbę zachorowań, ale również ciężkość przebiegu tych infekcji oraz oporność kliniczną na zastosowane leczenie oraz na wzrost śmiertelności z powodu CDI. (Tab 1)

Tab. 1. Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi GIS Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2016 r. oraz w porównywalnym okresie 2015 i 2014r. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 tys.

Tab. 1. Department for Communicable Disease and Infection Prevention and Control Diseases of selected infectious diseases in Poland dating from 1 January to 31 December 2016 and in the comparable period of 2015 and 2014 Number of illnesses and morbidity per 100 thousand

Jednostka chorobowa	01.01-31.12 2016		01.01 -31 12 2015r		01.01 -31 12 2014r	
	Liczba	zapadalność	Liczba	zapadalność	Liczba	zapadalność
Inne zakażenia bakteryjne ogółem						
Ecoli biegunkotwórcze	332	0,86	365	0,95	464	1,21
E. coli enterokrwotoczną	8	0,02	1	0,0	8	0,02
E. coli inną i BNO	230	0,85	495	1,29	597	1,55
Camphylobacter	790	2,06	657	1,71	652	1,69
Y.enterocolitica lub pseudotuberculosis	173	0,45	187	0,49	215	0,56
Clostridium difficile	8736	22,73	8790	23,31	6426	16,70
inne określone	953	2,48	926	2,41	991	2,58
nie określone	1711	4,45	1690	4,39	1979	5,14
Razem	13029	33,91	13,291	34,54	11332	29,45

Cel

Głównym celem pracy jest przedstawienie swoistej immunoterapii i zasad leczenia bakteriami kałowymi jako skuteczną alternatywę w leczeniu i zapobieganiu nawrotowym biegunkom wywołanych przez laseczki beztlenowe *Clostridium difficile*, oraz krótkie przedstawienie typowych czynników ryzyka mających wpływ na wystąpienie zakażenia *Clostridium difficile*.

Przeгляд

W ostatniej dekadzie zaobserwowano na całym świecie pojawienie się i rozprzestrzenienie hiperwirulentnego szczepu *C. difficile*, określanego w USA i Kanadzie jako NAP1 (*North American Pulsed Field Type 1*), w Europie zaś jako rybotyp PCR 027. Ostatecznie nadano mu wspólną nazwę NA P1/BI/027. W Polsce pierwsze zachorowanie wywołane przez *C. difficile* 027 zostało wykryte w Centralnym Szpitalu Klinicznym w Warszawie w 2005 roku [Pituch et al., 2008]. *Clostridium difficile* 027 produkuje duże ilości toksyn typu A i B, wytwarza więcej przetrwalników niż inne rybotypy tej bakterii, a także powoduje zachorowania o ciężkim przebiegu i wysokiej śmiertelności [Hryniewicz, Martirosian i Ozorowski, 2011; Pituch, 2008; Jurkowska, Kostrzewska i Świdnicka Siergiejko, 2014]. Ponadto ten epidemiczny, hiperwirulentny szczep wykazuje szczególną zdolność do tworzenia spor, zmniejszoną wrażliwość na metronidazol, wysoką oporność na fluorochinolony, powoduje cięższy przebieg kliniczny zakażenia. Wyleczenie pacjentów zakażonych tym szczepem jest rzadsze, częściej dochodzi do nawrotów. Powyższe właściwości sprawiają, że jego rozpowszechnianie odpowiada w dużym stopniu zaobserwowany w ostatnich latach wzrost zapadalności i cięższy przebieg zakażeń *C. difficile* [Hryniewicz, Martirosian i Ozorowski, 2011; Surawicz i wsp. 2013].

