

Fekální bakterioterapie v léčbě klostridiové kolitidy

Stebel R.^{1,2}, Svačinka R.^{1,2}, Vojtilová L.^{1,2}, Freiburgerová M.², Husa P.^{1,2}

¹Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno

SOUHRN

Cíl práce: Pomocí prospektivní analýzy posoudit úspěšnost fekální bakterioterapie v léčbě klostridiové kolitidy. Analyzovat, zda některý z faktorů, podle kterých lze léčené pacienty kategorizovat, má statisticky významný vliv na hodnocení léčby z hlediska její úspěšnosti.

Materiál a metodika: Ve sledovaném intervalu dvou let (2015 až 2016) bylo pomocí transplantace střevní mikroflóry léčeno 71 pacientů. Po léčbě byli pacienti osobně nebo telefonicky sledováni. Pokud do osmi týdnů nedošlo k rekurenci kolitidy, byla léčba hodnocena jako úspěšná.

Výsledky: Celková úspěšnost fekální bakterioterapie ve studovaném období byla 76 %, přičemž vykazovala statisticky nevýznamný pokles u opakovaných rekurencí. Analýzou podskupin nebyl

prokázán statisticky významný rozdíl v úspěšnosti v závislosti na aplikaci cestou nazoenterální sondy nebo rektálním nálevem. Statisticky signifikantní rozdíl v úspěšnosti nebyl pozorován ani v závislosti na předchozí antibiotické terapii, ani při aplikaci čerstvé nebo rozmrazené suspenze stolice. Ve sledovaném období nebyly pozorovány žádné neočekávané nežádoucí události ani letalita.

Závěry: Fekální bakterioterapie je úspěšnou a bezpečnou terapeutickou alternativou pro rekurentní kolitidu vyvolanou *Clostridium difficile*.

KLÍČOVÁ SLOVA

fekální bakterioterapie – rekurentní klostridiová kolitida – intestinální mikrobiom

ABSTRACT

Stebel R., Svačinka R., Vojtilová L., Freiburgerová M., Husa P.: Fecal bacteriotherapy in the treatment of *Clostridium difficile* infection

Aim: Using a prospective analysis to assess the success of faecal bacteriotherapy (FBT) in antibiotic-associated colitis due to *Clostridium difficile*. To analyse whether any of the factors according to which the treated patients can be categorized has a statistically significant effect on the therapeutic outcome.

Materials and methods: During the 2-year study period (2015–2016), 71 patients received FBT. After treatment, the patients were followed up by means of clinic visits or by phone. If colitis did not recur within eight weeks of follow-up, the treatment was considered successful.

Results: The overall success rate was 76%, with statistically insignificant decline in recurrences. Subgroup analysis did not show any statistically significant difference in the success rate between the routes of administration, i.e. through a naso-enteral feeding tube and rectal enema. Likewise, there were no statistically significant differences in the success rate between the types of prior antibiotic therapy or between using fresh and cryo-stored stool suspension. No unexpected adverse event or lethality occurred during the study period.

Conclusions: Faecal bacteriotherapy is a successful and safe therapeutic alternative for recurrent *C. difficile* infections.

KEYWORDS

faecal bacteriotherapy – recurrent *Clostridium difficile* colitis – intestinal microbiome

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 67, 2018, č. 3, s. 104–109

ÚVOD

Průjmy asociované s přemnožením toxigenních kmenů *Clostridium difficile* v tlustém střevě, v anglosaské literatuře označované jako „*C. difficile* infection“ (CDI), představují nesourodou skupinu střevních onemocnění, jejichž závažnost kolísá od lehkých postantibiotických průjmů až po těžkou pseudomembranózní kolitidu s potenciálně fatálními komplikacemi [1]. Nejčastějším inzultem, který narušuje přirozenou diverzitu intestinálního mikrobiomu a vede k přemnožení patogenních klostridií ve střevě, je léčba širokospektrými antibiotiky (ATB) [2]. I přes všechny úspěchy moderní medicíny stále pozorujeme

jeme celosvětově vzestupný trend nejen incidence CDI, ale i závažnosti případů, mortality a počtu léčebných selhání. Právě časté rekurence klostridiových kolitid se významně podílejí na mortalitě nemocných a negativním způsobem ovlivňují kvalitu jejich života [3].

