

# Przeszczep mikrobioty w leczeniu zakażenia *Clostridium difficile*

MACIEJ JAMRÓZ

ORCID 0000-0002-7138-5919

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.8/m.jamroz

## STRESZCZENIE

*Przeszczep mikrobioty w leczeniu zakażenia Clostridium difficile*

Jamróz M.

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Zakażenia bakterią *Clostridium difficile* są główną przyczyną biegunek poantybiotykowych i zakażeń wewnątrzszpitalnych. W ostatnich latach uległa zwiększeniu zapadalność na poantybiotykowe zakażenia wywołane przez *Clostridium difficile*, a przebieg choroby uległ pogorszeniu. Leczeniem z wyboru są nadal antybiotyki, mimo że przeszczep mikroflory jelitowej okazał się skuteczniejszy, osiągając wyniki ponad 90%, w badaniach randomizowanych. Podany jako leczenie pierwszego rzutu zmniejszył śmiertelność u chorych zakażonych *Clostridium difficile* wywołanymi hiperwirulentnymi szczepami bakterii (np. B1/NAP1/027). Obecnie, Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID), zalicza transplantację do arsenału terapeutycznego w postaciach nawracających. Lepsza znajomość mikroflory przewodu pokarmowego pozwoli rozszerzyć zakres wskazań do stosowania tej formy leczenia.

**Słowa kluczowe:** przeszczep mikrobioty kałowej, mikroflora jelitowa, zakażenie *Clostridium difficile*

## SUMMARY

*Microbiota transplant to treat Clostridium difficile infection*

Jamróz M.

Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

*Clostridium difficile* infections are the leading cause of antibiotic-induced diarrhea and nosocomial infections. In recent years, the incidence of *Clostridium difficile* post-antibiotic infections has increased and the course of the disease has worsened. Antibiotics are still the treatment of choice, although intestinal microflora transplantation has been shown to be more effective, with over 90% in randomized trials. When given as first line therapy, it reduced mortality in patients with *Clostridium difficile* caused by hypervirulent strains of bacteria (e.g., B1/NAP1/027). Currently, the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) includes transplantation in its therapeutic arsenal in relapsing forms. A better knowledge of the gastrointestinal microflora will extend the range of indications for this form of treatment.

**Key words:** fecal microbiota transplantation, intestinal microflora, *Clostridium difficile* infection

Początkowo zastosowanie przeszczepu mikrobioty kałowej (FMT – *fecal microbiota transplantation*) miało miejsce w Chinach, w IV wieku n.e., u zatrutych lub z biegunkami o ciężkim przebiegu [30]. Mimo że pałeczka *Clostridium difficile* została wyhodowana po raz pierwszy w 1976 roku, Ben Heisman, amerykański chirurg, opublikował w 1958 r. artykuł na temat leczenia chorych z rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego przeszczepem kału [7, 12].

W 2006 r. Max Nieuwdorp, holenderski internista, poszukując skuteczniejszej terapii leczenia zakażeń wywołanych przez *Clostridium difficile*, opisał proces wykonania transplantacji. Do niedawna FMT był dość niszową techniką leczenia, o czym świadczy

praca poglądowa z 2011 r., w której zebrano jedynie 317 przypadków [14].

Rok 2013 był przełomowy dla tej terapii. W *New England Journal of Medicine* holenderski zespół opublikował pierwsze badanie randomizowane, w którym wykazano większą skuteczność (ponad 93% po drugim transferze) FMT w porównaniu ze stosowaniem antybiotyków (skuteczność do 31%) w nawracających zakażeniach *Clostridium difficile* [28]. Od tej pory środowisko naukowe coraz bardziej interesuje się tą techniką, nie tylko w leczeniu zakażenia *Clostridium difficile*, ale również innych schorzeń takich jak nieswoiste zapalenia jelit, endometrioza, otyłość czy choroby neurologiczne [4, 11, 22, 29].

## EPIDEMIOLOGIA

*Clostridium difficile* jest głównym enteropatogenem odpowiedzialnym za zakaźną biegunkę szpitalną u dorosłych [19]. Co roku w USA choruje ponad 200 tys. osób [10]. W Europie zaś częstość występowania *Clostridium difficile* wynosi 120 tys. osób rocznie [23]. Szacuje się, że nawet 2/3 zakażeń jest pomijanych przez brak klinicznego podejrzenia lub użycie testów o niskiej czułości [2]. Śmiertelność podczas prostej biegunki przypisywanej *Clostridium difficile* wynosi mniej niż 1% [23]. W rzadszych przypadkach przy ciężkiej infekcji śmiertelność wynosi nawet do 90%.