Postać kliniczna zakażeń toksynotwórczymi szczepami *C. difficile* obejmuje bezobjawowe nosicielstwo, łagodną lub umiarkowaną nasiloną biegunkę oraz rzekomo błoniaste zapalenie jelita grubego, niekiedy o piorunującym przebiegu, zagrażającym życiu chorego. W ostatnich latach epidemiologia *Clostridium difficile* uległa znaczącym zmianom na całym świecie. Ten wysoce zakaźny drobnoustrój odpowiada z około 30% poantybiotykowych i jest najczęściej rozpoznawaną przyczyną biegunek zakaźnych w placówkach lecznictwa zamkniętego, zakładów opiekuńczo-leczniczych oraz ośrodków opieki paliatywnej. W odniesieniu do zmian w obrębie epidemiologii *Clostridium difficile* należy wskazać, iż zakażenie dotyka również coraz częściej kobiety w okresie okołoporodowym, w ubiegłych latach uważne i traktowane jako grupa bardzo niskiego ryzyka. Zapadalność wzrasta również wśród populacji osób, które nie były hospitalizowane, dotyczy to w większości osób mających czasami nawet niewielki kontakt w ostatnim czasie z placówką realizującą świadczenia medyczne np. podczas odwiedzin u pacjenta. Bardzo często brak jest bardzo istotnych informacji na temat konieczności mycia rąk, właściwego przechowywania odzieży wierzchniej i innych wskazań jakie należy zastosować podczas wizyty u osób dotkniętych zakażeniem CDI. Droga przenoszenia *Clostridium difficile* skutkującego kolonizacją i zakażeniem to transmisja człowiek - człowiek drogą fekalno oralną. Ryzyko nabycia kolonizacji i zakażenia wzrasta wraz długością okresu hospitalizacji. Ręce personelu medycznego realizujące świadczenia medyczne, skażone przejściowo *clostridium difficile* stanowią główną drogę przenoszenia tego drobnoustroju. Zanieczyszczone sporami środowisko i wielorazowe przedmioty, powierzchnie wokół pacjenta niewłaściwie myte, i dezynfekowane, brak możliwości zastosowania prawidłowej izolacji kontaktowej, zbyt duże zagęszczenie pacjentów na sali to drugi sposób przenoszenia zakażenia i główna przyczyna powstawania ognisk *Clostridium Difficile* w środowisku szpitalnym lub innym ośrodku opieki długoterminowej. Dodatkowym elementem ryzyka kontaminacji chorego i jego otoczenia jest brak aktywności środka alkoholowego stosowanego do antyseptyki rąk wobec spor CD oraz wysoka zdolność do przeżywania na powierzchniach przy boku aktywności większości

środków dezynfekcyjnych wobec spor *Clostridium difficile* bytującej w formie przetrwalnikowej na powierzchniach otoczenia i sprzętu dedykowanego dla pacjenta [Hryniewicz, Martirosian i Ozorowski, 2011].

Typowe czynniki ryzyka zakażeń *Clostridium difficile* to między innymi antybiotykoterapia, podeszły wiek, przewlekła terapia inhibitorami pompy protonowej i brak odpowiedzi immunologicznej pacjentów na zakażenia. Do najistotniejszych czynników ryzyka zakażenia *Clostridium difficile* należą antybiotykoterapia oraz ekspozycja na bakterię poprzez pobyt w szpitalu, hospicjum, zakładzie opiekuńczo-lecznym lub zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym. Kolejne czynniki, które predysponują do wystąpienia CDI to: zabiegi operacyjne wykonywane w obrębie przewodu pokarmowego, żywienie przez zgłębnik, zmniejszenie wydzielania kwasu żołądkowego poprzez przewlekłe leczenie inhibitorami pompy protonowej – PPI, choroby współistniejące, w tym nieswoiste choroby zapalne jelit, leczenie immunosupresyjne, oraz wszystkie jednostki chorobowe przebiegające z niedoborami odporności. Dodatkowym obciążeniem są wszystkie choroby współistniejące, szczególnie wymagające zastosowania antybiotyków i wydłużenia okresu hospitalizacji.