Jako klíčový mechanismus patogeneze rekurencí CDI je zdůrazňována alterace fyziologického střevního mikrobiálního ekosystému (narušeného především v jeho diverzitě) v důsledku vlastní klostridiové infekce, která je umocněna léčbou neselektivně účinkujícími ATB [4]. Extrémně vysoké riziko rekurence kolitidy existuje v intervalu určité zvýšené „zranitelnosti“ střeva („the window of vulnerability“) po ukončení léčby ataky CDI. Tato

perioda začíná v okamžiku dosažení subinhibiční hladiny ATB použitého k léčbě CDI v tlustém střevě a končí až plnou restitucí střevního mikrobiomu cca po osmi týdnech [5]. Období zvýšené vulnerability střeva představuje nejvhodnější moment, kdy můžeme terapeuticky zasáhnout pomocí fekální bakterioterapie (FBT) – metody mající za cíl dosáhnout restituce přirozené mikrobiální homeostázy v tlustém střevě pomocí stolice od zdravého dárce, která je přenesena do zažívacího traktu nemocného [6]. Mechanismy, jakými FBT zabrání dalším rekurencím, do detailu zmapovány nejsou. Pozitivní výsledky FBT nám tak do jisté míry potvrzují velký význam střevního mikrobiomu v patogenezi této nemoci. U FBT je předpokládán komplexní účinek, který zahrnuje mezi jinými kompetici klostridií s ostatními bakteriemi o živiny, blokování adherence klostridií na povrch epitelu střeva, produkci imunomodulačních a baktericidních působků a další [7, 8]. V České republice byla FBT poprvé provedena na Klinice infekčních chorob (KICH) Fakultní nemocnice (FN) Brno na jaře roku 2010 [9], aktuálně se stala rutinní součástí algoritmu péče o pacienty s rekurentní CDI a je doporučována českými i zahraničními odbornými společnostmi [4, 10].

Cíle práce

Primárním cílem prospektivní studie bylo sestavit a popsat soubor dospělých pacientů s rekurentní klostridiovou kolitidou léčených metodou FBT a posoudit úspěšnost této léčby. Kromě celkového počtu vyléčených pacientů nás zajímalo, zda některý z faktorů, podle kterých lze léčené pacienty kategorizovat, má statisticky významný vliv na hodnocení léčby z hlediska její úspěšnosti. Sekundárně bylo v souboru pacientů sledováno, jaká riziková ATB vedla k rozvoji CDI a zda pacienti užívali dlouhodobě léky ze skupiny inhibitorů protonové pumpy (PPI). Dlouhodobé užívání PPI je uváděno jako samostatný rizikový faktor rozvoje CDI. Předpokládá se, že snížená acidita žaludečního obsahu negativně ovlivňuje mikrobiom v aborálních úsecích trávicí trubice [2, 4].

MATERIÁL A METODY

Základní indikací k FBT byly opakované (druhá a další), mikrobiologicky verifikované rekurence CDI. Tato indikace byla dále rozšířena o pacienty s první rekurencí CDI, kteří byli zatíženi rizikovými faktory asociovanými s relabujícím průběhem kolitidy. V několika případech byla FBT podána i u primoatky CDI. Jednalo se vždy o vysoce rizikové pacienty, typicky na onkologické či imunosupresivní terapii. Všichni byli v úvodu léčení 10 dnů cílenou ATB terapií (vankomycin nebo fidaxomicin).

Antibiotická léčba byla vysazena den před FBT. Při plánování FBT byl každým pacientem a dárce podepsán informovaný souhlas. Algoritmus vyšetření dárce stolice je uveden v tabulce 1. Dárce stolice by neměl v posledních třech měsících užívat ATB a neměl by trpět žádnými zažívacími obtížemi. Z dárce byli vyloučeni zdravotníci a osoby, které se pohybovaly v posledním půlroce v epidemiologicky rizikových zemích [11].

Mezi autory nepanuje shoda, zde je pro FBT lepší využít stolici darovanou blízkým příbuzným konkrétního pacienta, nebo využít stolici od tzv. „univerzálního dárce“ [6]. V námi studovaném souboru pacientů byly používány obě tyto alternativy. V případě příbuzného dárce byla použita čerstvá stolice (podání do 8 hodin od získání vzorku). Koncept „univerzálního dárce“ vychází z možnosti skladovat zmrazenou stolici podrobně vyšetřeného opakovaného dárce po dobu až čtyř měsíců [12, 13]. Na našem pracovišti byla skladována při -80 °C již hotová suspenze stolice, ke které byl přidán 10% glycerol. Dárce stolice byla vždy homogenizována s nebakteriostatickým krystaloidním roztokem. Vlastní proces homogenizace spočíval v rozmixování 40–50 g stolice s 50–100 ml tekutiny. Výsledný roztok dostatečně tekuté konzistence byl následně přefiltrován přes gázu.

