

***Clostridioides difficile* törzsek epidemiológiája, kezelési lehetőségei és a széklettranszplantáció hatékonyságának vizsgálata**

PhD értekezés

dr. Vigvári Szabolcs József



Pécs Tudományegyetem

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

és

I. számú Belgyógyászati Klinika, Infektológiai Tanszék

Témavezető: dr. Péterfi Zoltán

Programvezető: dr. Kelényi Mónika

Doktori Iskola vezetője: dr. Reglődi Dóra

**Pécs
2024**

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani témavezetőimnek, Dr. Péterfi Zoltánnak és Dr. Kocsis Bélának. Nagyra értékelem minden idejüket és ötleteiket, amelyek eredményessé tették tanulmányunkat. Hozzáállásuk segített és inspirált munkánk során. Köszönetet szeretnék mondani Dr. Solt Jenőnek és Dr. Vincze Áronnak, akik pécsi gasztroenterológusaként támogatták az FMT-t.

Szeretném megköszönni a Pécsi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika Infektológiai munkacsoport munkatársainak segítségét és támogatását.

És végül, de nem utolsósorban, sokat köszönhetek a családomnak, akik bátorítottak és segítettek magánéletem és tanulmányiéletem minden szakaszában, és rendkívül nagy mértékben hozzájárultak ahhoz, hogy ez a tanulmány megvalósulhasson.

1. Bevezetés

1.1. A humán bélflóra

A bélflóra vagy mikrobióta az emésztőrendszerben élő mikroorganizmusok közössége, beleértve a baktériumokat, archaeákat, vírusokat és gombákat. Jelenlétük állandó és a mikroorganizmusok a legmagasabb koncentrációban az emberi vastagbélben találhatók. Szoros kapcsolatban élnek velünk és legtöbbjük hasznos, sőt fontos a gazdaszervezet számára. A mikrobióta hatással van a tápanyagok lebomlására és adszorpciójára. A legújabb tanulmányok egyre több bizonyítékot találtak az emberi immun-, endokrin- és idegrendszer, valamint a bélmikrobióta közötti kapcsolatra. Az emberi bélflóra összetétele a legutóbbi időig ismeretlen maradt a tenyésztési nehézségek miatt. Az újabb, tenyésztől független technikák, mint például a 16sRNS szekvenálás segítségével nagyon részletesen tanulmányozható a mikrobióta összetétele és időbeli változása, például az antibiotikumok hatása a gasztrointesztinális flóra stabilitására. Becslések szerint az emberi bélrendszer 100×10^{18} mikroorganizmust tartalmaz, amelyek képviselői mintegy 5000 és 6000 faj közé tartoznak. A bélmikrobióta többségét a *Firmicutes* és *Bacteroidetes* törzsek alkotják, amelyeket a *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* és *Verromicrobia* követ.

A kolonizációs rezisztencia a normál flóra azon képessége, hogy megvédje magát azáltal, hogy korlátozza az exogén és gyakran káros mikroorganizmusok invázióját. Sokáig úgy gondolták, hogy a gazdabél védelme az exogén kórokozókkal szemben a mikroorganizmusok által közvetített közvetlen gátlás eredménye. A közelmúltban végzett vizsgálatok azonban kimutatták, hogy egy közvetett mechanizmus, az immunmediált kolonizációs rezisztencia is fontos szerepet játszik. Stabil körülmények között a kórokozó mikrobáknak nincs lehetőségük elszaporodni és betegségeket okozni. A normál bélflóra megzavarása esetén, különösen az antibiotikum-használat hatására, csökken a kolonizációs rezisztencia, és nő a patogén mikroorganizmusokkal összefüggő betegségek előfordulása.

1.2. *Clostridioides difficile* fertőzés

A *Clostridioides difficile* (korábban *Clostridium difficile*) első megjelenése a tudományos irodalomban 1935-re datálható, amikor HALL és O'TOOLE izolált egy *Bacillus difficilis* nevű