Antybiotyki są najważniejszym czynnikiem ryzyka. Około 90% pacjentów z potwierdzonym *Clostridium difficile* było leczonych antybiotykiem, najczęściej 2 miesiące przed wystąpieniem objawów. Objawy mogą wystąpić również już w trakcie leczenia, często między 5-10 dniem terapii. Zastosowanie nawet jednej dawki antybiotyku, ale w szpitalu z wysoką endemiczną zapadalnością, może również przyczynić się do nabycia zakażenia [Hryniewicz, Martirosian i Ozorowski, 2011]. Największe ryzyko związane jest ze stosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania, które niszczą mikroflorę jelitową, ale na które *Clostridium difficile* jest odporne. Brak jest badań pozwalających zakwalifikować antybiotyki jako mniej lub bardziej predysponujące do wywołania zakażenia. Wysokie ryzyko zakażenia wiąże się ze stosowaniem cefalosporyn II i III generacji, klindamycyny, fluorochinolonów [Hryniewicz, Martirosian i Ozorowski, 2011; Cohen i wsp., 2010; Bielec, Stempkowska i Markiewicz-Zięba, 2014]. Podawanie leków p/drobnoustrojowych zwiększa ryzyko CDI, ponieważ niszczy naturalną florę jelitową stwarzając dla *Clostridium difficile* swoistą „niszę ekologiczną”. Zarówno długa ekspozycja w porównaniu z krótszym czasem leczenia, jak i ekspozycją na wiele antybiotyków w porównaniu z monoterapią zwiększa ryzyko zachorowania na CDI. [Cohen i wsp., 2010; Jurkowska, Kostrzewska i Świdnicka Siergiejko, 2014].

Pobyt w szpitalu lub ośrodku opieki długoterminowej jest bardzo istotnym czynnikiem ryzyka, gdyż jednostki te stanowią rezerwuar bakterii, a nowi pacjenci narażeni są na zakażenie sporami, mającymi zdolność do długiego, nawet do kilkunastu miesięcy, bytowania poza organizmami. Źródłem przenoszenia infekcji są najczęściej toalety, ręce personelu oraz sprzęt medyczny. Spory łatwo rozprzestrzeniają się, ponieważ są odporne na alkoholowe środki do dezynfekcji rąk oraz większość środków do dezynfekcji powierzchni [Hryniewicz, Martirosian i Ozorowski, 2011; Surawicz i wsp., 2013]. Częstość zakażeń rośnie wraz z wiekiem pacjenta. Największa zapadalność występuje po 65. r.ż. Zakażenie występuje wówczas 20 krotnie częściej niż u osób poniżej 20. r.ż. [Hryniewicz, Martirosian i Ozorowski, 2011]. W ostatnich latach częstość postaci objawowych zakażenia *C. difficile* wzrosła z 3,4 do nawet 22,5 na 1000 przyjęć [Bauer i wsp., 2011]. Ciężką postacią choroby rozpoznaje się u 3-8% chorych [Hryniewicz, Martirosian i Ozorowski, 2011; Pietrzak, 2014]. 30-dniowa śmiertelność u osób z objawowym zakażeniem waha się w granicach 6,9-9,1%, a u pacjentów z infekcją o ciężkim przebiegu wynosi nawet 57% [Bauer i wsp., 2011]. Ciężko przebiegające zakażenie *C. difficile* manifestuje się biegunką (do kilkudziesięciu wypróżnień na dobę z możliwą domieszką krwi lub śluzu i towarzyszącą gorączką, kurczowymi bólami brzucha i ogólnym złym samopoczuciem. U szczególnie ciężko chorych może dojść do rozwoju niedrożności czy toksycznego rozdęcia okrężnicy. Choroba manifestuje się wtedy silnymi bólami brzucha, a biegunka nie jest objawem dominującym lub wręcz dochodzi do zatrzymania wypróżnień [Surawicz i wsp., 2013; Pietrzak, 2014].