Existuje několik způsobů, jak připravený roztok stolice aplikovat do trávicího traktu pacienta. Zjednodušeně lze způsoby aplikace rozdělit na podání do horních etáží trávicí trubice (distální duodenum) a na aplikaci do tlustého střeva přes konečník. V minulosti byla na KICH FN Brno používána prakticky výhradně FBT tzv. „horní cestou“ [11]. Ultrafiltrát byl v tomto případě aplikován pomocí nazoenterální sondy zaváděné pod gastroscopickou kontrolou do distálního duodena. V rámci přípravy bylo pacientům večer a ráno před FBT podáno 20 mg omeprazolu per os s cílem snížit žaludeční aciditu. Hlavní limitací FBT „horní cestou“ byla nutnost podstoupit invazivní gastroscopické vyšetření. Ve snaze nabídnout FBT všem pacientům, kteří by z ní profitovali (včetně polymorbidních imobilních pacientů, pro které je gastroscopie a zavádění sondy velkou zátěží), je v posledních třech letech patrná rostoucí tendence aplikace FBT i tzv. rektální cestou. Fekální transplantát je podáván pomocí retenčních klyzmat. Pacienti byli v tomto případě před FBT vyprázdněni sorbitolem v nálevu a byl jim podán loperamid per os s cílem přechodně zpomalit střevní peristaltiku. Po aplikaci se pacient opatrně otáčel na lůžku na strany, nálev by měl podržet přibližně jednu hodinu. Po aplikaci fekálního transplantátu byli pacienti monitorováni pomocí osobních a telefonických kontrol. Pokud do osmi týdnů od FBT nedošlo k rekurenci onemocnění (průjem a pozitivní průkaz klostridiových toxinů ve stolici), byla fekální bakterioterapie hodnocena jako

Tabulka 1. Algoritmus vyšetření dárce stolice

Table 1. Algorithm for stool donor examination

Anamnestické údaje	bez ATB terapie během posledních 3 měsíců bez pobytu v epidemiologicky rizikových zemích v posledním roce bez chronických či akutních zažívacích obtíží
Vyšetření krve	negativní sérologie HIV, syfilis, virových hepatitid A, B, C a E
Vyšetření stolice	negativní kultivace na obligátní střevní patogeny negativní mikroskopické vyšetření na přítomnost parazitů negativita vyšetření na průkaz toxinů a antigenu <i>C. difficile</i>

PŮVODNÍ PRÁCE

úspěšná. V rámci analýzy úspěšnosti v podskupinách jsme se zaměřili na kategorizaci pacientů podle následujících kritérií:

1. Ataky CDI, která byla pomocí FBT léčena.
2. Terapie CDI, která byla pacientovi před FBT podána.
3. Způsobu aplikace fekálního transplantátu.
4. Použití čerstvé nebo zmrazené stolice dárce.

Pro vlastní testování byl ve všech případech zvolen test chí-kvadrát. Pro testování byla zvolena hladina statistické významnosti 5 %.

VÝSLEDKY

V období od 1. 1. 2015 do 31. 12. 2016 byla na KICH FN Brno provedena FBT celkem u 71 pacientů s mikrobiologicky verifikovanou CDI. Jednalo se o 45 žen a 26 mužů. Průměrný věk pacientů léčených pomocí FBT byl 75 let (medián 80 let). Věková struktura souboru pacientů je prezentována v grafu 1. U šesti pacientů došlo během sledovaného období k opakovanému podání fekálního transplantátu. Do další statistické analýzy bylo u těchto pacientů (pro zachování validity výsledků) zahrnuto pouze jedno (první) pozorování. Se třemi pacienty byl v průběhu sledování ztracen kontakt, tito pacienti byli z další analýzy vyřazeni. Celkový počet analyzovaných transplantací střevní mikroflóry byl 68 (n = 68). Ve sledovaném souboru nebyly pozorovány žádné neočekávané závažné nežádoucí účinky ani letalita.