baktériumot meconiumból és gyermekek székletéből, amelyet a normál baktériumflóra egyik tagjaként írnak le. A faj 2016-ban került át a *Clostridium* nemzetségből a *Clostridioides*-be. HAMMERSTROM és munkatársai csak 1969-ben fedezték fel kórokozó szerepét. Kísérleteik során a *Clostridioides difficile* által okozott csírámentes patkányok monokontaminációja gyakran vezetett átmeneti hasmenés kialakulásához, esetenként az állatok elpusztulásához. Az 1970-es évek közepéig tisztázatlan maradt ennek a megállapításnak a jelentősége, illetve a baktériumnak az emberi megbetegedésekben való szerepe. 1974-ben TUDESCO és munkatársai az Egyesült Államokban összefüggést írt le az álhártyás colitis (PMC) kialakulása és a clindamycinnel végzett antibiotikum-kezelés között. BARTLETT és munkatársai 1977-ben egy azonosítatlan *Clostridium* fajt izoláltak olyan hörcsögökből, amelyek clindamycin által kiváltott vastagbélgyulladásban szenvedtek. Ezt a fajt *C. difficile*-ként írták le és igazolták patogén szerepét. Ugyanebben az évben Larson és munkatársai kimutatták, hogy egy citotoxin kimutatható a szövettanilag igazolt álhártyás colitisben szenvedő betegek székletében. Maga a baktérium egy 3-5 µm hosszúságú, obligát anaerob, spóráképző pálca. Gram-festés során túlnyomórészt pozitívnak található, bár az idősebb telepek Gram-festődési variabilitást mutathatnak. A véres agaron jellemzően átlátszatlan, nem hemolitikus telepeket észlelünk, amelyek átmérője 3-5 mm, széle szabálytalan vagy lebenyzett. Sporuláció akkor következik be, amikor a baktériumok normális fejlődése zavart szenved és a sejtek olyan környezeti hatások érik, amelyek zavarják a vegetatív növekedést. Ez a sporuláció a legtöbb *C. difficile* szelektív táptalajon nem mutatható ki.

A *C. difficile* fertőzések (CDI) előfordulása az elmúlt évtizedekben világszerte járványos méreteket öltött. 1996 és 2003 között a CDI prevalenciája az Egyesült Államokban megkétszereződött, elérte a 61/100 000 lakost, és a kórházi felvételt igénylő kórképek között a CDI-k aránya a 2000-es 3,82/1000 felvételtől 8,75-re nőtt 2008-ban. A klinikusok a korábban bejelentettnél nagyobb arányban észlelték a súlyos és visszatérő eseteket. Az ilyen fertőzések növekvő előfordulása részben a 027-es PCR-ribotípusba tartozó fluorokinolon-rezisztens törzsek terjedésével és az úgynevezett bináris toxin termelődésével magyarázható. A 027-es ribotípusú törzsek által okozott járványokat számos európai ország kórházaiban felismerték. 2012-ben az Európai Járványügyi Központ (ECDC) által szervezett, egészségügyi ellátással összefüggő fertőzésekről szóló páneurópai pontprevalencia tanulmány kimutatta, hogy a kórházakban előforduló gyomor-bélrendszeri fertőzések 48%-át *C. difficile* okozta, és az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések 7,7%-a volt CDI. A németországi adatok azt bizonyítják, hogy az egészségügyi ellátással összefüggő CDI incidenciája 2-4-szer magasabb, mint a meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* MRSA okozta noszokomiális fertőzések gyakorisága. Hazánkban a 027-es ribotípus első megjelenését 2007-ben írták le és ennek következtében a CDI esetek száma gyorsan emelkedett. 2010-ben a 601 *C. difficile* izolátum 30,4%-a tartozott a 027-es ribotípusba. Ez az arány 2011-ben a 699 izolátum 50,2%-ára emelkedett. 2014-ben Magyarország két régiójában 192 toxogén *Clostridioides difficile* törzset gyűjtöttek be. A kapilláris gélelektroforézissel leggyakrabban azonosított ribotípusok a 027 (33,3%), a 036 (19,7%), a 014 (6,7%) és a 176 (6,7%) voltak. Ez utóbbi szorosan összefügg a 027-es ribotípussal. Retrospektív kohorsz vizsgálatot végeztünk Pécsen. Az adatokat elektronikus kórlapjainak elemzése során gyűjtöttük össze és elemeztük, diagram áttekintéssel egészítettük ki. Azonosítottuk a Pécsi Tudományegyetem fertőző osztályán 2009 januárja és 2014 decembere között *C. difficile* okozta hasmenéssel kezelt összes beteget. A CDI aránya a mi osztályunkon is emelkedett. 2009-ben még kivételes diagnózisnak számított, míg 2013-ban 1047 betegünk közül 271-nél (25,9%) fordult elő. Ebben a hatéves időszakban 6218 kórházi kezelésre került sor, ebből 886 (14,2%) CDI-vel összefüggő eset volt. Az összesen 886 esetből 493 (55,6%) volt nő és 393 (44,4%) férfi. A betegek átlagéletkora 70,1 év volt, a

spektrum 26 és 92 év között terjedt. A visszatérő epizódok átlagos száma 2,16, a súlyos esetek aránya 66% volt.