Z punktu widzenia pacjentów dotkniętych infekcją *Clostridium difficile* wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości ich życia, z koniecznością wydłużenia pobytu w oddziale szpitalnym, ograniczeniem możliwości kontaktów rodzinnych i społecznych. Piorunująca postać zakażenia wiąże się często z czasowym unieruchomieniem z powodu zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, utraty sił fizycznych oraz braku możliwości samodzielnego funkcjonowania i bezpiecznego poruszania się. Dodatkowym trudnym do zaakceptowania przez niektórych pacjentów jest konieczność korzystania z pomocy personelu medycznego przy zaspakajaniu potrzeb fizjologicznych i wykonywaniu czynności sanitarno-higienicznych. Zmuszeni do korzystania z pomocy odczuwają duży dyskomfort i lęk z powodu perspektywy tak ograniczonej możliwości samodzielnego wykonania podstawowych czynności. U osób trwale unieruchomionych dodatkowe zakażenie to ryzyko powstania trudno gojących się otarć i odleżyn. U pacjentów długotrwale unieruchomionych lub hospitalizowanych w oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej, długo utrzymująca się biegunka o intensywnym nasileniu, wymusza często założenie aparatu do całodobowej zbiórki stolca. Zaistnienie dodatkowego zakażenia w postaci uporczywej, długotrwałej biegunki wpływa w znaczący sposób na kondycję psychiczną pacjenta powodując czasami całkowite wycofanie się z procesu terapeutycznego, co skutkuje całkowitym brakiem współpracy na poziomie pacjent personel. Nabycie CDI bardzo często wiąże się kolejną zmianą placówki medycznej, celem wdrożenia właściwego postępowania terapeutycznego. W niektórych przypadkach proces adaptacji do nowych warunków nie zawsze przebiega bez dodatkowych powikłań. Czasami pacjenci demonstrując swoje niezadowolenie z powodu dość trudnej sytuacji w jakiej się znaleźli, nie podejmują nawet próby nawiązania kontaktu z bliskimi. Bardzo duży problem stanowi aspekt wykonywania częstych zabiegów higienicznych u osób unieruchomionych lub z czasowo ograniczoną samodzielnością, gdyż dotyczy to najbardziej intymnych okolic pacjenta. Poczucie bezsilności, lęk, odczucie obniżenia własnej wartości, przymusowa bierność fizyczna wynikająca z utraty sił bardzo często negatywnie wpływają na postawę pacjenta wobec choroby.

Aspekt znacznego podwyższenia kosztów leczenia, pielęgnacji i ponownego usprawniania pacjenta, zagwarantowania warunków izolacji kontaktowej w obrębie jednostki organizacyjnej zwłaszcza przy pełnym obłożeniu także częstych nawrotów infekcji i kolonizacji niewątpliwie stawia zakażenia *Clostridium difficile* na czele narastających i bardzo ważnych

problemów zdrowia publicznego. Dlatego niezmiernie ważne jest, aby proponowana opcja terapeutyczna niosła za sobą jak najmniej powikłań i była skuteczna wobec nawracającego procesu chorobowego.

W ostatnich latach w Polsce pojawił się szczególnie toksyczny szczep tej bakterii (rybotyp 027/NAP1), który powoduje zwiększenie śmiertelności oraz ryzyko ciężkich powikłań i nawrotów biegunki, ponieważ jest oporny na niektóre antybiotyki, a także produkuje więcej toksyn niż pozostałe szczepy. Przeprowadzone w Polsce badania nad potencjałem epidemicznym szczepów *Clostridium difficile* wykazały klonalne szerzenie się tych szczepów w warunkach szpitalnych w tym szczepu rybotypu 017 oraz występowanie szczepu rybo typu 027 [Pituch et al., 2008; Pituch i wsp., 2011]. Wielu chorych po wyleczeniu, staje się bezobjawowymi nosicielami tej bakterii, co zwiększa ryzyko nawrotu biegunki przy kolejnej antybiotykoterapii z innych wskazań. W leczeniu zakażeń *C. difficile* standardowo stosuje się celowaną antybiotykoterapię metronidazolem w I rzucie oraz wankomycyną w II rzucie [Hryniewicz, Martirosian i Ozorowski, 2011; Pietrzak, 2014].

W większości przypadków, standardowe leczenie antybiotykami jest efektywne. Skuteczność terapii metronidazolem ocenia się na około 66%, a wankomycyną na około 75%.

Jednak w wielu przypadkach dochodzi do nawrotów i przewlekłego nosicielstwa bakterii, które nie poddają się leczeniu, nawet najnowszymi antybiotykami. Mimo zastosowanego leczenia tymi antybiotykami, około 25-30% pacjentów ma nawracające burzliwie przebiegające uporczywe biegunki, związane z przewlekłym zakażeniem tą bakterią, dla których obecnie jedyną alternatywą dla wielotygodniowej antybiotykoterapii, jest przeszczep mikrobiomu jelitowego. Wysokie koszty długotrwałego pobytu (wg wytycznych leczenie sekwencyjne Wankomycyną trawa 5 tygodni) i nietrwale efekty leczenia antybiotykami, są wskazaniem do wykorzystania nieinwazyjnej procedury przeszczepienia mikrobiomu jelitowego.

