

Received: 2015.09.21
Accepted: 2016.10.27
Published: 2017.03.27

Przeszczenie mikrobioty jelitowej – metoda leczenia nawracających zakażeń o etiologii *Clostridium difficile* i innych chorób

Fecal microbiota transplantation – methods of treatment of recurrent *Clostridium difficile* infections and other diseases

Klaudia Juszcuk, Katarzyna Grudlewska, Agnieszka Mikucka,
Eugenia Gospodarek-Komkowska

Katedra i Zakład Mikrobiologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Laseczki *Clostridium difficile* stanowią duży problem epidemiologiczny i są szczególnie niebezpiecznymi drobnoustrojami wywołującymi zakażenia szpitalne. Leczenie zakażeń o etiologii *C. difficile* (*Clostridium difficile* infection, CDI) polega na zastosowaniu metronidazolu lub wankomycyny, jednak u części pacjentów następuje trudny w leczeniu nawrót choroby. Przeszczenie mikrobioty jelitowej (fecal microbiota transplantation, FMT) jest jedną z nowych metod wykorzystywaną w leczeniu nawracających CDI. Polega na wprowadzeniu zawiesiny kału pochodzącej od zdrowego dawcy do przewodu pokarmowego biorcy w celu przywrócenia naturalnej mikroflory jelitowej u osoby chorej. FMT jest uważane za bezpieczną i skuteczną metodę leczenia nawracających CDI. Jest szeroko opisywane na całym świecie, jednak dotychczas przeprowadzono tylko dwa randomizowane badania, potwierdzające skuteczność FMT. Metoda znalazła również zastosowanie w leczeniu takich chorób jak: rzekomobłoniaste zapalenie jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna i zespół jelita drażliwego. W pracy opisano procedurę FMT oraz aktualny stan wiedzy na temat skuteczności FMT w leczeniu nawracających CDI.

Słowa kluczowe:

Clostridium difficile • nawracające zakażenia *Clostridium difficile* • przeszczepienie mikrobioty jelitowej • przeszczepienie kału • biegunka

Summary

Clostridium difficile is a serious epidemiological problem and particularly dangerous microorganism causing hospital infections. Currently, the treatment of *C. difficile* infections is the use of metronidazole or vancomycin. However, in some patients, recurrent infection difficult to treat occurs. Fecal microbiota transplantation (FMT) is a new method used to treat the recurrent CDI. FMT consists in the infusion of the fecal suspension from a healthy donor into the gastrointestinal tract of a patient with CDI to restore the natural intestinal microflora. FMT is safe and effective treatment of recurrent CDI. FMT is extensively described around the world, but to date only two randomized studies confirming the effectiveness of FMT have been conducted. This method was also applied in the treatment of diseases such as pseudomembranous colitis, ulcerative colitis, Crohn's disease and irritable bowel syndrome. The review describes the procedure for FMT and the current state of knowledge about the effectiveness of FMT in the treatment of recurrent CDI.

Keywords:

Clostridium difficile • recurrent *Clostridium difficile* infection • fecal microbiota transplantation • stool transplantation • diarrhea

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1234314>

Word count: 2828

Tables: –

Figures: –

References: 65

Adres autorki: Lek. Klaudia Juszczuk, Katedra i Zakład Mikrobiologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Barycka 37G; 86-005 Białe Błota; e-mail: ontunia@gmail.com

WSTĘP

Przeszczenie mikrobioty jelitowej (fecal microbiota transplantation, FMT) polega na wprowadzeniu zawiesiny kału pochodzącej od zdrowego dawcy do przewodu pokarmowego osoby chorej. W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie tą metodą leczenia, głównie ze względu na wzrost zakażeń o etiologii *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* infection, CDI) oraz coraz lepsze poznanie mikrobiomu człowieka korzystnie wpływającego na zdrowie organizmu gospodarza [60].

W organizmie człowieka jest dziesięć razy więcej komórek bakteryjnych niż własnych komórek organizmu, stosunkowo w niewielkim stopniu poznanych, bytujących głównie w przewodzie pokarmowym [30,60]. W jelicie człowieka jest 500-1500 gatunków tworzących jelitową mikroflorę bakteryjną [19], która korzystnie wpływa na organizm gospodarza biorąc udział w wielu procesach, m.in. w trawieniu pokarmu, stymulowaniu układu immunologicznego, ochronie organizmu gospodarza przed wnikaniem chorobotwórczych drobnoustrojów i przed rozwojem nowotworów [30]. Obecnie, jedynie 30% jelitowej mikroflory bakteryjnej udało się wykryć metodami hodowlanymi [19].