A mikrobióta megváltozása lehetővé teszi a bél *C. difficile*-vel való kolonizációját, ha a beteg a baktériummal vagy annak spóráival érintkezik. A *C. difficile* baktérium számos olyan tulajdonsággal rendelkezik, amelyek hozzájárulnak virulenciájához. A két legfontosabb virulenciafaktor a spóráképződés és a toxintermelés. Sporuláció akkor következik be, amikor a baktériumok normális fejlődése zavart szenved, és a sejtek olyan környezeti ingereket kapnak, amelyek gátolják a vegetatív növekedést. A spórák fertőzőek és nagyon ellenállóak. A kórokozó a kórházi berendezések különböző felületeiről még jóval a betegek távozása után is izolálható. A termelődő legfontosabb toxinok a *C. difficile* patogén törzsei esetében az A toxin és a B toxin (más néven TcdA és TcdB). A történelem során az A toxint enterotoxinnak, a B toxint pedig citotoxinnak tekintették, de a legújabb vizsgálatok azt sugallják, hogy a B toxin enterotoxikus hatással is rendelkezik.

A humán vastagbél *C. difficile* toxinokkal való érintkezése a sejtek lekerekedését és a sejtek leválást okozza a bazális membránról, amit az aktin filamentumok elvesztése okoz. A nyálkahártya felszínén sekély fekélyek jelenhetnek meg, amelyeket a szérumfehérjék, a nyálka és a gyulladásos sejtek kiáramlása követhet a fekélyből, létrehozva a tipikus vastagbél álhártyát. Ez utóbbi sárga vagy törtfehér, domború plakkok formájában jelentkezik. Szokásos átmérőjük 0,2 és 2 cm között van, szigetszerűen helyezkednek el, ép nyálkahártyával körbevéve.

A CDI, mint betegség széles klinikai spektrumában jelenhet meg, a tünetmentes hordozó állapottól a megacolonnal vagy akár perforációval járó fulmináns vastagbélgyulladásig.

Mivel a CDI jelentős népegészségügyi probléma, a betegség hatékony megelőzésének elsődleges fontosságúnak kell lennie az esetek számának csökkentése és a súlyos formában szenvedő betegek fatális kimenetelű fertőzésének megelőzése érdekében. Egyértelmű, hogy a megfelelő járványügyi kontroll és a megfelelő antibiotikum politika jelentősen csökkentheti a CDI előfordulását és átvitelét. A hatékonyabb megelőzés kidolgozása azonban megköveteli a veszélyeztetett betegek megfelelő és korai azonosítását, a tervezett beavatkozások és vizsgálatok optimalizálása érdekében. Egyes a betegség kialakulásában szerepet játszó rizikófaktorok közismertek, mint például az előrehaladott életkor, a társbetegségek, az antibiotikumoknak való kitettség, a protonpumpa-gátlók (PPI-k), a hisztamin-2 receptor antagonisták (H2RA) alkalmazása és az egészségügyi intézményeknek való kitettség. Vannak más kockázati tényezők is, mint például az elhízás, a nem szteroid gyulladáscsökkentők, a D-vitamin és a gazdaszervezet genetikájának szerepe a CDI kialakulásában.

A *Clostridioides difficile* kimutatására számos laboratóriumi vizsgálati lehetőség áll rendelkezésre. A toxigén kultúra (TC) az egyik referencia-módszer. Ezzel vetik össze az egyéb módszereket is, amikor azok hatékonyságát vizsgálják. A másik referencia módszer a sejt citotoxicitás neutralizációs vizsgálata (CCNA), amely közvetlenül a székletből detektálja a toxint. Az enzim immunoassay helyettesítette ezeket a módszereket a rutin klinikai vizsgálatok során. Monoklonális vagy poliklonális antitesteket használnak a *C. difficile* toxinok kimutatására. A glutamát-dehidrogenáz immunoassay (GDH) a kezdeti szűrővizsgálat a 2- vagy 3-lépéses algoritmusokban. Ezzel a módszerrel egy erősen konzervált metabolikus enzimet lehet kimutatni, amely a *C. difficile* összes izolátumában jelen van. A nukleinsav-amplifikációs tesztek (NAAT) az 1990-es évek elején jelentek meg. Különböző génszekvenciákat detektálnak, mint például a tcdA-t, tcdB-t és a 16S riboszomális RNS-t. Ezek a vizsgálatok érzékenyebbek, mint a toxin kimutatásán alapuló immunoassay-k, de kevésbé érzékenyek, mint a TC. A legújabb ajánlások javasolják a széklettoxin-tesztnek

egy többlépcsős algoritmus részeként (azaz GDH plusz toxin, GDH plusz NAAT vagy NAAT plusz toxin) történő alkalmazását abban az esetben, ha nincsenek jól definiált intézményi ajánlások a betegek székletének tesztelésére. Ha a klinikai tünetek alapján valószínűsíthetően CDI-je van, a NAAT önmagában vagy egy többlépcsős algoritmus részeként alkalmazható a diagnózis felállítására.