Według aktualnej wiedzy medycznej, procedura przeszczepienia mikrobiomu jelitowego od zdrowego dawcy jest wysoce skutecznym sposobem terapii nawracających lub opornych na klasyczne leczenie antybiotykami, zakażeń *Clostridium difficile* stosowanym z powodzeniem w lecznictwie od prawie 60 lat. Od pierwszego opisu terapii bakteriami kałowymi (ang. fecal microbiota transplantation – FMT) w 1958 roku do czasów obecnych nastąpił rozwój tej metody leczenia [Bielec, Stempkowska i Markiewicz-Zięba, 2014]. Skuteczność prawidłowo zastosowanego transferu wynosi około 90% przy braku działań niepożądanych. Przeszczep mikrobiomu (flory jelitowej), zw. także transferem flory jelitowej albo przeszczepem kału, jest metodą, którą po raz pierwszy zastosowano w 1958 r. u osoby zakażonej bakterią *Clostridium difficile*. Pierwsze informacje na temat wykorzystania ludzkiego stolca do celów leczniczych datują się na okres medycyny chińskiej (IV w n.e.). Dziś jest to metoda uznana, rekomendowana z mocą A-1 (efektywność potwierdzona badaniami klinicznymi) w leczeniu ciężkich, nawracających przypadków zapalenia jelit w przebiegu zakażenia *Clostridium difficile*. Na podstawie analizy aktualnego piśmiennictwa oraz przepisów prawnych, zabieg przeszczepienia flory jelitowej jest metodą terapii o ugruntowanej skuteczności i bezpieczeństwie, zalecany z mocą A-1 wg EBM [Surawicz i wsp., 2013; Pituch i wsp., 2011]. We wszystkich raportach podkreślana jest wysoka skuteczność i brak efektów ubocznych. Z tych względów, metody tej nie można uznać za eksperyment medyczny, ale postępowanie o udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie [Surawicz i wsp., 2013; Bielec, Stempkowska i Markiewicz-Zięba, 2014]. Skuteczność FMT w leczeniu nawrotów CDAD jest wysoka. W randomizowanym badaniu, które przeprowadzono w grupie pacjentów z nawrotem CDAD, jednorazowa terapia bakteriami kałowymi spowodowała ustąpienie objawów u 81,0% chorych w porównaniu z 31,0% po leczeniu wankomycyną ($p < 0,001$) [Hryniewicz, Martirosian i Ozorowski, 2011; van Nood, Nieuwdorp et al., 2013]. Przeprowadzony przegląd systematyczny, który objął publikacje dotyczące 317 chorych z nawrotem CDAD leczonych bakteriami kałowymi, wykazał 92,0% skuteczność tej metody przy częstości nawrotów wynoszące 4,0% [Gough, 2011]. Podobnie wysoki odsetek wyleczeń klinicznych, stanowiący 91,0%, uzyskano wśród chorych leczonych z powodu nawrotów CDAD w pięciu centrach medycznych w Stanach Zjednoczonych [Pituch i wsp., 2011].

W Polsce inicjatorami wprowadzenia do leczenia zakażeń *Clostridium difficile* są dwaj lekarze: Paweł Grzesiowski i Adam Hermann (Szpital Specjalistyczny im. W. Ceynowy w Wejherowie), którzy pod patronatem Stowarzyszenia Higieny Lecznictwa i Fundacji Instytutu Profilaktyki Zakażeń w połowie 2012 r. opracowali procedurę przeszczepienia flory jelitowej od zdrowego dawcy.

Pierwszy w Polsce udany zabieg transferu mikrobiomu jelitowego od spokrewnionego dawcy przeprowadzono w Szpitalu Specjalistycznym w Wejherowie. Recenzentami procedury byli eksperci w zakresie gastroenterologii – Prof. dr hab. med. Witold Bartnik oraz Prof. dr hab. med. Andrzej Radzikowski.