Głównymi czynnikami ryzyka zakażenia *Clostridium difficile* są antybiotyki, wiek powyżej 65 lat, stan obniżonej odporności, obecność przewlekłej choroby zapalnej jelita, zabiegi modyfikujące ekosystem jelitowy, leki (np. środki przeczyszczające, omeprazol) oraz hospitalizacje. W ostatnich latach obserwuje się zwiększenie liczby przypadków pozaszpitalnych [13]. Obecność zarodników w środowisku oraz przeniesienie ich przez zwierzęta powoduje, że coraz większa liczba ludzi jest skolonizowana. Metaanaliza wykazała zwiększony wskaźnik bezobjawowej kolonizacji przez izolaty toksynogenne u chorych w momencie przyjęcia do szpitala (>8% przyjęć) [30]. Zbadano, że częstość występowania zakażeń *Clostridium difficile* odpowiada liczbie zakażeń *Campylobacter spp.* i przewyższa liczbę zakażeń wywołanych przez *Salmonella* [20]. Oprócz zwiększania liczby zakażeń, szczepy bakterii stają się coraz bardziej wirulentne i często odporne na leczenie antybiotykami.

## MECHANIZM ZAKAŻENIA

Do zakażenia *Clostridium difficile* dochodzi najczęściej w wyniku przeniesienia zarodników, które są odporne na działanie tlenu zawartego w środowisku, wysokiej temperatury, antybiotyków czy kwasu żołądkowego. Stanowią nośniki dla form wegetatywnych, które zginęłyby w wymienionych warunkach. W przewodzie pokarmowym zdolność zarodników do wzrostu i kolonizacji jelita jest silnie uzależniona od mikroflory i jej aktywności metabolicznej. Aby doszło do rozwoju bakterii, równowaga mikrobiotu musi zostać zaburzona. Głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za dysbiozę są antybiotyki [27].

Antybiotykoterapia hamuje hydrolizę soli żółciowych przez bakterie, uniemożliwiając przekształcenie pierwotnych soli żółciowych we wtórne [21]. Pierwotne sole żółciowe wpływają na kiełkowanie spor, a wtórne hamują wzrost zarówno zarodników jak i form wegetatywnych *Clostridium difficile* [27]. Ponadto antybiotyki zmniejszają również populację mikrobiotu, która w warunkach fizjologicznych rozkłada kwas sialowy.

Przy zmniejszonej populacji mikroflory jelitowej, kwas sialowy zostaje wykorzystany przez *Clostridium difficile*, które się namnażają. Wytwarzane zaś toksyny są odpowiedzialne za uszkodzenie błony śluzowej jelita, co prowadzi do biegunki i zapalenia okrężnicy.

W przeciągu ostatniej dekady obserwujemy rozwój coraz bardziej wirulentnych szczepów *Clostridium difficile*. Przykładem jest szczep CD B1/NAP1/027, który występuje w Europie i Ameryce. Produkuje on 16 razy więcej toksyny A i 23 razy więcej toksyny B. Wytwarza dodatkową toksynę binarną i źle reaguje na standardowe leczenie antybiotykami [25].

## WSKAZANIA I OCENA SKUTECZNOŚCI PRZESZCZEPU

Obecnie Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID – *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) rekomenduje wykonanie FMT w leczeniu postaci nawracających *Clostridium difficile* lub ciężkich przypadków nie odpowiadających na leczenie standardowe. Szacuje się, że nawroty w pierwszym miesiącu po antybiotykoterapii dotyczą nawet 25% chorych [16]. W Polsce pierwszy przeszczep odbył się w 2012 roku. Mimo że FMT został umieszczony w wytycznych amerykańskich i europejskich, kilkanaście lat temu, nadal jest uznawany za terapię eksperymentalną przez Amerykański Urząd do Spraw Żywności i Leków (FDA – *Food and Drug Administration*) [26].

Skuteczność FMT jest bardzo wysoka, bo osiąga ponad 90%. W 2013 r. *Van Nood i wsp.*, opublikowali pierwsze badanie randomizowane, w którym wykazano większą skuteczność FMT w porównaniu ze stosowaniem wankomycyny, w nawracających zakażeniach *Clostridium difficile*. Biegunka spowodowana tym zakażeniem ustąpiła u 81% chorych po pierwszej wlewce. Skuteczność uległa zwiększeniu nawet do 93% po drugim transferze (od innego dawcy), u chorych nie odpowiadających na pierwszy przeszczep. W grupie otrzymującej samą wankomycynę skuteczność leczenia wyniosła 31%. Grupa poddana płukaniu jelita w połączeniu z wankomycyną osiągnęła jeszcze niższe wyniki (23%) [28]. Wyniki osiągnięte w późniejszych badaniach randomizowanych są porównywalne [9].