Az Európai Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság (ESCMID) ajánlása szerint, ha kezelésre van szükség, primoinfekció esetén a fidaxomicin 200 mg napi kétszeri adagja javasolt kezdő kezelésként tíz napig. Ha a fidaxomicinhez való hozzáférés korlátozott, alternatíva lehet a napi négyszeri 125 mg-os orális vancomycin. A súlyos és szövődményes CDI kezelési lehetőségei közé tartozik a vancomycin 125 mg naponta négyszer 10 napon keresztül vagy a fidaxomicin 200 mg naponta kétszer 10 napon keresztül. A visszatérő CDI epizódoknál, ha a kezdeti epizódot metronidazollal vagy vancomycinnel kezelték, akkor a fidaxomicin 200 mg naponta kétszer 10 napon keresztül az előnyben részesített megoldás. A széklet mikrobiota transzplantációja alternatív terápia lehet azoknak a betegeknek, akiknek súlyos komplikált CDI-je van, vagy amikor a beteg állapota az antibiotikus kezelés ellenére romlik.

2. Széklettranszplantáció

A széklettranszplantáció (FMT) mint eljárás alapötlete az, hogy teljes bélflórát és természetes antibakteriális szereket (pl.: antitesteket) tartalmazó székletanyagot visznek át egészséges egyénből egy *Clostridioides difficile* fertőzésben szenvedő betegbe. Az eljárás egyéb megnevezései közé tartozik a székletbakterioterápia, a széklettranszfúzió, a székletátültetés, a székletátültetés, a székletbeöntés és a humán probiotikus infúzió (HPI). Az első emberi átültetésről 1958-ban számoltak be. Eisemann és munkatársai négy kritikus állapotú, fulmináns álhártyás colitisben szenvedő beteget kezeltek székletbeöntéssel, és minden betegnél a tünetek az FMT után órákon belül megszűntek.

Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy ki lehet az ideális donor. A klinikusok gyakran az egy háztartásban élő egyéneket (például házastársat, gyermeket, szülőt) választanak donor szerepkörben, feltételezve, hogy az ezen egyének közötti szoros kapcsolat révén a mikrobiota nagy fokú hasonlóságot mutat és bármilyen fertőző ágens átvitelének a kockázata minimális. Sem a transzplantációhoz szükséges adott széklet pontos mennyisége, sem a folyadék mennyisége nincs egyértelműen meghatározva. A metaanalízisek azt sugallják, hogy a nagyobb mennyiségű széklet növeli a sikerességi rátát és csökkenti a visszaesések arányát. A legjobb klinikai eredményekről azokban az esetekben számoltak be (97%-os gyógyulási arány), amelyekben több mint 500 ml szuszpenziót vittek át. A gyógyulási arány 80%-ra csökken, ha kevesebb, mint 200 ml az átvitt szuszpenzió térfogata és négyszer nagyobb visszaesési arányt jelentettek, ha 50 g-nál kevesebb székletből készítették oldatot. Nagyon fontos az antibiotikum szedésének felfüggesztése az FMT előtt, azonban eltérések figyelhetők meg az időkeretben. A legtöbb központ az eljárás előtt 1-3 nappal leállítja az antibiotikumok beadását. Sok szerző javasolja beöntés használatát. Ha az FMT-t naso-gastrikus szondán keresztül kell beadni, akkor a beavatkozás előtti este és reggel protonpumpa gátló adását javasolják a recipiensnek.

Az első bejelentett FMT emberben 1958-ban hajtották végre, retenciós beöntést alkalmaztak. Azóta a széklettranszplantáció három fő típusát fejlesztették ki a beadás helye szerint: proximális vastagbél - kolonoszkópia; disztális vastagbél - beöntés és rektális csövek és felső gasztrointesztinális traktus - naso-gastrikus (NG) szonda, gasztroszkópia és nyombélszondák/naso-duodenális (ND) szonda. Mindegyik technikának megvannak a

maga előnyei és hátrányai, és végső soron az optimális eljárás egy betegközpontú döntés kell, hogy legyen, mind a páciens kívánságai, mind a klinikai szempontok, például a beteg általános állapota, a rendelkezésre álló felszerelések a helyszínen, az egészségügyi személyzet készségeinek és korábbi tapasztalatainak figyelembevétele alapján.