Zabieg wykonano 24 września 2012 r. u 83-letniej pacjentki hospitalizowanej w Oddziale Chorób Wewnętrznych od sierpnia 2012 r. z powodu ciężkiego obustronnego zapalenia płuc i migotania przedsionków, leczonej empirycznie ceftriaksonem, u której w drugim tygodniu pobytu wystąpiła uporczywa biegunka wywołana przez *C. difficile*. Mimo leczenia Metronidazolem, następnie Wankomycyną w standardowych schematach, nie uzyskano poprawy klinicznej. Po 6 tygodniach utrzymującej się biegunki, wykonano przeszczep flory jelitowej pobranej od córki, przez sondę żołądkową uzyskując ustąpienie objawów biegunki w ciągu 7 dni od wykonania transferu. Pierwszy na Mazowszu udany transfer mikrobiomu jelitowego od spokrewnionego dawcy wykonano w Szpitalu Powiatowym w Wołominie w dniu 14.06.2013r. Zabieg przeprowadzono u 82-letniej pacjentki hospitalizowanej w Oddziale Chorób Wewnętrznych, u której od roku występowały nawrotowe zaburzenia czynności jelit, zaostrenia niewydolności serca, badaniem kolonoskopowym potwierdzono mikroskopowy i makroskopowy obraz przewlekłego zapalenia jelita grubego na tle zakażenia *C. difficile*. Mimo zastosowanego leczenia metronidazolem, następnie wankomycyną, nie uzyskano poprawy klinicznej. Po wykonaniu transferu objawy zapalenia jelita ustąpiły w ciągu tygodnia od wykonania zabiegu. Kolejne zabiegi przeszczepienia mikrobiomu jelitowego z pomyślnym skutkiem przeprowadzono u pacjentów hospitalizowanych w Makowie Mazowieckim, Warszawie, Wołominie oraz Płocku,

a od grudnia 2014r. w trybie ambulatoryjnym w Centrum Medycyny Zapobiegawczej i Rehabilitacji w Warszawie. Łącznie zabieg wykonano do grudnia 2015r. u około 150 pacjentów w Polsce,

Procedura transferu mikrobiomu jelitowego została opracowana na podstawie aktualnie obowiązujących standardów. Od zdrowego dawcy, przebadanego według międzynarodowych wytycznych, pobierana jest próbka kału, z której w laboratorium izoluje się florę jelitową. Choremu podaje się roztwór „zdrowych” bakterii w soli fizjologicznej, podczas kolonoskopii lub gastrokopii albo za pomocą sondy żołądkowej. Transfer zdrowej flory jelitowej może być wykonywany zarówno w ramach pobytu w szpitalu jak i warunkach ambulatoryjnych. Warunki ambulatoryjne w znaczny sposób minimalizują możliwość nabycia zakażenia szpitalnego, redukują stres i zapewniają biorcy szybki powrót do domu. Zabieg, z racji tego, że wymaga pobrania stolca od dawcy, a potem izolacji flory jelitowej uzyskanej z tego materiału, budzi niemiłe skojarzenia i nie jest uznawany za metodę medyczną. To podejście stopniowo zmienia się nie tylko w Polsce ale i na świecie, bo najważniejsze jest wyleczenie a nie wrażenia estetyczne czy skojarzenia z odchodami. Aby zminimalizować konieczność uzyskiwania flory jelitowej od dawców, prowadzone są w USA intensywne badania nad uzyskaniem „syntetycznej” flory jelitowej, które jednak na razie nie zostały zakończone rejestracją konkretnego leku [Surawicz i wsp., 2013; Gough, 2011].

Przygotowanie chorego do zabiegu przeszczepienia flory jelitowej:

1. Wyjaśnienie celu i znaczenia wykonania zabiegu. Uzyskanie świadomej pisemnej zgody na przeprowadzenie zabiegu.
2. Przez 3-4 dni poprzedzające zabieg podanie celowanego antybiotyku Wankomycin MIP w standardowej dawce 250 mg. Ostatnia dawka powinna być podana wieczorem w dzień poprzedzający zabieg.
3. W przypadku podawania mikrobiomu jelitowego zabiegu drogą przez sondę żołądkową lub dwunastniczą lub podczas gastrokopii – należy wykonać podanie dwóch dawek leku neutralizującego treść żołądkową z grupy inhibitorów pompy protonowej nie później niż 1 godzina przed wykonaniem zabiegu lub przypadku podania transferu za pomocą kolonoskopu, oczyszczenie jelita poprzez podanie leków przeczyszczających.
5. Założenie na czczo sondy do żołądka przez nos lub usta albo wykonanie gastrokopii albo kolonoskopii - powolne podanie próbki flory jelitowej zawieszanej w soli fizjologicznej w objętości około 150-250 ml strzykawką osłoniętą folią aluminiową. Po wykonaniu zabiegu sondą żołądkową wskazane jest wstrzymanie żywienia doustnego przez okres około 2 godzin
7. Usunięcie sondy lub zakończenie endoskopii.
8. Zalecenie pacjentowi spożywania posiłków z łatwostrawnej diety do czasu ustąpienia biegunki oraz wykonanie badania kontrolnego kału na obecność toksyn Clostridium difficile w 7 i 28 dobie od wykonania zabiegu.
9. W przypadku braku efektów zabiegu, wykonanie powtórnego przeszczepu nie wcześniej niż po 5-7 dniach od uprzednio wykonywanego transferu.