FMT uzyskuje imponujące wyniki, nie tylko w leczeniu nawracających zakażeń *Clostridium difficile*, ale również w leczeniu pierwszorazowym. Zastosowanie FMT pierwszorazowo u zakażonych *Clostridium difficile* o zwiększonej wirulencji (CD B1/NAP1/027), pozwoliło zredukować śmiertelność pięciokrotnie. Należy zauważyć, że jedna trzecia chorych potrzebowała drugiego przeszczepu. *Lagier i wsp.* podkreśla, iż w tej sytuacji, strategia zastosowania samej antybiotykoterapii i czekania na nawrót choroby nie miałyby

sensu. Śmiertelność przed wdrożeniem FMT jako metody pierwszorazowej wynosiła 50%, podczas pierwszego miesiąca, z czego 3/4 chorych umierało w przebiegu pierwszego tygodnia infekcji [17].

W innym badaniu, w którym zebrano 17 chorych z wielu ośrodków, z ciężkimi i/lub powikłanymi postaciami zakażenia *Clostridium difficile*, FMT również okazał się być skuteczną i bezpieczną metodą leczniczą. Pierwszy przeszczep był skuteczny dla 88% chorych [3].

Przedstawione wyniki skuteczności leczenia FMT są znaczne, niemniej jednak nie pochodzą z badań randomizowanych, co stanowi pewne ograniczenie.

## DAWCA

Teoretycznie każdy zdrowy dorosły człowiek może zostać dawcą materiału do FMT. Preferowane są jednak osoby przed 60 rokiem życia. Indeks masy ciała dawcy powinien być niższy niż 30, ze względu na opublikowany przypadek przyrostu masy ciała u biorcy po przeszczepie [1].

W celu zminimalizowania ryzyka zakażenia lub efektów ubocznych u biorcy, dawca przechodzi kilkietapową selekcję. Pierwszy etap polega na wypełnieniu kwestionariusza opartego na międzynarodowych wytycznych. Znajdują się w nim pytania na temat stylu życia, podróży do krajów tropikalnych czy przebytych chorób. Podczas badania dawcy trzeba zwrócić szczególną uwagę na przyjmowane przez niego leki, ewentualne zaburzenia psychiczne, metaboliczne oraz zaburzenia przewodu pokarmowego, które mogłyby negatywnie wpłynąć na mikroflorę jelitową. Cztery tygodnie przed oddaniem materiału dawca jest poddawany badaniom krwi i stolca w kierunku chorób zakaźnych. W dniu pobrania dawca jest badany fizycznie oraz jest zobowiązany wypełnić kolejny kwestionariusz [8].

Opisane badania pozwalają znacznie zmniejszyć ryzyko wystąpienia skutków niepożądanych u biorcy, lecz nie są w stanie ich wykluczyć.

## MATERIAŁ I DROGA PODANIA

Odpowiednie przygotowanie chorego do zabiegu składa się z trzydniowej antybiotykoterapii i płukania jelita glikolem polietylenowym. Do przeszczepu wykorzystuje się minimum 30 gram materiału świeżego lub mrożonego (w -80 stopniach), który trzeba podać w przebiegu 6 godzin od pobrania lub rozmrożenia. Zawiesina z bakteriami jelitowymi jest podawana wraz z solą fizjologiczną przez kolonoskop, gastroskop, sondę nosowo-dwunastniczą lub wlewki doodbytnicze [8].

Wybór najskuteczniejszej metody jest trudny, gdyż nie istnieje porównawcze badanie randomizowane. Najlepszą formą podażi wydaje się być nowa metoda

z użyciem kapsułki zawierającej materiał w formie proszku. Według pierwszych opisów przypadków metoda okazuje się być porównywalnie skuteczna w stosunku do zawiesiny [15]. Stanowi to wielką nadzieję w wielu kwestiach, między innymi w dostępności terapii i w kosztach leczenia.

Po przeszczepie chory powinien zostać objęty kontrolną przez osiem tygodni.

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Wczesne działania niepożądane są rzadkie i zwykle mało nasilone. W pracy składającej się z opisu 1555 przypadków FMT (z czego 1190 wykonanych z powodu zakażenia *Clostridium difficile*), działania niepożądane dotyczyły głównie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego. Biegunki i bóle brzucha stanowiły większość efektów ubocznych. Poważne skutki niepożądane występują rzadko, ale mogą być śmiertelne. Opisano przypadki bakteriemii oraz perforacji jelita [6,24]. Udokumentowano pojedyncze przypadki zakażenia norowirusem, zachłystowego zapalenia płuc oraz ostrego obrzęku płuc (spowodowanego prawdopodobnie dużą objętością wlewki) [6,5,17]. Późnych działań niepożądanych nie znamy wystarczająco, ze względu na małą liczbę danych w piśmiennictwie.