Standardowe leczenie CDI polega na zastosowaniu metronidazolu lub wankomycyny [30,47,53,60]. Leczenie tymi antybiotykami u większości pacjentów powoduje ustąpienie objawów zakażenia. Jednak u 15-30% zakażonych obserwuje się nawrót choroby w ciągu 8-10 tyg. po zakończeniu antybiotykoterapii [30,60]. Wśród tej grupy pacjentów do 65% osób jest nosicielami tych laseczek i cierpi na nawracające CDI, co jest poważnym problemem terapeutycznym i epidemiologicznym. Antybiotykoterapia jest często nieskuteczna w leczeniu nawracających CDI i dlatego poszukuje się nowych, alternatywnych sposobów leczenia [30,47]. Fidaksomycyna jest najnowszym antybiotykiem skutecznym wobec laseczek *C. difficile*, który jest alternatywą metronidazolu i wankomycyny w leczeniu nawracających CDI. Jest to antybiotyk z grupy makrolidów o wąskim zakresie działania wobec bakterii Gram-dodatnich [49,64]. Po zastosowaniu fidaksomycyny następuje szybsza odbudowa naturalnej mikroflory jelitowej, zmniejszając ryzyko kolonizacji i ponownego zakażenia *C. difficile* [44,59].

W ostatnich latach opisano wiele nowych sposobów diagnostyki oraz możliwości leczenia CDI, np.: żywice wiążące toksyny, polimery, immunoterapię oraz probiotyki [37,40]. Alternatywą dla tych metod jest przeszczenie mikrobioty jelitowej, które przywraca naturalną mikroflorę jelitową u osoby chorej [30,49]. Pierwszy udokumentowany FMT przeprowadzono w 1958 r. u czterech pacjentów, u których zaobserwowano ustąpienie objawów zakażenia po 48 godzinach od przeprowadzonego zabiegu [27]. Przeszczenie mikroflory jest obecnie szeroko badaną procedurą na całym świecie [31,49,61]. FMT zastosowano również w rzekomobłoniastym zapaleniu jelit, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, chorobie Leśniowskiego-Crohna i zespole jelita drażliwego [30,49].

CLOSTRIDIUM DIFFICILE – CHARAKTERYSTYKA I EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ

Bakterie z gatunku *C. difficile*, początkowo nazywane *Bacillus difficile*, to Gram-dodatnie, ruchliwe, wytwarzające spory laseczki [35]. Po raz pierwszy zostały opisane w 1935 r. jako bakterie komensalne, ponieważ występują w przewodzie pokarmowym ludzi, wielu gatunkach zwierząt oraz w środowisku naturalnym. Obecnie laseczki *C. difficile* są poważnym problemem epidemiologicznym i są szczególnie niebezpiecznymi drobnoustrojami wywołującymi zakażenia szpitalne. Coraz częściej żywność jest uważana za potencjalny rezerwuuar tych bakterii, stwierdza się ich zarówno w żywności pochodzenia zwierzęcego, jak i roślinnego [26]. Hensgens i wsp. [33] badali częstość występowania *C. difficile* w próbkach mięsa i innych produktach spożywczych. W Ameryce Północnej odnotowano wysoki wskaźnik występowania laseczek *C. difficile* w mięsie wołowym (42%), wieprzowym (41%) oraz z indyka (44%) w stosunku do występowania w Europie, gdzie wskaźnik ten wynosi około 3% [33]. Natomiast w Kanadzie stwierdzono obecność *C. difficile* w 28 próbkach wieprzowiny i wołowiny spośród 230 badanych (12%). Uważa się, że spory *C. difficile* są zdolne do przeżycia w temperaturze do 74°C przez 2 min, co może skutkować ich obecnością w żywności poddanej niewystarczającej obróbce termicznej [45]. Większość laseczek *C. difficile* izolowanych z żywności ma identyczny genotyp z izolowanymi od ludzi i zwierząt z tego samego obszaru [58].

Najczęstszą przyczyną zakażeń są przetrwalniki *C. difficile*, zdolne do przeżycia w niesprzyjającym środowisku

szpitalnym [60]. W 1978 r. uznano je za główną przyczynę niebezpiecznych biegunek i rzekomobłoniastego zapalenia jelit, co bezpośrednio wiązało się z rosnącym zużyciem antybiotyków [47]. Częstość zakażeń o etiologii *C. difficile* wzrosła znacząco w latach 90 ub.w., zwłaszcza w Europie i Ameryce Północnej. Obecnie problem dotyczy również krajów Bliskiego Wschodu i Indii [47]. W ciągu ostatnich trzech dekad zakażenia wywołane przez *C. difficile* osiągnęły status epidemii z powodu ciągle rosnącej zachorowalności oraz coraz cięższego przebiegu zakażeń, zarówno szpitalnych, jak i pozaszpitalnych [39,40]. Laseczki *C. difficile* są przyczyną 10-20% przypadków biegunek poantybiotykowych i ponad 90% przypadków rzekomobłoniastego zapalenia jelit [42].

Coraz częstsze występowanie CDI jest związane z rozprzestrzenianiem się hiperwirulentnego rybotypu 027 *C. difficile* [10,26,64]. Jest on przyczyną licznych epidemii na całym świecie [25,26]. W Polsce rybotyp 027 *C. difficile* został po raz pierwszy wykryty w 2005 r. w Centralnym Szpitalu Klinicznym w Warszawie [50]. Szczepy wysoce chorobotwórczego rybotypu 027 zawierają mutacje w genie regulatorowym *tcdC*, przez co staje się on nieaktywny. W porównaniu z innymi rybotypami *C. difficile*, szczepy rybotypu 027 mogą wytwarzać 16 razy więcej toksyny A i 23 razy więcej toksyny B. Innymi czynnikami ich wirulencji są toksyna binarna CDT oraz duża oporność na antybiotyki z grupy fluorochinolonów [26]. Skuteczną metodą w walce z zakażeniami wywołanymi przez szczepy rybotypu 027 *C. difficile* może być, oprócz antybiotykoterapii, FMT. Potwierdziło to badanie 115 starszych osób, które po FMT nie wymagały dalszego leczenia [25].