V rámci analýzy rizikových faktorů CDI bylo ve studii sledováno, jaká riziková ATB u pacientů vedla k rozvoji CDI a zda pacienti užívali dlouhodobě léky ze skupiny PPI. Zajímalo nás užívání ATB v období osmi týdnů před rozvojem ataky CDI. V případě, že pacient užíval postupně za sebou více antiinfektiv, bylo do hodnocení zařazeno poslední z nich. U pacientů léčených současně několika druhy ATB jsme do statistiky zařadili to, které literárně vykazuje nejvyšší riziko indukce CDI. Zastoupení ATB skupin, kterými byli pacienti s CDI v předchorobí léčení, uvádí graf 2. Z analýzy vyplývá, že více než 55 % pacientů užívalo v předchorobí ATB ze „standardních“ rizikových skupin [2], nejčastěji cefalosporiny a aminopeniciliny. Zastoupení fluorochinolonů a linkosamidů bylo nižší. Celkem 10 % pacientů neužívalo před rozvojem CDI an-

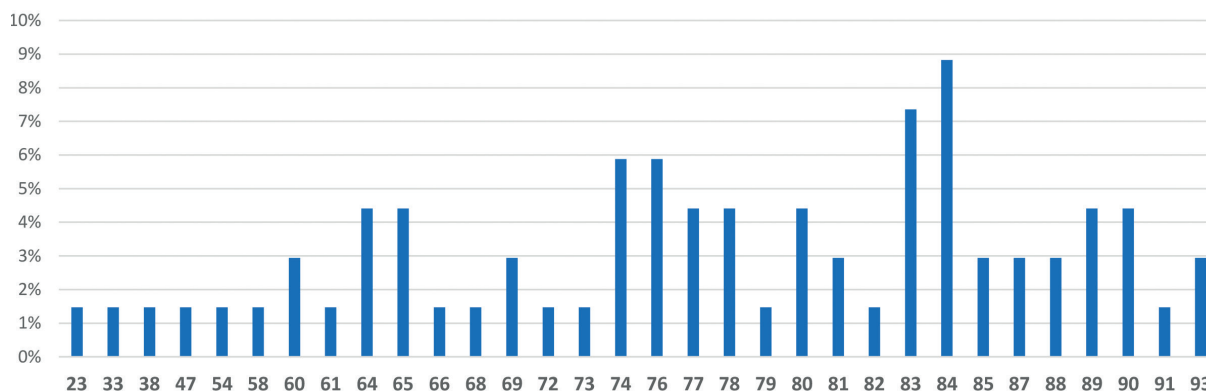
tibiotikum žádné. Léky snižující žaludeční aciditu ze skupiny PPI užívalo 53 % pacientů.

Ve sledovaném intervalu osmi týdnů po FBT došlo k rekurenci CDI u 16 pacientů, 6 z nich podstoupilo následně FBT opakovaně, ostatní byli léčeni jinými postupy. Zbýlých 52 pacientů bylo po 8 týdnech bez recidivy, což odpovídá úspěšnosti 76 %. Při interpretaci výše uvedené úspěšnosti je nutné poznamenat, že se jedná o kumulativní výsledek, a to bez rozdílu ve způsobu podání transplantátu, použitém materiálu, předchozí léčbě kolitidy a zejména bez rozdílu v atace, která byla pomocí FBT léčena.

