

A széklettranszplantáció aktuális hazai helyzete

Péterfi Zoltán dr., Varga Adorján dr., Vigvári Szabolcs dr., Sipos Dávid dr.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Infektológiai Tanszék, Pécs
Correspondence: peterfi.zoltan@pte.hu

Az elhúzódó hasmenéses kórképek gyógyítására már a negyedik században is alkalmazott eljárás az utóbbi időben került ismét a figyelem központjába, ami a refrakter *Clostridioides difficile* fertőzések alternatív, hatékony kezelési lehetőségeként vált ismertté. A széklet komplex összetétele miatt nehezen vizsgálható, és nincs összhangban a napjainkban divatos precíziós medicinával. Ennek ellenére egyre több adat áll rendelkezésünkre a hatékonyságáról, és egyre több, a minőségirányítási rendszerrel kompatibilis technológiák kifejlesztése és elterjedése válik ismertté. Közleményünkben röviden összefoglaljuk a jelen hazai fejlesztéseket, irányokat a széklettranszplantációban.

KULCSSZAVAK: *Clostridioides difficile*, fecalis mikrobióta-transzplantáció, székletkapszula

The current situation on fecal transplantation in Hungary

The procedure of treating chronic diarrhoea, which has been used in the fourth century, has recently come back into focus. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) has become known as an alternative and effective treatment for refractory *Clostridioides difficile* infections. Due to the complex composition of the stool, it is difficult to examine and is not in line with precision medicine so popular today. Despite this, we have more and more data available about its effectiveness and the development and gain ground of more and more quality management systems compatible technologies are becoming known. In this paper, we briefly summarize the current developments and directions in fecal transplantation in Hungary.

KEYWORDS: *Clostridioides difficile*, fecal microbiota transplantation, fecal capsule

Bevezetés

A széklettranszplantáció alatt az egészséges donor székletpreparátumának átültetését értjük a sérült mikroflórával rendelkező recipiens tápcsatornájába azzal a céllal, hogy helyreállítsuk a normál homeosztázist biztosító bélflórát. Több elnevezéssel is találkozhatunk a világirodalomban. A leggyakrabban használt terminus technicus a *székletmikrobióta-transzplantáció* (fecal microbiota transplantation, FMT), de *transzfaundáció* vagy *székletmikrobióta-transzfer* névvel is találkozhatunk. Ugyan a kezelés nincs összhangban az utóbbi években teret nyitó precíziós medicinával, mégis több mint 416 regisztrált klinikai vizsgálat zajlik világszerte a transzplantáció hatékonyságának felmérése céljából. A transzplantáció is eltér a megszokott transzplantációs kritériumoktól, ezért szerencsésebb lenne mikrobióta-transzferről beszélni. A transzplantáció során nincs szükség HLA-identikus vagy rokon donort kiválasztani, azonban itt is előfordulhatnak infekciók és kilökődésre utaló immunfolyamatok (1).

Az FMT egy agresszív terápiás beavatkozást jelent a mikrobiom megváltoztatására, ezért körültekintéssel kell alkalmaznunk (2). Használatával kapcsolatosan számos aggály merült fel már korábban is, mint például az eljárás kellemetlen volta, bizonyos esetekben az invazív adagolás szükségessége, a fertőzés átvitelének kockázata, valamint a megfelelő donor kiválasztásának nehézsége (3). Az FDA is felhívta a figyelmet a lehetséges súlyos kockázatokra, mint a multirezisztens kórokozók lehetséges átvitelére (4). A fertőzés átvitelének kockázata csökkenthető a donorok megfelelő szűrésével, a preparátum székletbankban történő tárolásával (fagyasztva, liofilizálva) a donor újraszűrésének idejéig, így elkerülve a kórokozók ablakperiódusban való átvitelét. Lehetőség van a baktériummentes szűrletek létrehozására, ami a multirezisztens kórokozók átvitelének kockázatát jelentősen minimalizálja (5, 6). Ez utóbbi módszerrel azonban a vírusok és fágok átvitelét nem tudjuk megakadályozni. A körültekintőbb donorszűrésre az alapot a SARS-CoV-2 megjelenése és a kialakult világvárvány jelentette, ugyanis a vírus a gasztroin-

tesztinális nyálkahártyához is kötődik, és a széklettel hosszú ideig ürül. Ugyan a vírus RNS-e akár a fertőzés utáni 45. napon is kimutatható, azonban a jelenlétének klinikai relevanciája nem ismert, mivel az RNS kimutatása nem egyenértékű a fertőzőképes, viabilis vírus jelenlétével (7).