Zagrożenie stwarzają również inne rybotypy *C. difficile*, takie jak: 018, 056, 066, 078 [24,34]. W Holandii w latach 2005-2008 występowanie hiperwirulentnego rybotypu 078 wzrosło z 3 do 13% [8]. Stwierdzono, że rybotyp ten ma wiele cech wspólnych z rybotypem 027 i jest genetycznie podobny do szczepów izolowanych od świń [29], co sugeruje, że zwierzęta mogą być jego rezerwuarem [26]. Szczepy rybotypu 078 są często przyczyną CDI u osób młodych [26].

PRZYGOTOWANIE DAWCY I BIORCY DO FMT

Porównanie poszczególnych badań oceniających skuteczność FMT jest trudne, ponieważ różnią się zastosowaną antybiotykoterapią okołozabiegową oraz przygotowaniem i sposobem podawania próbki kału biorcy [30,49].

Dawca przed przeszczepieniem musi wyrazić świadomą, pisemną zgodę na wykonanie badań kontrolnych i pobranie próbki stolca. Badania kontrolne z próbki krwi są prowadzone w kierunku oznaczenia przeciwciał anty-HAV (wirusowe zapalenie wątroby typu A) w klasie IgM, IgG, HBsAg, przeciwciała anty-HBc (wirusowe zapalenie wątroby typu B), przeciwciała anty-HCV (wirusowe zapalenie wątroby typu C), przeciwciała anty-HIV (wirus

HIV). Badania z próbki kału prowadzi się w kierunku obecności pasożytów, toksyny A/B *C. difficile*, antygenów *Helicobacter pylori* oraz bakterii z rodzaju *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, z gatunku *Escherichia coli* O157:H7 oraz *Yersinia enterocolitica*, a także w kierunku obecności rotawirusów, wirusa cytomegalii oraz wirusa Epsteina-Barr [47,51,53,60,63].

Ważnym etapem kwalifikacji dawcy jest wywiad z lekarzem, który pyta dawcę o potencjalną ekspozycję na drobnoustroje chorobotwórcze, niewykryte w badaniach laboratoryjnych [53]. Zbierane są informacje o przebytych przez dawcę chorobach zakaźnych, np. zakażeniach górnych dróg oddechowych czy podróżach do krajów szczególnie niebezpiecznych ze względu na wystąpienie biegunki podróźnych [47].

Przez trzy miesiące przed przeszczepieniem, dawca nie może być leczony antybiotykami [47,51,60]. Dawcą nie może być osoba homoseksualna, utrzymująca kontakty seksualne z nosicielami HIV oraz chorymi na wirusowe zapalenie wątroby [47,60]. Kryterium wykluczającym jest również uzależnienie od narkotyków, wykonanie tatuażu w ciągu ostatnich 6 miesięcy [47,51]. Dawcą najczęściej jest członek rodziny chorego, choć zdarza się, że próbkę stolca pozyskuje się od osób chętnych, niespokrewnionych z biorcą [30,51,53].

W dostępnym piśmiennictwie przedstawione są badania, w których próbki kału do przeszczepienia uzyskano od jednego lub dwóch dawców, a FMT dokonano u kilkunastu osób [36,46]. Hamilton i wsp. [32] zastosowali w badaniach zamrożone wcześniej próbki kału uzyskane od osób niespokrewnionych z biorcami. Poddane badaniom przesiewowym, przygotowane i zamrożone próbki mogą zostać użyte w razie potrzeby, co skraca czas oczekiwania biorcy na FMT [47]. Obecnie z powodu braku dokładnych danych na temat skuteczności FMT z zamrożonych próbek, zaleca się użycie świeżych preparatów [47,53].

Biorcą może być chory na nawracające zakażenia *C. difficile*, u którego biegunka nie ustępuje po zastosowanej antybiotykoterapii (metronidazolem, wankomycyną lub fidaksomycyną) [30,51]. Biorca, podobnie jak dawca, musi wyrazić pisemną, świadomą zgodę na zabieg, przed FMT jest leczony wankomycyną. Ostatnia dawka leku podawana jest najpóźniej w dniu poprzedzającym zabieg, ale niektóre protokoły sugerują podanie ostatniej dawki antybiotyku trzy dni przed FMT [53,60]. W przypadku, gdy przeszczepienie dokonywane będzie przez sondę żołądkową lub dwunastniczą, zalecane jest podanie biorcy omeprazolu nie później niż jedną godzinę przed zabiegiem. Zaleca się standardowe oczyszczenie jelita przed kolonoskopią. Wykazano, że płukanie jelit pacjenta przed zabiegiem zmienia skład mikroflory dolnego odcinka układu pokarmowego, zmniejsza liczbę przetrwalników i toksyn *C. difficile* oraz usuwa resztki kału, co może się przyczynić do bardziej efektywnej odbudowy mikrofloty po przeszczepie [53].