3. Célkitűzések

Az antibiotikumok túlzott használata több, gyógyszer-rezisztens kórokozó megjelenéséhez és a *Clostridioides difficile* fertőzések (CDI) drámai növekedéséhez vezetett. A súlyos esetek aránya jelentősen növekszik, és a klinikusoknak most az egyre gyakoribb recidíva számmal és az egyre súlyosabb kórlefolyás problémájával kell megküzdeniük, beleértve a halálozási arány emelkedő tendenciáját is.

Ezen értekezés célja az volt, hogy beszámoljon a felső gasztrointesztinális traktuson keresztül történő fekális mikrobiota transzplantáció (FMT) hatékonyságáról olyan betegeknek, akik nem reagáltak az antibiotikum-kezelésre, vagy akik többszörös recidíván estek át.

Munkánk során az alábbi kérdésekre próbáltunk választ találni:

- Hogyan változott a *Clostridioides difficile* okozta fertőzés epidemiológiája régióinkban?
- Melyek lehetnek a kockázati tényezők?
- Hogyan tehetjük költséghatékonyabbá a donorszűrést?
- Hogyan tudjuk szabványosítani a székletminta elkészítését?
- Melyik elkészítési mód a leghatékonyabb?
- Hatékony lehet-e az FMT a felső gasztrointesztinális traktuson keresztül?
- Melyik módszer a hatékonyabb, a naso-gastrikus szonda vagy a naso-jejunalis szonda használata?
- Használhatunk-e liofilizált ürülék hígításán alapuló telepítési oldatot FMT-hez ugyanolyan eredménnyel, ha frissen készített oldatot használunk?
- Egy sokkal kényelmesebb fejlesztés alapjainak megteremtése transzplantációs módszer a transzplantációs anyagot tartalmazó kapszulákkal.
- Ha ez utóbbi hatásos, akkor a hatékonysága megegyezik más módszerek hatékonyságával?

4. Anyagok és módszerek

Munkánk során CDI betegként olyan felnőtteket azonosítottunk, akik naponta legalább háromszor ürítettek nem formált székletet, és a székletvizsgálat eredménye pozitív lett *C. difficile* toxinra nézve. Az osztályon székletmintákat vettek, amelyeket a Baranya Megyei Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat székletlaboratóriumába küldtek. Az első időszakban csak széklettenyésztés és ELISA tesztek voltak elérhetőek a toxinok kimutatására. Mindkét vizsgálatot a laboratórium minden esetben elvégezte. Később

megjelent a C. Diff Quik Check Complete® (TechLab Inc.). Ez egy gyors membránenzim immunoassay a *C. difficile* glutamát-dehidrogenáz antigén és az A és B toxinok egyidejű kimutatására. A tenyésztést csak azokban az esetekben végeztük, amikor a toxinvizsgálat negatívnak bizonyult.

Vizsgálataink megkezdésekor még nem volt egyértelmű ajánlás az FMT pontos indikációira, ezért a legfrissebb európai és amerikai kezelési irányelvek figyelembevételével a széklettranszplantáció indikációit a gyakorlatunkban a következőképpen határoztuk meg:

- Fulmináns pszeudomembranosus colitis (PMC), amely 48 órán belül nem reagál a kezelésre, több szervi elégtelenség vagy szeptikus állapot
- Súlyos álhártyás colitis, amely 7 napon belül nem reagál az antibiotikum-terápiára
- álhártyás colitis toxikus megacolonnal kombinálva, ha nincs lehetőség műtéti beavatkozásra, vagy azt a beteg elutasítja
- Az első és a második recidíva súlyos, antibiotikumokkal sikeresen kezelt álhártyás colitis után
- A harmadik recidíva az antibiotikumokkal sikeresen kezelt álhártyás colitis után
- Krónikus vagy nem reagáló álhártyás colitis, amely fehérjevesztő enteropathiához vezet

Gyakorlatunkban minden donor önkéntes volt, és kezdetben egy, a helyi körülményekhez igazított kérdőív segítségével szűrtük őket, hogy kizárhassuk a potenciálisan magas kockázatú személyeket (pl. kábítószer-használat, promiscuitás vagy utazás egzotikus helyre és betegség vagy antibiotikum szedés a közelmúltban az elmúlt hat hónapban). Fizikális vizsgálaton és általános laboratóriumi szűrővizsgálaton estek át a donorok a későbbiekben. Székletmintaszűrést végeztünk parazitákra, enteropatogén baktériumokra és *C. difficile*-re, valamint HIV-1 és HIV-2, EBV, CMV, hepatitis A, B és C, valamint *Treponema pallidum* szerológiai szűrővizsgálatokat végeztünk.