Kryteria potencjalnego dawcy zdrowej mikrobiomu jelitowego: być osobą zdrowa, wiek 18-40 lat. Dawcy młodszy albo starsi mogą być dopuszczeni przez lekarza kwalifikującego dawcę w indywidualnych przypadkach. Może ale nie musi być spokrewniony z biorcą.

Nie wykazano różnic w skuteczności przeszczepu mikrobiomu jelitowego od dawców spokrewnionych i obcych [Ołędzka-Oređziak i wsp.; Surawicz i wsp., 2013].

Przygotowanie dawcy:

1. Uzyskanie świadomej pisemnej zgody na wykonanie badań kontrolnych oraz pobranie próbki stolca. Ujawnienie danych dawcy w przypadku biorcy niespokrewnionego może nastąpić jedynie po wyrażeniu przez niego świadomej pisemnej zgody oraz akceptacji lekarza koordynującego.
2. Oznaczenie we krwi markerów wykluczających aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pasożytnicze. W szczególności wykluczane; wzv A (przeciwciała anti-HAV w klasie IgM, IgG), wzv B (HbsAg, przeciwciała anti-HBc total), wzv C (przeciw ciału anti HCV), HIV (przeciwciała anti HIV), Kiła (serologia), CMV, EBV w klasie IgM IgG. Oznaczenia w kale obecności: pasożytów jelitowych, Clostridium difficile oraz flory enteropatogennej (klasyczny posiew kału).
3. Trzy miesiące przed pobraniem mikrobioty jelitowej dawca nie może być leczony antybiotykami, powinien być w ogólnym dobrym stanie zdrowia, BMI w granicach normy (otyłość dyskwalifikuje potencjalnego dawcę), spożywać posiłki z diety łatwostrawnej. Dawcy niespokrewnieni stale współpracujący z bankiem flory jelitowej badani są co 6 miesięcy na koszt ośrodka wykonującego zabiegi przeszczepienia mikrobiomu jelitowego.

Program Przeszczepienia Mikrobiomu (Flory) Jelitowej został zapoczątkowany w Polsce w 2012r. przez zespół koordynowany przez dr Pawła Grzesiowskiego oraz dr Adama Hermanna. W roku 2014 powstał Ośrodek Badań i Przeszczepiania Mikrobiomu jelitowego w Centrum Medycyny Zapobiegawczej i Rehabilitacji w Warszawie. Do 31 grudnia 2015 r. ponad 150 pacjentów zostało poddanych leczeniu tą metodą w trzech placówkach szpitalnych oraz w naszym Ośrodku ambulatoryjnie – skuteczność leczenia wynosi około 90%.

W większości przypadków materiał został uzyskany od dawców niespokrewnionych z chorymi. Daje to szansę szybszego zabiegu, jak również zmniejsza koszty i eliminuje konieczność poszukiwania dawcy z otoczenia osoby chorej.

Jednym ze Szpitali aktywnie uczestniczących w programie mikrobiomu jelitowego jest Wojewódzki szpital Zespolony w Płocku. W Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym w okresie od 03 czerwca 2015 - 2016 przeprowadzono 24 transfery mikrobiomu jelitowego (w tym 2 zabiegi wykonano w okresie popołudniowym) podanej sondą żołądkową. Pacjenci zostali wypisani do domu w drugiej dobie po wykonaniu zabiegu w dobrym stanie do domu bez objawów biegunki. Wyniki kontrolne na obecność Clostridium difficile wykonane w 7 i 28 dobie od wykonania transferu nie potwierdziły obecności laseczki Clostridium difficile. Wśród wszystkich chorych, u których wykonano przeszczep flory jelitowej odnotowano 1 powtórny hospitalizację u pacjenta związaną z chorobą współistniejącą bez objawów biegunki.