PROCEDURA FMT

Dawca oddaje jednorazowo próbkę stolca maksymalnie do 24 godzin przed zabiegiem, najlepiej 2-6 godzin przed zabiegiem [53]. Materiałem właściwym do dalszych etapów jest próbka ze stolca stałego, niebiegunkowego zawieszana przez homogenizację i energiczne wytrząsanie w wodzie lub roztworze soli fizjologicznej [47,64]. Opisane zostały również metody, w których próbkę kału zawieszano w jogurcie lub mleku [47]. Otrzymaną, lepka ciecz należy przesączyć, aby usunąć większe fragmenty ekskrementów, które nie uległy zawieszeniu w roztworze [42]. Gough i wsp. [30] określili, że bardziej efektywne jest przeszczepienie z użyciem próbki o objętości powyżej 500 ml, w porównaniu do badań, w których zastosowano mniejsze objętości roztworu. Wlewkę kału można podać biorcy podczas kolonoskopii lub przez sondę żołądkową [36,47,53,60]. W dostępnym piśmiennictwie brak badań określających, która z tych metod jest najbardziej skuteczna [30]. Przygotowany roztwór jest podany w warunkach aseptycznych biorcy podczas jednorazowego zabiegu; próbkę podaje się w kilku wlewach, a ich objętość wynosi około 50 ml [42,61]. Wlewy nie powinny być zbyt szybkie, aby nie nastąpiła samoczynna defekacja lub wymioty. Po przeprowadzeniu kolonoskopii, biorca nie powinien oddawać gazów i stolca przez około dwie godziny. Po FMT za pomocą sondy żołądkowej nie wskazane jest przyjmowanie pokarmów również przez około dwie godziny. Badania kontrolne w kierunku obecności toksyn *C. difficile* w kale wykonywane są po około tygodniu po przeprowadzonym FMT [42].

OPIS RANDOMIZOWANYCH BADAŃ OCENIAJĄCYCH SKUTECZNOŚĆ FMT

Skuteczność FMT została dobrze opisana w licznych badaniach u ponad 300 pacjentów [1,11,28,30,54,60]. Ray i wsp. [51] odnotowali natychmiastową poprawę i ustąpienie objawów zakażenia, takich jak biegunka czy ból brzucha u 20 pacjentów, u których zastosowano FMT. Uzyskany efekt po jednorazowym przeszczepieniu był długotrwały, ponieważ w ciągu 3 miesięcy nie nastąpił nawrót choroby [51].

Guo i wsp. [31] w 2012 r. przeprowadzili analizę wyników badań przedstawionych w siedmiu publikacjach, w których poddano procedurze FMT 124 pacjentów chorych z nawracającym CDI. Stwierdzono znaczną poprawę stanu klinicznego już po pierwszym zabiegu FMT u 83% pacjentów. Ponadto, u części z nich biegunka nie wystąpiła przez kilka następnych miesięcy, a nawet lat. Wieloośrodkowe i długoterminowe badania także wykazały dużą skuteczność tej metody [21]. Odnotowano ustąpienie objawów u 91% pacjentów już po pierwszym zabiegu FMT bez nawrotu choroby w ciągu 3 miesięcy. Żadne z nich nie było badaniem randomizowanym; dotychczas przeprowadzono tylko dwa takie badania.

Pierwsze badanie przeprowadzone w Holandii, w którym FMT poprzedzone płukaniem jelita zostało porównane z konwencjonalnym 14-dniowym leczeniem wankomy-

czyną z płukaniem lub bez płukania jelita u pacjentów z nawracającym CDI [61]. Do badania zakwalifikowano pacjentów pełnoletnich, u których w ciągu ostatnich 3 miesięcy wystąpił nawrót CDI. Zakażenie *C. difficile* definiowano jako biegunkę w postaci luźnych lub wodnistych stolców oddawanych co najmniej trzy razy dziennie przez co najmniej dwa kolejne dni i dodatni wynik testu na obecność toksyny A i B *C. difficile*. Pacjenci otrzymywali wankomycynę doustnie 4 razy dziennie przez 4 lub 5 dni w dawce 500 mg. Następnie płukano jelita 4 litrami makrogolu (preparat Klean-Prep) ostatniego dnia antybiotykoterapii. Kolejnego dnia wykonywano FMT przez zgłębnik dodwunastniczy. Pacjentom, u których obserwowano nawrót choroby, podano drugi wlew z kałem innego dawcy. Pacjentom z grupy kontrolnej, u których leczenie antybiotykami nie powiodło się, zaproponowano FMT. Po 5 tygodniach od rozpoczęcia leczenia oceniano nawrót zakażenia, który zdefiniowano jako wystąpienie biegunki potwierdzonej dodatnim wynikiem testu na obecność toksyny A i B *C. difficile*. Od stycznia 2008 do kwietnia 2010 r. wybrano 43 pacjentów, spośród których 16 poddano FMT, 13 standardowemu leczeniu wankomycyną bez płukania jelit i 13 pacjentów również leczeniu wankomycyną z płukaniem jelit. Spośród 16 pacjentów w grupie pacjentów poddanych FMT, 13 (81%) zostało wyleczonych po pierwszym zabiegu. Pozostałych trzech otrzymało drugi wlew z kału innego dawcy, z czego dwóch zostało wyleczonych.