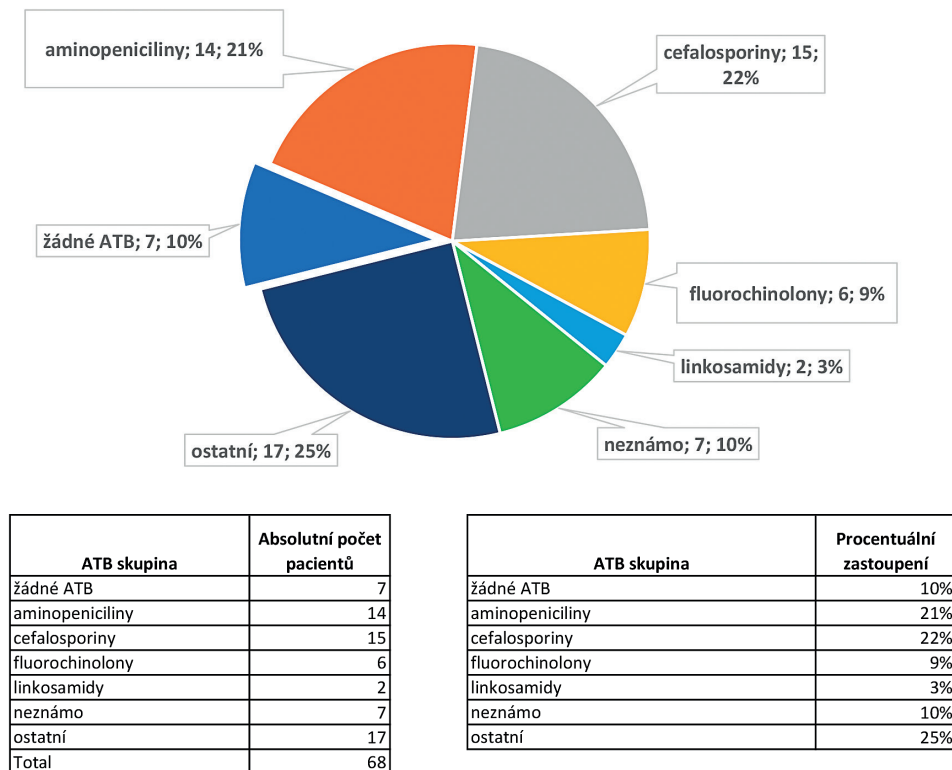
Pro účely analýzy úspěšnosti v podskupinách byl soubor pacientů léčených FBT rozdělen na čtyři skupiny: pacienty s primoatakou, s první, druhou a s třetí a další recidivou CDI. Úspěšnost FBT v jednotlivých podskupinách je prezentována v grafu 3. V podskupině pacientů s primoatakou CDI došlo k rekurenci kolitidy pouze u dvou osob, výsledná úspěšnost byla 80%. S přibývajícím počtem atak docházelo k nepatrnému poklesu úspěšnosti FBT. Počet selhání léčby se ve skupině pacientů s druhou recidivou CDI ustálil na 29 % a v poslední skupině, do které byli zařazeni pacienti s třemi a více rekurencemi, již dále nestoupal. V případě sloučení všech skupin s rekurencemi CDI dohromady (bez primoatak) byla výsledná úspěšnost 76 %. Testováním výsledků nebyl prokázán statisticky významný rozdíl úspěšnosti léčby v závislosti na tom, která ataka CDI byla pomocí FBT léčena (p-hodnota 0,9299).

Aplikaci fekálního transplantátu vždy předcházela cílená ATB terapie. V našem souboru bylo léčeno 60 pacientů perorálním vankomycinem, osmi pacientům byl podáván fidaxomicin. Délka ATB terapie byla v obou případech 10 dnů. V podskupině pacientů léčených před transplantací stolice vankomycinem došlo k rekurenci onemocnění v 16 případech, což odpovídá úspěšnosti 73 %. Všichni pacienti léčení před FBT fidaxomicinem byli po 8 týdnech bez rekurence. Vzhledem k nízkému počtu pacientů v podskupině léčené fidaxomicinem testování výsledků neprokázalo statisticky významný rozdíl v úspěšnosti FBT v závislosti na typu ATB podávaného před transplantací (p-hodnota 0,22).

Co se týká způsobu podání ultrafiltrátu dárcovské stolice do střeva pacienta, nejčastěji používanou metodou (u 39 pacientů) byla aplikace do distálního duodena pomocí



Graf 1. Věková struktura pacientů léčených FBT
Chart 1. Age distribution of FBT treated patients



Graf 2. Četnost skupin ATB předcházejících rozvoji CDI v souboru pacientů léčených FBT (n = 68)

Chart 2. Frequency and types of ATB therapy used prior to CDI in FBT treated patients (n = 68)

nazoenterální sondy. Alternativou bylo (u 29 pacientů) podání transplantátu rektální cestou pomocí retenčního klyzmatu. V podskupině pacientů, kterým byl fekální transplantát aplikován cestou nazoenterální sondy, došlo k rekurenci CDI u 9 osob, což odpovídá úspěšnosti 77 %. Aplikace rektální cestou (klyzmatem) vykazovala prakticky totožnou úspěšnost, a to 76 % při 7 rekurencích z 29 pacientů léčených tímto způsobem. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v úspěšnosti FBT v závislosti na způsobu podání fekálního transplantátu (p-hodnota 1,0).