Wnioski

1. Zasadniczym celem transplantacji bakterii fekalnych jest odbudowa populacji niechorobotwórczych drobnoustrojów, które cechują się wpływem hamującym na rozwój groźnych patogenów. Badania naukowe pokazują, że metoda cechuje się wysokim odsetkiem skuteczności. W publikacji „Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent Clostridium difficile Infection” kanadyjscy badacze dokonali przeglądu dostępnych prac opisujących zastosowanie techniki, uwzględnione zostały dane dotyczące 317 pacjentów. Na podstawie analizy dokumentacji okazało się, że metoda pozwoliła uzyskać wyleczenie aż u 92% chorych.
2. Typowe czynniki ryzyka zakażenia Clostridium Difficile obejmują wiek powyżej 65 lat, częste terapie antybiotykowe, choroby przewlekłe oraz choroby współistniejące wymagające antybiotykoterapii, częste hospitalizacje, pobyt w ośrodku opieki długoterminowej, odleżyny, odparzenia, zagęszczenie pacjentów w oddziale, braki w wyposażeniu sprzętowym, niedobór personelu oraz niewłaściwa realizacja obowiązujących procedur.
3. Środowisko szpitalne, zakłady opieki długoterminowej w przypadku bakterii opornych na wysuszenie stanowią rezerwuar i mogą w znaczący sposób przyczynić się do przenoszenia i występowania ognisk epidemicznych Clostridium difficile zakażeń szpitalnych.

Piśmiennictwo

1. Bauer Martijn P. i wsp. 2011. „ECDIS Study Group Clostridium difficile infection in Europe: a hospitalbased survey.” *Lancet*, 377: 6373.
2. Bielec Dariusz, Stempkowska Justyna, Markiewicz-Zięba Marta. 2014. „Postępy w leczeniu zakażenia Clostridium difficile.” *Postępy Nauk Medycznych* tom XXVII Nr 11: 770-774.
3. Cohen Steven H. i wsp. 2010. „Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA).” *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31: 43155.
4. Gough Edward. 2011. “Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection.” *Clin Infect Dis*; 53: 994-1002.
5. Hryniewicz Waleria, Martirosian Gayane, Ozorowski Tomasz. 2011. *Zakażenia Clostridium difficile. Diagnostyka, terapia, profilaktyka*. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Warszawa: Ministerstwo Zdrowia.
6. Jurkowska Grażyna, Kostrzewska Maja, Świdnicka-Siergiejko Agnieszka. 2014. „Zakażenie Clostridium difficile – diagnostyka i leczenie.” *Gastroenterologia Praktyczna*, 3 (24): 61-74.
7. Olędzka - Orędzia Małgorzata, i wsp. 2010. „Clostridium Difficile w populacji pacjentów hospitalizowanych - narastający problem terapeutyczny”, *Fam&Pimary Care Review*, 12: 3.
8. Pietrzak Anna M.. 2014. „Zakażenie Clostridium difficile o ciężkim przebiegu.” *Postępy Nauk Medycznych*, tom XXVII Nr 11: 41-45
9. Pituch Hanna, et al. 2008. „First isolation of Clostridium difficile PCR-ribotype 027/toxinotype III in Poland.” *Pol J Microbiol*; 57: 267-268.
10. Pituch Hanna. 2008. *Zakażenia Clostridium Difficile w Polsce - Nowa Epidemiologia*. Warszawa: Wydawnictwo WUM.
11. Pituch Hanna i wsp. 2011. “Clostridium Difficile PCR ribotype 176 Czech republic and Poland” *Lancet* Vol 377.
12. Surawicz Christina M., i wsp. 2013. „Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections.” *Am J Gastroenterol*, 108: 47898.
13. van Nood Els, Vrieze Anna, Nieuwdorp Max et al. 2013. “Duodenal infusion donor feces for recurrent Clostridium difficile.” *N Engl J Med*; 368: 407-415.