Podsumowując, FMT było skuteczne u 15 (94%) spośród 16 pacjentów, leczenie wankomycyną było nieskuteczne u 4 (31%) z 13 pacjentów, a w grupie z dodatkowym płukaniem jelit u trzech (23%) spośród 13 pacjentów. Po 5 tygodniach od rozpoczęcia leczenia nawrót choroby zaobserwowano u jednego spośród 16 pacjentów w grupie FMT, 8 (62%) spośród 13 w grupie leczącej wankomycyną i 7 (54%) spośród 13 w grupie otrzymującej wankomycynę z płukaniem jelit. Po wstępnej antybiotykoterapii 18 pacjentów z nawrotem zakażenia otrzymało wlew z roztworu kału, spośród nich 15 (83%) zostało wyleczonych.

W tym randomizowanym badaniu wykazano, że FMT jest skutecznym sposobem leczenia nawracających CDI. Badana populacja obejmowała głównie pacjentów w podeszłym wieku, co odzwierciedla główną grupę zakażonych *C. difficile* stwierdzanych w praktyce klinicznej. Ponadto, badanie udowodniło, że płukanie jelita nie wspomaga leczenia CDI antybiotykami. Podsumowując, u pacjentów z nawracającym zakażeniem *C. difficile* FMT, w porównaniu z terapią wankomycyną, jest skuteczniejszą metodą leczenia.

W drugim, jednak znacznie mniejszym, randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Cammarota i wsp. [23] porównywano skuteczność leczenia nawracających CDI wankomycyną i FMT. W badaniu wzięło udział 39 osób, które losowo przydzielono do dwóch grup. FMT poddano 20 chorych, natomiast 19 przyjmowało wankomycynę. FMT wykonano przez kolonosko-

pię, poprzedzoną trzydniową terapią wankomycyną (125 mg 4 razy dziennie). Grupa leczona antybiotykiem otrzymywała 125 mg wankomycyny 4 razy dziennie przez 10 dni, następnie 125-500 mg leku dziennie co 2-3 dni przez co najmniej 3 tygodnie. Oceniano obecność biegunki związanej z CDI 10 tygodni od zakończenia leczenia. U 18 (90%) spośród 20 chorych leczonych FMT nie stwierdzono biegunki wywołanej przez *C. difficile*. Ponadto, w tej samej grupie u 5 spośród 7 pacjentów chorujących na rzekomobłoniaste zapalenie jelit nie stwierdzono cech choroby. W grupie leczonej wankomycyną ustąpienie objawów wykazano u 5 (26%) spośród 19 pacjentów. W żadnej z badanych grup nie stwierdzono działań niepożądanych po zastosowanej terapii. Po przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że FMT jest znacznie skuteczniejsze od standardowej terapii wankomycyną i może być bezpiecznym sposobem leczenia chorych z rzekomobłoniastym zapaleniem jelit [23].

WYKORZYSTANIE FMT W LECZENIU INNYCH CHOROÓB

Istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających wpływ drobnoustrojów w patogenezie nieswoistych zapaleń jelit, prawdopodobnie ze względu na niewłaściwą odpowiedź immunologiczną wobec składnika lub składników mikrobioty [48,58]. Dowody wskazujące, jaki drobnoustrój wywołuje nieswoiste zapalenia jelit są niejednoznaczne. W dostępnym piśmiennictwie autorzy sugerują zmniejszenie różnorodności mikroflory bakteryjnej, z wyraźną zmianą jej składu i funkcji. Wydaje się, że w nieswoistych zapaleniach jelit dochodzi do zmniejszenia liczby bakterii z rodzaju *Bacteroidetes* i *Firmicutes*, których liczba wzrasta po FMT [41,55]. Bakterie te mogą odgrywać ważną rolę aktywując komórki T, co udowodniono na modelu mysim [5,56].

Pierwszy pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczony FMT został opisany przez Borody i wsp. w 1988 r. [12]. Wkrótce rozpoczęto leczenie kolejnych 55 pacjentów z różnymi zaburzeniami przewodu pokarmowego [12]. W 1989 r., Bennet i Brinkman [9] opublikowali opis przypadku chorego z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego powikłanym zakażeniem o etiologii *C. difficile* skutecznie leczonego FMT. Anderson i wsp. oraz Brandt i wsp. [4,21] odnotowali skuteczność leczenia FMT u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit. Ponadto wykazano, że mimo szybko przeprowadzonego FMT, efekt terapeutyczny nie jest natychmiastowy, jak to się dzieje podczas CDI. Okazuje się, że wszczepiona mikrobiota przez wiele miesięcy lub nawet lat, stopniowo zmniejsza zapalenie błony śluzowej aż do całkowitego wyleczenia widocznego w badaniu histopatologicznym [18,21,52].

Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna za pomocą FMT zostało po raz pierwszy przeprowadzone 1988 r. [12]. Z niedawno opublikowanego badania wynika, że podanie roztworu mikrobioty jelitowej nie

przyniosło istotnej klinicznie ani endoskopowo poprawy w 8-tygodniowej obserwacji. Mimo że wykazano niewielkie zmiany w składzie mikrobioty jelitowej po 2-4 tygodniach, to po 8 tygodniach u wszystkich pacjentów stwierdzono powrót składu mikroflory sprzed badania. Sugeruje to, że w przeciwieństwie do CDI, zmiana mikrobioty była tylko przejściowa [20]. W związku z tym FMT, może odgrywać rolę wspierającą w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Piśmiennictwo dotyczące wykorzystania mikrobioty jelitowej w zespole jelita drażliwego jest ograniczone do około 50 opisów badań prowadzonych u chorych z przewagą biegunki [12]. Borody i wsp. [17] wykonywali FMT (codziennie przez 5-14 dni) u 300 pacjentów nieodpowiadających na standardowe leczenie. Odpowiedź kliniczna była najbardziej widoczna u chorych z ciężką biegunką i dolegliwościami bólowymi, ale nie była tak skuteczna, jak u chorych z CDI.

Inne stany chorobowe, które są ściśle związane z mikrobiotą przewodu pokarmowego, takie jak: otyłość [6,43], zespół metaboliczny [65] i cukrzyca, mogą być potencjalnym wskazaniem do leczenia FMT. W ostatnich badaniach oceniano wpływ FMT u chorych z zespołem metabolicznym [62]. Pojawiają się również pojedyncze opisy przypadków FMT u chorych na stwardnienie rozsiane [16], chorobę Parkinsona [3], zespół przewlekłego zmęczenia [15] oraz samoistną plamicę małopłytkową [13], a także reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytywające zapalenie stawów kręgosłupa [2].

PODSUMOWANIE

FMT jest coraz częściej uważany za bezpieczną i skuteczną metodę leczenia nawracających CDI [53], ale dokładny mechanizm działania tej metody nie jest obecnie poznany [51,53]. Wydaje się, że FMT skutkuje zastąpieniem lub wzmocnieniem mikrobiomu naturalnie występującego w okrężnicy, którego prawidłowe działanie zostało zakłócone przez antybiotykoterapię i/lub inne czynniki zewnętrzne [53]. FMT ma na celu odtworzenie naturalnej i zrównoważonej mikroflory okrężnicy. Pomaga to w zwalczeniu CDI [47,53] oraz powoduje pobudzenie układu immunologicznego, korzystnie wpływając na walkę organizmu z zakażeniem [53].

Konieczne są dalsze badania wyjaśniające mechanizm działania tej metody leczenia i opisujące czynniki decydujące o skuteczności w walce z CDI i innymi chorobami [47,53]. W dostępnym piśmiennictwie brak publikacji, w których autorzy opisywaliby przypadki śmierci pacjentów, u których FMT uznano za bezpośrednią przyczynę zgonu [47].