## PODSUMOWANIE

FMT wydaje się być metodą rewolucyjną w leczeniu zakażeń *Clostridium difficile*. Jednak istnieją pewne ograniczenia praktyczne związane z ciężkim dostępem do terapii. Dodatkowo nie dysponujemy obecnie wystarczającą liczbą danych na temat konsekwencji modyfikacji mikroflory w czasie. Mimo bardzo rozległych badań przesiewowych u dawców pod kątem patogenów, nie można całkowicie wyeliminować ryzyka przenoszenia zakażenia. Długoterminowe badania kontrolne powinny dostarczyć odpowiednią liczbę informacji na ten temat.

## PIŚMIENICTWO

1. Alang N, Kelly CR. Weight gain after fecal microbiota transplantation. *Open Forum Infect Dis.* 2015; 2: ofv004.
2. Alcalá L, Martín A, Marin M, et al. Spanish *Clostridium difficile* Study Group. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem? *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: E204-E213.
3. Aroniadis OC, Brandt LJ, Greenberg A, et al. Long-term follow-up study of fecal microbiota transplantation for severe and/or complicated *Clostridium difficile* infection: A multicenter experience. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50: 398-402.
4. Aron-Wisnewsky J, Clement K, Nieuwdorp M. Fecal Microbiota Transplantation: a Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019; 19(8):51. doi: 10.1007/s11892-019-1180-z.
5. Baxter M, Ahmad T, Colville A, et al. Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota transplant. *Clin Infect Dis.* 2015; 61:136-137.

6. Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect.* 2016; 92(2): 117-27. doi: 10.1016/j.jhin.2015.10.024.
7. Bowman KA, Broussard EK, Surawicz CM. Fecal microbiota transplantation: current clinical efficacy and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015; 8:285-291.
8. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017; 66(4): 569-580.
9. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41(9):835-43. doi: 10.1111/apt.13144.
10. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019.
11. Collins M, DeWitt M. Fecal microbiota transplantation in the treatment of Crohn disease. *JAAPA.* 2020; 33(9):34-37. doi: 10.1097/01.JAA.0000694964.31958.b9.
12. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958; 44:854-859.
13. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Microbiol Rev.* 2010;23: 529-549.
14. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2011; 53: 994-1002.
15. Iqbal U, Anwar H, Karim MA. Safety and efficacy of encapsulated fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 30(7):730-734.
16. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (Suppl. 6):21-7.
17. Lagier JC, Delord M, Million M, et al. Dramatic reduction in *Clostridium difficile* ribotype 027-associated mortality with early fecal transplantation by the nasogastric route : a preliminary report. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34: 1597-1601.
18. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile.* *N Engl J Med.*2015; 372:1539-1548.
19. Lessa FC, Winston LG, McDonald LC. and Emerging Infections Program *C. difficile* Surveillance Team. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *Engl J Med.* 2015;372: 2369-2370.
20. Martirosian G. Postępy w mikrobiologii klinicznej i antybiotyko-terapii w 2014 roku. *Med Prakt Pediatr.* 2015;6 (102): 15-26.
21. Quaranta G, Sanguinetti M, Masucci L. Fecal Microbiota Transplantation: A Potential Tool for Treatment of Human Female Reproductive Tract Diseases. *Front Immunol.* 2019; 10:2653. doi: 10.3389/fimmu.2019.02653.
22. Smits WK, Lyras D, Lacy D B, et al. *Clostridium difficile* infection. *Rev Dis Primer.* 2016; 2:16020.
23. Solari PR, Fairchild PG, Noa LJ, et al. Tempered enthusiasm for fecal transplant. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: 319-325.
24. Sunenshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile*—associated disease: new challenges from an established pathogen. *Clev Clin J Med.* 2006; 73(2):187-197.
25. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(4): 478-498.
26. Taur Y, Pamer EG. Fixing the microbiota to treat *C. difficile* infections. *Nature Med.* 2014; 20(3):246-47.
27. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile.* *N Engl J Med.* 2013; 368:407-415.
28. Vendrik KEW, Ooijevaar RE, De Jong PRC, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:98. doi: 10.3389/fcimb.2020.00098.
29. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE, et al. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2015;110:381-390.
30. Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol.* 2012; 107:1755-1756.

---

**Adres do korespondencji:**

Maciej Jamróz  
Wydział Medyczny Uczelni Łazarzkiego  
02-662 Warszawa,  
ul. Świeradowska 43  
e-mail: 42371@lazarzki.pl

---