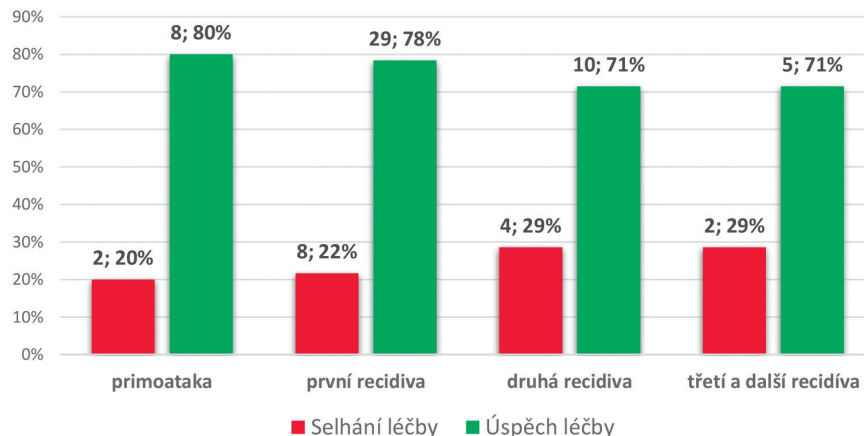
Ve sledovaném souboru pacientů byl u 10 osob použit zmrazený fekální transplantát. Ostatní pacienti byli léčeni čerstvě zpracovanou stolicí dárce. V podskupině léčené čerstvým materiálem došlo k rekurenci ve 13 případech, což odpovídá úspěšnosti 78 %. Po aplikaci rozmrazené suspenze stolice byla pozorována úspěšnost 70 %, k rekurenci došlo u tří pozorování z deseti. Rovněž v tomto případě nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v úspěšnosti FBT v závislosti na použití čerstvé nebo zmrazené stolice dárce (p-hodnota 0,9055).

DISKUSE

Problematika transplantace střevní mikroflóry je v současnosti předmětem intenzivního výzkumu a je diskutována v řadě odborných publikací. Metaanalýzu studií zabývajících se FBT publikoval v roce 2015 Li et

al. [14]. Analyzoval průběh a úspěšnost FBT celkem u 611 pacientů z 18 observačních studií. Celková úspěšnost dosahovala 91,3 %, přičemž v analýze podskupin byla hledána souvislost mezi úspěšností FBT a věkem pacientů, typem dárce (příbuzný, nepříbuzný), způsobem aplikace fekálního transplantátu a počtem předchozích epizod CDI. V případě věku pacientů Li prokázal statisticky významný rozdíl v úspěšnosti FBT (p-hodnota 0,0003), a sice skupina pacientů ve věku pod 65 let vykazovala vyléčení v 99,4 %, skupina starších 65 let pak v 87 % případů. Současně byla prokázána signifikantně vyšší úspěšnost při aplikaci FBT rektální cestou (93,2 %) oproti podání do horních etáží trávicí trubice (81,8 %). Zde je nutné poznamenat, že do způsobu aplikace fekálního transplantátu přes konečník byly v metaanalýze zahrnuty zejména podání pomocí kolonoskopu do proximálních etáží tračníku. V případě typu dárce a počtu předchozích epizod CDI nebyl autory prokázán statisticky významný rozdíl v úspěšnosti [14]. Další metaanalýzu zpracoval v roce 2013 Cammarota et al. [15]. Analyzoval celkem 536 případů fekálních transplantací s výslednou celkovou úspěšností 87 %. V této metaanalýze byly rovněž pozorovány rozdíly v úspěšnosti podle místa aplikace ultrafiltrátu (81 % při aplikaci do žaludku, 86 % při aplikaci do distálního duodena, 93 % při aplikaci do oblastí vzestupného tračníku a 84 % při aplikaci do distálního tračníku) [15]. Oprávněně je namítáno, že do metaanalýz jsou zahrnuty údaje převážně z observačních a metodologicky velmi heterogenních studií.

PŮVODNÍ PRÁCE



Ataka CDI, u které byla FBT aplikována	Selhání léčby (abs. počet pacientů)	Úspěch léčby (abs. počet pacientů)	Total
primoataka	2	8	10
první recidiva	8	29	37
druhá recidiva	4	10	14
třetí a další recidiva	2	5	7
Total	16	52	68

Ataka CDI, u které byla FBT aplikována	Selhání léčby (procento pacientů)	Úspěch léčby (procento pacientů)	Total
primoataka	20%	80%	100%
první recidiva	22%	78%	100%
druhá recidiva	29%	71%	100%
třetí a další recidiva	29%	71%	100%
Total	24%	76%	100%

Graf 3. Rozložení četnosti podskupin pacientů podle počtu atak CDI a úspěšnosti léčby FBT (n = 68)
Chart 3. Distribution of patients by CDI recurrence and FBT success (n = 68)