Przeszczep mikrobioty jelitowej znalazł również zastosowanie w leczeniu takich chorób, jak: rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zespół jelita drażliwego czy nieswoiste zapalenie jelit [30,49].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aas J., Gessert C.E., Bakken J.S.: Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin. Infect. Dis.*, 2003; 36: 580-585
- [2] Adams J.B., Johansen L.J., Powell L.D., Quig D., Rubin R.A.: Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism-comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.*, 2011; 11: 22
- [3] Ananthaswamy A.: Fecal transplant eases symptoms of Parkinson's. *New Scientist*, 2011; 2796: 19
- [4] Anderson J.L., Edney R.J., Whelan K.: Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012; 36: 503-516
- [5] Andrews P.J., Barnes P., Borody T.J.: Chronic constipation reversed by restoration of the bowel flora. A case and a hypothesis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1992; 4: 245-247
- [6] Angelakis E., Armougom F., Million M., Raoult D.: The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol.*, 2012; 7: 91-109
- [7] Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y., Cheng G., Yamasaki S., Saito T., Ohba Y., Taniguchi T., Takeda K., Hori S., Ivanov I.I., Umesaki Y., Itoh K., Honda K.: Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*, 2011; 331: 337-341
- [8] Bauer M.P., Veenendaal D., Verhoef L., Bloembergen P., van Disel J.T., Kuijper E.J.: Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in the Netherlands. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009; 15: 1087-1092
- [9] Bennet J.D., Brinkman M.: Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet*, 1989; 1: 164
- [10] Bielec D., Stempkowska J., Markiewicz-Zięba M.: Postępy w leczeniu zakażenia *Clostridium difficile*. *Post. N. Med.*, 2014; 27: 770-775
- [11] Borody T.J.: "Flora power"-fecal bacteria cure chronic *C. difficile* diarrhea. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000; 95: 3028-3029
- [12] Borody T.J., Campbell J., Torres M., Nowak A., Leis S.: Reversal of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) with fecal microbiota transplantation (FMT). *Am. J. Gastroenterol.*, 2011; 106: S352
- [13] Borody T.J., George L., Andrews P., Brandl S., Noonan S., Cole P., Hyland L., Morgan A., Maysey J., Moore-Jones D.: Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med. J. Aust.*, 1989; 150: 604
- [14] Borody T.J., Leis S., Campbell J. i wsp.: Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS). *Am. J. Gastroenterol.*, 2011; 106: S352
- [15] Borody T.J., Nowak A., Torres M., Campbell J., Finlayson S.L.: Bacteriotherapy in chronic fatigue syndrome: a retrospective review. *Am. J. Gastroenterol.*, 2012; 107, Suppl. 1: S591-S592
- [16] Borody T.J., Paramsothy S., Agrawal G.: Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2013; 15: 337
- [17] Borody T.J., Warren E.F., Leis S., Surace R., Ashman O.: Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2003; 37: 42-47
- [18] Borody T.J., Warren E.F., Leis S., Surace R., Ashman O., Siarakas S.: Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2004; 38: 475-483
- [19] Borody T.J., Wettstein A., Campbell J., Leis S., Torres M., Finlayson S., Nowak A.: Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: review of 24 years experience. *Am. J. Gastroenterol.*, 2012; 107(S1): S665, Abstract 1644
- [20] Borody T.J., Wettstein A.R., Leis S., Hills L.A., Campbell J., Torres M.: *Clostridium difficile* complicating inflammatory bowel disease: pre- and post-treatment findings. *Gastroenterology*, 2008; 134: A361
- [21] Brandt L.J., Aroniadis O.C.: Long-term follow-up study of fecal microbiota transplantation (FMT) for ulcerative colitis (UC). *Am. J. Gastroenterol.*, 2012; 107: 1626: 657
- [22] Brandt L.J., Aroniadis O.C., Mellow M., Kanatzar A., Kelly C., Park T., Stollman N., Rohlke F., Surawicz C.: Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.*, 2012; 107: 1079-1087
- [23] Cammarota G., Masucci L., Ianiro G., Bibbo S., Dinio G., Costamagna G., Sanguinetti M., Gasbarrini A.: Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2015; 41: 835-843
- [24] DePestel D.D., Aronoff D.M.: Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *J. Pharm. Pract.*, 2013; 26: 464-475
- [25] Di Bella S., Gouliouris T., Petrosillo N.: Fecal microbiota transplantation (FMT) for *Clostridium difficile* infection: focus on immunocompromised patients. *J. Infect. Chemother.*, 2015; 21: 230-237
- [26] Dubberke E.R., Haslam D.B., Lanzas C., Bobo L.D., Burnham C.A., Gröhn Y.T., Tarr P.I.: The ecology and pathobiology of *Clostridium difficile* infections: an interdisciplinary challenge. *Zoonoses Public Health*, 2011; 58: 4-20
- [27] Eiseman B., Silen W., Bascom G.S., Kauvar A.J.: Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 1958; 44: 854-859
- [28] Garborg K., Waagsbø B., Stallemo A., Matre J., Sundøy A.: Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2010; 42: 857-861
- [29] Goorhuis A., Bakker D., Corver J., Debast S.B., Harmanus C., Notermans D.W., Bergwerff A.A., Dekker F.W., Kuijper E.J.: Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, 47: 1162-1170
- [30] Gough E., Shaikh H., Manges A.R.: Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2011; 53: 994-1002
- [31] Guo B., Harstall C., Louie T., Veldhuyzen van Zanten S., Dieleman L.A.: Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012; 35: 867-875
- [32] Hamilton M.J., Weingarden A.R., Sadowsky M.J., Khoruts A.: Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.*, 2012; 107: 761-767
- [33] Hensgens M.P., Keessen E.C., Squire M.M., Riley T.V., Koene M.G., de Boer E., Lipman L.J., Kuijper E.J.: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for *Clostridium difficile* (ESGCD): *Clostridium difficile* infection in the community: a zoonotic disease? *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012; 18: 634-645
- [34] Jensen M.B., Olsen K.E., Nielsen X.C., Hoegh A.M., Dessau R.B., Atlung T., Engberg J.: Diagnosis of *Clostridium difficile*: real-time PCR detection of toxin genes in faecal samples is more sensitive compared to toxicogenic culture. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2015; 34: 727-736
- [35] Jones A.M., Kuijper E.J., Wilcox M.H.: *Clostridium difficile*: a European perspective. *J. Infect.*, 2013; 66: 115-128
- [36] Kassam Z., Hundal R., Marshall J.K., Lee C.H.: Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent *Clostridium difficile*

infection. Arch. Intern. Med., 2012; 172: 191-193

[37] Kelly C.: Fecal microbiota transplantation – an old therapy comes of age. N. Engl. J. Med., 2013; 368: 474-475

[38] Kelly C., Lamont J.: *Clostridium difficile* – more difficult than ever. N. Engl. J. Med., 2008; 359: 1932-1940

[39] Khanna S., Pardi D.: *Clostridium difficile* infection: new insights into management. Mayo Clin. Proc., 2012; 87: 1106-1117

[40] Khanna S., Pardi D.: The growing incidence and severity of *Clostridium difficile* infection in inpatient and outpatient settings. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2010; 4: 409-416