Kezdetben az volt a célunk, hogy minden egyes esetben frissen készített mintát használjunk olyan donoroktól, akik a betegek rokonai voltak. Klinikai gyakorlatunkban az adományozott ürüléket a tervezett FMT napján összegyűjtöttük és osztályunkra szállítottuk. 60 g-nyi mintát mozsárban homogenizáltunk és 200 ml normál sóoldatban (0,9%) szuszpendáltunk. A szuszpenziót ezután 4x4 cm-es steril gézlapokon átszűrtük egy másik edénybe, és a szűrletből 100 ml-t fecskendőbe szívtunk. Az előkészítés minden lépését laminált flow boxban végeztük, steril eszközöket alkalmazva. Minden esetben a széklet a donor általi leadását követő 6 órán belül az oldatot a betegbe juttattuk. Később az eljárás logisztikai akadályai (a frissen készített minták életképessége 6 óra körüli, a szűrés időtartama kizárja az FMT alkalmazását akut helyzetekben) inspiráltak bennünket arra, hogy megvizsgáljuk standardizált minták alkalmazásának lehetőségét FMT-hez, mint például a liofilizált vagy kapszulázott minta.

Az antibiotikum adását általában 4 nappal az eljárás előtt leállítottuk. Súlyos betegség esetén ezt az időtartamot egy napra csökkentettük. A beavatkozást megelőző napon minden esetben alapos beöntést végeztünk. A betegek éjféltől semmit sem fogyasztottak, a beavatkozás előtti reggelen pedig dupla adag protonpumpa-gátlót (PPI) kaptak intravénásan. Ez növeli az átültetett flóra túlélési esélyeit a gyomorsavtermelés csökkentésével. Egy órával a transzplantáció előtt 20 mg metoclopramidot adtunk be

intravénásan a hányás megelőzésére és a bélmozgás megkönnyítésére, hogy elősegítsük a transzplantációs anyag vastagbélbe jutását.

Osztályunkon csak egy esetben végeztünk beültetést vastagbélbe colonoscópiával, a többi székletátültetést felső gastrointestinalis úton hajtottuk végre.

5. Eredmények és megbeszélés

Összesen 64 betegen végeztünk FMT-t frissen készített mintával. Mind a 16 kezdeti esetben, amikor az oldatot ND-szondával keresztül csepegtették, azt észleltük, hogy a hasmenés 24 órán belül megszűnt, csakúgy, mint az összes többi tünet. Ebben a csoportban nem fordult elő ismétlődés. Meg kell jegyezni, hogy a hasmenés kiújult egy 70 éves nő esetében egy hét múlva. Ennek a betegnek korábban nyolc mikrobiológiailag igazolt CDI epizódja volt. Clostridium toxinokat nem sikerült kimutatni, és a baktériumot nem tudták tenyészteni a székletéből az FMT után. A részletes gasztroenterológiai vizsgálatok ezt követően az irritábilis bél szindróma késői megjelenését mutatták ki.

Amikor az oltóanyagot NG szondán keresztül juttattuk be, a tünetek 43 esetben (89,58%) 24 órán belül megszűntek, de az összes beteg 48 órán belül javult. Ezen esetek 79,17%-ában (38) nem tapasztaltunk kiújulást 6 hét múlva sem. Azonban tíz esetben (20,83%) a mikrobiológiailag igazolt CDI kiújult. Ezek a betegek idősek (75 év felettiek) voltak, súlyos alapbetegségben szenvedtek, és fontos megjegyezni, hogy egyikük korábban antibiotikumot kapott egy multirezisztens kórokozó által okozott húgyúti fertőzés kezelésére. A második transzplantáció után a tízből hét beteg gyógyult meg, így a másodlagos gyógyulási arány ebben az alcsoportban 93,75%-os. A mi klinikai gyakorlatunk során a felső GI traktus FMT összesített elsődleges gyógyulási aránya 84,37%, míg a másodlagos teljes gyógyulási arány 95,31% volt. Fontos megjegyezni, hogy a kiújulási arány alacsonyabbnak tűnt, amikor az oldatot ND szondán keresztül juttattuk be. Bár a különbség ($p = 0,3113$, Fisher-féle egzakt valószínűségi tesztet alkalmazva) statisztikailag nem volt szignifikáns a két csoport között, klinikailag fontosnak tartjuk. Hányingert egy esetben figyeltek meg, de B6-vitaminnal és metoclopramiddal kontrollálható volt. Egyéb mellékhatást vagy reakciót nem észleltünk, ezért nem tudjuk alátámasztani azt a nézetet, hogy a „fúj” tényező releváns akadály.