Výsledky jedné z mála randomizovaných kontrolovaných studií publikoval v roce 2016 Hota et al. [8]. V této studii byla srovnávána účinnost a bezpečnost čtrnáctidenní léčby rekurence CDI perorálním vankomycinem ukončené FBT rektálním nálevem s léčbou vankomycinem v sestupném dávkování po dobu 6 týdnů. Byl sledován počet rekurencí CDI v intervalu do 120 dnů od začátku léčby. Studie byla ukončena již po zařazení 30 pacientů (plánováno 114), výsledky předběžné analýzy ukázaly, že k rekurenci CDI došlo u 56,2 % pacientů po FBT oproti 41,7 % pacientů v rameni s prodlouženým režimem vankomycinu [8]. Souhrnně je možno konstatovat, že v souboru pacientů léčených FBT na KICH FN Brno za období 2015–2016 bylo dosaženo srovnatelných výsledků jednak se zahraničními studiemi, jednak s výsledky publikovanými za období před rokem 2015. Dříve publikované výsledky FBT za období 2010–2014 vykazovaly úspěšnost 83,1 % [11]. Jednalo se ale o výsledek léčby pouze rekurencí CDI (druhá a další ataka) a procedura FBT byla v té době poměrně uniformní, používala se prakticky výhradně čerstvá stolice dárce, která byla pacientům po ukončení léčby perorálním vankomycinem podána cestou nazoenterální sondy. Za poslední dva roky se situace výrazně vyvinula, vzrostl počet aplikací cestou rektálního nálevu, k léčbě kolitidy je kromě vankomycinu k dispozici i fidaxomicin, využíváme nově i zmrazenou stolici od nepřibuzných dárců. Analýzou podskupin nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi úspěšností FBT a počtem předchozích epizod CDI, podávanou ATB terapií, způsobem aplikace fekálního transplantátu ani použitím čerstvé nebo zamrazené stolice dárce. Vzhledem k tomu, že v současnosti pozorujeme rostoucí trend FBT rektální cestou a také stále častěji využíváme zamrazenou stolici od nepřibuzných dárců, jsou tyto informace do jisté míry

povzbuzující. Ujistují nás, že tyto alternativní postupy jsou plně srovnatelné s dříve zavedenou metodikou FBT a vedou ke srovnatelným výsledkům. Obdobné výsledky publikoval Lee et al. v roce 2016, v této randomizované studii bylo léčeno 108 pacientů zmrazenou stolicí s úspěšností 83,5 %. Do skupiny léčených čerstvou stolicí bylo zařazeno 111 pacientů a úspěšnost dosahovala 85,1 % [16]. Použití zmrazené stolice v rámci konceptu tzv. univerzálního dárce umožňuje rozšířit spektrum pacientů léčených FBT i o jedince bez vhodného dárce v rodině. Současně umožňuje operativně provést FBT prakticky kdykoliv, bez limitací daných vyšetřováním a časovými možnostmi dárce.

Aktuálně je stále nejčastějším způsobem aplikace FBT podání ultrafiltrátu cestou nazoenterální sondy. Alternativní způsob aplikace klyzmatem je technicky výrazně rychlejší a jen minimálně zatěžuje pacienta. V současnosti je používán zejména u starších a polymorbidních pacientů, u kterých se obecně snažíme postupovat co možno nejméně invazivně. O to povzbudivější jsou výsledky s prakticky identickou úspěšností u obou způsobů podání. K diskusi zcela jistě zůstává endoskopická metoda podání fekálního transplantátu, ať již kolonoskopicky do oblasti céka, nebo v méně invazivní podobě pomocí sigmoideoskopie do distálních etáží tračníku. Způsoby podání fekálního transplantátu analyzovali Youngster et al. v roce 2014, jejich studie neprokázala signifikantní rozdíl v úspěšnosti mezi kolonoskopickou aplikací a podáním cestou nazoenterální sondy [17].

Do budoucna se jeví jako nadějně využití enterosolventních kapslí, které by byly naplněny homogenizovanou a koncentrovanou stolicí dárce a dodány na oddělení jako individuálně připravovaný léčivý přípravek k podání pacientovi perorální cestou. V literatuře již nalézáme první

zkušenosti s FBT pomocí kapslí z reálné praxe. Recentně tuto metodu využili např. čínští výzkumníci ve studii popisující účinnost FBT u několika různých onemocnění gastrointestinálního traktu [18].

V případě analýzy vztahu mezi úspěšností FBT a počtem předchozích epizod CDI jsme dospěli k podobnému výsledku, jaký prezentuje výše zmiňovaná metaanalýza autorů Li et al. [14]. S rostoucím počtem předchozích atak CDI docházelo jen k nepatrnému (statisticky nevýznamnému) poklesu úspěšnosti FBT.

Jako velmi nadějný se jeví výsledek FBT u podskupiny pacientů léčených fidaxomicinem. V této skupině byla zaznamenána 100% úspěšnost, u žádného z pacientů léčených kombinací fidaxomicin 10 dnů + FBT nedošlo do 8 týdnů k rekurenci CDI. Limitací širšího použití tohoto nového ATB, cíleně účinkujícího proti *C. difficile*, je zejména jeho vysoká cena.