[41] Khoruts A., Dicksved J., Jansson J.K., Sadowsky M.J.: Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J. Clin. Gastroenterol., 2010; 44: 354-360

[42] Kleger A., Schnell J., Essig A., Wagner M., Bommer M., Seufferlein T., Härter G.: Fecal transplant in refractory *Clostridium difficile* colitis. Dtsch. Arztebl. Int., 2013; 110: 108-115

[43] Ley R.E.: Obesity and the human microbiome. Curr. Opin. Gastroenterol., 2010; 26: 5-11

[44] Louie T.J., Cannon K., Byrne B., Emery J., Ward L., Eyben M., Krulicki W.: Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. Clin. Infect. Dis., 2012; 55: 132-142

[45] Lund B.M., Peck M.W.: A possible route for foodborne transmission of *Clostridium difficile*? Foodborne Pathog. Dis., 2015; 12: 177-182

[46] Lund-Tønnesen S., Berstad A., Schreiner A., Midtvedt T.: *Clostridium difficile*-associated diarrhea treated with homologous feces. Tidsskr. Nor. Laegeforen., 1998; 118: 1027-1030

[47] McCune V.L., Struthers J.K., Hawkey P.M.: Faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. Int. J. Antimicrob. Agents, 2014; 43: 201-206

[48] Nagalingam N.A., Lynch S.V.: Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. Inflamm. Bowel Dis., 2012; 18: 968-984

[49] Oldfield IV E.C., Oldfield III E.C., Johnson D.A.: Clinical update for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther., 2014; 5: 1-26

[50] Pituch H., Bakker D., Kuijper E., Obuch-Woszczyński P., Wultańska D., Nurzyńska G., Bielec A., Bar-Andziak E., Łuczak M.: First isolation of *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027/toxinotype III in Poland. Pol. J. Microbiol., 2008; 57: 267-268

[51] Ray A., Smith R., Breaux J.: Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: the ochsner experience. Ochsner J., 2014; 14: 538-544

[52] Reddy S.S., Brandt L.J.: *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease. J. Clin. Gastroenterol., 2013; 47: 666-671

[53] Rohlke F., Stollman N.: Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. Therap. Adv. Gastroenterol., 2012; 5: 403-420

[54] Rohlke F., Surawicz C.M., Stollman N.: Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. J. Clin. Gastroenterol., 2010; 44: 567-570

[55] Round J.L., Lee M., Li J., Tran G., Jabri B., Chatila T.A., Mazmanian S.K.: The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. Science, 2011; 332: 974-977

[56] Round J.L., Mazmanian S.K.: Inducible Foxp3⁺ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010; 107: 12204-12209

[57] Rupnik M., Songer J.G.: *Clostridium difficile*: its potential as a source of foodborne disease. Adv. Food Nutr. Res., 2010; 60: 53-66

[58] Tannock G.W.: The bowel microbiota and inflammatory bowel diseases. Int. J. Inflamm., 2010; 2010: 954051

[59] Tannock G.W., Munro K., Taylor C., Lawley B., Young W., Byrne B., Emery J., Louie T.: A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of *Clostridium difficile*-infected patients than does vancomycin. Microbiology, 2010; 156: 3354-3359

[60] van Nood E., Speelman P., Kuijper E.J., Keller J.J.: Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor faeces the solution? EuroSurveill., 2009; 14: 19316

[61] van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M., Fuentes S., Zoetendal E.G., de Vos W.M., Visser C.E., Kuijper E.J., Bartelsman J.F., Tijssen J.G., Speelman P., Dijkgraaf M.G., Keller J.J.: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N. Eng. J. Med., 2013; 368: 407-415

[62] Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojärvi J., Kootte R.S., Bartelsman J.F., Dallinga-Thie G.M., Ackermans M.T., Serlie M.J., Oozeer R., Derrien M., Druesne A., Van Hylckama Vlieg J.E., Bloks V.W., Groen A.K.: Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology, 2012; 143: 913-916

[63] Walia R., Kunde S., Mahajan L.: Fecal microbiota transplantation in the treatment of refractory *Clostridium difficile* infection in children: an update. Curr. Opin. Pediatr., 2014; 26: 573-578

[64] Zanella Terrier M.C., Simonet M.L., Bichard P., Frossard J.L.: Recurrent *Clostridium difficile* infections: the importance of the intestinal microbiota. World J. Gastroenterol., 2014; 20: 7416-7423

[65] Zupancic M.L., Cantarel B.L., Liu Z., Drabek E.F., Ryan K.A., Cirimotich S., Jones C., Knight R., Walters W.A., Knights D., Mongodin E.F., Horenstein R.B., Mitchell B.D., Steinle N., Snitker S.: Analysis of the gut microbiota in the old order Amish and its relation to the metabolic syndrome. PLoS One, 2012; 7: e43052

Autorci deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.

Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* – associated disease

B. Guo*, C. Harstall*, T. Louie

†

, S. Veldhuyzen van Zanten

‡

& L. A. Dieleman

Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* – associated disease

B. Guo*, C. Harstall*, T. Louie

†

, S. Veldhuyzen van Zanten

‡

& L. A. Diele