2013 augusztusa és 2015 júniusa között összesen 19 betegen végeztünk FMT-t liofilizált anyaggal, akik közül 9 (47,36%) nő volt. Az átlagéletkor 67,73 év volt, a skála 38-94 év között terjedt. 16 esetben (84,21%) a betegek súlyos CDI-ben szenvedtek a transzplantáció idején. Sajnos a transzplantációt követő két napon belül egy súlyos társbetegségekben (COPD, polyvascularis betegségben) szenvedő, nagyon rossz általános állapotú beteget elvesztettünk el. A túlélő 18 beteg közül 15 (83,33%) számolt be arról, hogy az FMT-t követő 48 órán belül normális székletet ürített. A nem reagálók közül ketten második transzplantáción estek át, és a második kezelést követően mindkét esetben a hasmenés klinikai megszűnéséről számoltak be. Csak egy betegnél derült ki, hogy egyáltalán nem reagált, őt egy további fidaxomicin kúrával kezelték, és tünetei 4 napon belül klinikailag megszűntek. Azt tapasztaltuk, hogy a széklettranszplantáció során liofilizált anyagot NG szondán keresztül bejuttatva az elsődleges gyógyulási arány 83,33%-os, míg a másodlagos gyógyulási arányt 94,44%-nak találtuk. Ahogy korábban említettük, a felső GI traktus FMT összesített elsődleges gyógyulási aránya 84,37%, míg a teljes másodlagos gyógyulási arány 95,31%, így a fagyasztva szárított mintával elért eredményeink egyenértékűek. Súlyos nemkívánatos eseményeket vagy kiújulást nem figyeltünk meg. Egyik beteg sem

számolt be hányásról a beadást követő 24 órán belül. Enyhe nemkívánatos eseményeket, például puffadást, hasi görcsöket és hányingert mindössze 3 esetben (16,67%) észleltünk.

Ahogy azt korábban már említettük, a „fű” faktor, a betegek idegenkedése a beavatkozástól korlátozhatja lehet a frissen preparált anyag felhasználásának. Ez az oka annak, hogy csoportunk folytatta új módszerek keresését, ami elfogadhatóbb lehet pácienseink számára. Annak ellenére, hogy ez a tanulmány a frissen készített minták felhasználásával végrehajtott széklettranszplantációra összpontosít, úgy gondoljuk, hogy a kapszulázott mintákkal kapcsolatos tapasztalataink is érdekesek lehetnek.

28 esetben végeztünk széklettranszplantációt kapszulázott anyaggal mellékhatások nélkül. Közülük 16 beteg olyan kapszulát kapott, amely liofilizált felülűszót tartalmazott. E betegek közül tizenötén gyógyultak meg egyetlen kapszulaadag után (93,75%). Azon betegek anamnézisében, akik nem reagáltak a kezelésre, a transzplantáció előtt összesen 22 recidíva szerepelt. Két gyógyult betegnél recidívát észlelték, és később sikeresen kezelték fidaxomicinnel. Egy beteg az utánkövetés során elhunyt, a halál oka a CDI-vel nem összefüggő komorbiditás volt. 12 másik beteg kapott liofilizált széklet üledéket tartalmazó kapszulát. Közülük nyolc egy kezelés után meggyógyult és nem jelentettek kiújulást. Egy beteg egy újabb székletátültetés után, egy pedig fidaxomicin kezelés után gyógyult meg. A kapszulákkal végzett széklettranszplantáció kombinált gyógyulási aránya praxisunkban 23/28 (82,14%) volt.

6. Konklúzió

A CDI és főleg a visszatérő CDI kezelése terápiás kihívást jelent a betegek és az orvosok számára egyaránt. A jelenlegi kezelési lehetőségek közé tartoznak az ismételt, vagy hosszan tartó antibiotikum-kúrák, amelyek sikeressége korlátozott és csak kevés alternatív terápiás lehetőség (oltott tehenekből származó immunglobulin készítmények, probiotikumok) áll rendelkezésre. A székletmikrobióta transzplantáció gyógyulási aránya magas, megközelíti a 100%-ot, még a felső gasztrointesztinális traktuson keresztül beadva is. Ráadásul biztonságosnak bizonyult, ami alátámasztja használatának életképességét.

Jelen vizsgálat és klinikai munkánk során igyekeztünk összehasonlítani a különböző bejuttatási módok hatékonyságát. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a székletminták készítése során standardizált körülményeket igyekeztünk biztosítani. Ez klinikai munkánk egyik erőssége.