ZÁVĚR

Kolitida vyvolaná bakterií *C. difficile* představuje v současnosti jedno z nejvýznamnějších infekčních onemocnění, které je kauzálně spojeno s poskytováním zdravotní péče. Z terapeutického hlediska jsou zcela jistě největším problémem opakované rekurence kolitidy. Fekální bakterioterapie představuje terapeutickou metodu, která obnovením přirozeného ekosystému tlustého střeva dokáže zastavit pomyslný *circulus vitiosus* chronicky relabující CDI. Intenzivní studium intestinálního mikrobiomu a jeho interakcí s makroorganismem člověka nám dnes umožnilo transplantaci střevní mikroflóry posunout z roviny alternativních terapeutických postupů do roviny medicíny založené na důkazech. Do budoucna lze očekávat jednak zdokonalování způsobu podání fekálního transplantátu, jednak preciznější a cílenější manipulaci s intestinální mikroflórou na více definovaném podkladě [18]. Dnes FBT představuje bezpečnou a vysoce účinnou metodu léčby rekurentní CDI. Lze předpokládat, že v budoucnu najde své uplatnění v prevenci a léčbě řady dalších onemocnění nejen gastrointestinálního traktu.

LITERATURA

1. Bielaková K, Kubešová H, Weber P. Úskalí antibiotické terapie s ohledem na střevní záněty. *Medical Tribune*, 2012;8(7):C3–C3.
2. Vojtilová L. Rizikové faktory rekurentního a těžkého průběhu kolitidy vyvolané infekcí *Clostridium difficile*. Brno, 2014. Disertační práce. Lékařská fakulta, Masarykova univerzita.
3. Al-Jashaami LS, Dupont HL. Management of *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology & Hepatology*, 2016;12(10):609–616.
4. Beneš J, Husa P, Nyč O, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. *Postgraduální gastroenterologie & hematologie*, 2015;1(4):304–313.
5. Yacyszyn B. Pathophysiology of *Clostridium difficile* – Associated Diarrhea. *Gastroenterology & Hepatology*, 2016;12(9):558–560.
6. Kohout P, Vejmelka J. Fekální bakterioterapie v léčbě recidivující klostridiové enterokolitidy. *Postgraduální medicína*, 2014;16(7):729–734.
7. Gens KD, Elshaboury RH, Holt JS. Fecal Microbiota Transplantation and Emerging Treatments for *Clostridium difficile* Infection. *Journal of Pharmacy Practice*, 2013;26(5):498–505.

8. Hota SS, Sales V, Tomlinson G, et al. Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2016;64(3):265–271.

9. Polák P, Freiberggerová M, Juránková J, et al. První zkušenosti s fekální bakterioterapií v léčbě relabující pseudomembranózní kolitidy způsobené *Clostridium difficile*. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*, 2011;17(6):214–217.

10. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 2014;20:1–26.

11. Polák P, Freiberggerová M, Husa P, et al. Fekální bakterioterapie v léčbě rekurentní kolitidy způsobené *Clostridium difficile* na Klinice infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno v letech 2010–2014 – prospektivní studie. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*, 2015;64(4):232–235.

12. Jalanka J, Mattila E, Jouhten H, et al. Long-term effects on luminal and mucosal microbiota and commonly acquired taxa in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Medicine*, 2016;14(1):155.

13. Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, et al. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection—an observational cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2015;41(1):46–53.

14. Li YT, Cai HF, Wang ZH, et al. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2016;43(4):445–457.

15. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Journal of clinical gastroenterology*, 2014;48(8):693–702.

16. Lee CH, Steiner T, Petrof E, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized clinical trial. *JAMA*, 2016;315(2):142–149.

17. Youngster I, Sauk J, Pindar Ch, et al. Fecal Microbiota Transplant for Relapsing *Clostridium difficile* Infection Using a Frozen Inoculum From Unrelated Donors: A Randomized, Open-Label, Controlled Pilot Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2014;58(11):1515–1522.

18. Li N, Tian H, Ma Ch, et al. Efficacy analysis of fecal microbiota transplantation in the treatment of 406 cases with gastrointestinal disorders. *Chinese journal of gastrointestinal surgery*, 2017;20(1):40–46.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Do redakce došlo dne 13. 2. 2018.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Roman Stebel

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00, Brno
e-mail: stebel.roman@fnbrno.cz