Meg kell jegyeznünk, hogy az egyes csoportokban előforduló esetek száma még mindig túl alacsony ahhoz, hogy határozott következtetéseket vonjunk le, ezért fontosnak tartjuk további klinikai vizsgálatok elvégzését.

A munkánk hiányosságai ellenére eredményeink, úgy tűnik, hogy eredményeink megfelelően alátámasztják a NG szondán át végzett széklet mikrobióta transzplantáció létjogosultságát, mely racionális kezelési lehetőség lehet visszatérő vagy refrakter CDI-ben szenvedő betegek számára, akár liofilizált minta használatával is.

7.1. A jelen értekezés témájához kapcsolódó, elsőszerzős értekezések

1. Vigvári, S. et al., 2019. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection using a lyophilized inoculum from non-related donors: A case series involving 19 patients. ACTA MICROBIOLOGICA ET IMMUNOLOGICA HUNGARICA, 66(1), pp.69–78. IF: 1,086; Q3

2. Vigvári, S. et al., 2019. Experiences with faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infections via upper gastrointestinal tract. ACTA MICROBIOLOGICA ET IMMUNOLOGICA HUNGARICA, 66(2), pp.179–188. IF: 1,086; Q3
3. Vigvári, S. et al., 2018. Risk factors for *Clostridium difficile* infections in Baranya County, Southern Hungary. ACTA MICROBIOLOGICA ET IMMUNOLOGICA HUNGARICA, 65(2), pp.183–192. IF : 1,079; Q3
4. Vigvári, S. & Péterfi, Z., 2016. Advances in fecal microbiota transplantation. In Superbugs: *Clostridium difficile* and *Klebsiella pneumoniae* recognition, prevention and treatment. pp. 19–38.
5. Vigvári, S. et al., 2015. Faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infections. INFECTIOUS DISEASES, 47(2), pp.114–116. IF: 1,551; Q2
6. Vigvári, S. et al., 2014. *Clostridium difficile*-fertőzések széklettranszplantációval való kezelése során nyert tapasztalataink. ORVOSI HETILAP, 155(44), pp.1758–1762.

Publikációk teljes IF-a első szerzőként: 4,802

7.2 Egyéb, a jelen értekezés témájához kapcsolódó közlemények

1. Kappéter, Á. et al., 2023. Migraine as a Disease Associated with Dysbiosis and Possible Therapy with Fecal Microbiota Transplantation. MICROORGANISMS, 11(8). IF: 4,100; Q2
2. Péterfi, Z. et al., 2023. A széklettranszplantáció aktuális hazai helyzete. CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE, 9(2), pp.59–62.
3. Varga, A. et al., 2021. How to Apply FMT More Effectively, Conveniently and Flexible – A Comparison of FMT Methods. FRONTIERS IN CELLULAR AND INFECTION MICROBIOLOGY, 11. IF: 6,073; Q1
4. Varga, A. et al., 2018. Treatment options of *Clostridium difficile* infection: our latest experiences with faecal microbiota transplant. CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE, 56(9), p.eA133-eA133.

A témához kapcsolódó publikációk összes IF-a: 10,173

7.3 Egyéb közlemények

1. Péterfi, Z., Nemes, Z., Vigvári, S., Szomor, Á., Kereskai, L., Kucsera, I., Farkas, R., et al., 2011. Behurcolható fertőző betegségek. INFEKCIÓ ÉS INFEKCIÓKONTROLL, 8(1–3), pp.12–18.
2. Péterfi, Z., Nemes, Z., Vigvári, S., Szomor, Á., Kereskai, L., Kucsera, I., Tánczos, B., et al., 2011. Visceral leishmaniasis in an immunocompetent Hungarian adult patient. HEALTH (IRVINE), 3(1), pp.1–5.
3. Péterfi, Z. et al., 2010. Magyarországra behurcolt visceralis leishmaniosis újabb esete. EPIDEMIOLOGIAI INFORMÁCIÓS HETILAP, 17(3), pp.29–30.
4. Vigvári, S., 2010. Vírusoseredetű haemorrhagiás lázak. INFEKCIÓ ÉS INFEKCIÓKONTROLL, 7(2–3), pp.111–119.
5. Vigvári, S., 2010. Orvosi, emberi tapasztalataim Kenyában. INFEKCIÓ ÉS INFEKCIÓKONTROLL, 7(1), pp.55–62.
6. Sári, F. et al., 2015. Európai Trauma kurzus jelentősége a sürgősségi szakember képzésben (team munka szerepe az akut sürgősségi traumatológia ellátásban=The importance of European Trauma Course in training emergency care staff (the role of teamwork in acute emergency traumatology care. In X. Pécsi Sürgősségi Napok / X. Critical Care Days in Pécs. p. 31.