Az FMT a fent részletezett nehézségek ellenére bizonyítottan hatékonyságát, és magas evidenciaszinten (Ia) javasolt és elfogadott eljárás a rekurrens vagy refrakter *Clostridioides difficile* fertőzések kezelésére, amit randomizált klinikai vizsgálatok is alátámasztottak. A vezető nemzetközi gasztroenterológiai és infektológiai irányelvek mellett az Emmi és az OEK (Országos Epidemiológiai Központ) módszertani levele is a hatáson terápiai lehetőségek egyikeként javasolja a használatát. Az FDA 2022 novemberében engedélyezte az első fecalis mikrobióta-termék forgalmazását a visszatérő *C. difficile* fertőzések kezelésére (8). IBD vagy IBS esetében még hiányoznak a hatékonyságot megfelelően alátámasztó, nagy esetszámú randomizált, kontrollált vizsgálatok. Kis esetszámon végzett vizsgálatok bizonyos esetekben hatékonyak bizonyultak, de a hatékonyságát alátámasztó mechanizmusok nem teljesen ismertek (9).

Az FMT célja

Az FMT célja helyreállítani az egészséges bélökoszisztémát, a mikrobiomhoz köthető funkcionális hálózatot és anyagcsere-állapotot, ezzel elérve a tartós gyógyulást vagy a tünetek megszűnését. Jellegzetes mikrobiális változások, lenyomatok figyelhetők meg a különböző anyagcsere, immunológiai, mentális betegségek kialakulása során. Habár nem ismert még, hogy a mikrobiom összetételének változása eredményezte-e az adott betegség kialakulását, de a mikrobiom ökoszisztémájának, összetételének helyreállítása ezen betegségek tüneteinek jelentős javulását eredményezi (10). A mikrobiom és a betegségek kapcsolatáról – annak ellenére, hogy rengeteg adat áll rendelkezésünkre – a kapcsolatok sokszintű összefonódása és bonyolultsága miatt mégis keveset tudunk. A megfelelő donor kiválasztásának többek között ez is a hátránya. Ugyanakkor a mikrobiom összetevőinek részletes vizsgálata is nehézségekbe ütközik. Ennek ellenére rendelkezünk használható protokollokkal, kritériumokkal, amelyek betartása mellett elérhetjük, hogy a recipienst rövid és hosszú távon a legkevésbé veszélynek tegyük ki.

A donor szűrésének kritériumai

A donor megválasztása során arra kell törekedni, hogy a szűrés során az ismert átvihető fertőző betegségek kórokozóit kiszűrjük, nem veszélyeztetve a recipiens életét. Tekintettel arra, hogy a transzplantáció során átvitt mikrobiom közönsége átveszi a helyét, a rezidens flórának a donáció előtt a következő feltételeknek kell megfelelnie. A donornak rendezett legyen a széklethabitus, és ne szenvedjen daganatos vagy krónikus anyagcsere-betegségben. A donor szűrését egy állapotfelmérés (előző fél évben történő gyógyszeresedés, utazás, életvitel, krónikus betegség, széklethabitus) után általános vérvétel és a széklettel is átvihető fertőző ágensek jelenlétének kizá-

rása követ. Szűrni kell HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV, HIV, SARS-CoV-2, lues, toxoplazma, székletparazita, baktérium és *C. difficile* toxin és antigén irányában. MDR-kolonizáló baktériumok kizárására ánusztörletet vagy széklettenyésztést szükséges vizsgálni. A széklettenyésztés során azonban külön jelezni szükséges a vizsgálat célját, mivel a rutintenyésztéskor nem biztos, hogy az alkalmazott szelektív táptalajokon identifikálható a kérdéses mikroba, vagy elvégzik annak antibiotikumérzékenységi vizsgálatát (pl. *Enterococcus*, *E. coli*). Egyes protokollok ezen kívül előírják a norovírus, az adenovírus és a rotavírus RNS-vizsgálatát is (3, 11). A SARS-CoV-2 vírus átvitelének megelőzésére és szűrésére több protokoll is rendelkezésünkre áll (12, 13). Ha lehetőség van rá, akkor célszerű a donor székletét fagyasztva tárolni, és karanténba helyezni, majd 14–21 nappal később ismételt negatív szűrővizsgálatok után alkalmazni (14). A széklettranszplantációval foglalkozók szerint a donor szűrésének összetettsége és a szűrés költségei jelentik a módszer elterjedésének fő akadályát (15).

Az FMT formái

Az elmúlt időszakban a donorszéklet recipiensbe juttatására számos módszert kipróbáltak. Minden módszernek megvannak az előnyei és hátrányai egyaránt. Az egyes preparátumok hatékonyságát összehasonlították, és nem találtak szignifikáns különbséget a preparátum típusai között (1, 16–20).

A friss széklethomogenizátumot 6 órán belül fel kell használni. Előnye, hogy nem kell a mikrobiom megváltozásával számolni, de tárolni nem lehet. A preparált széklethomogenizátum –80 Celsius-fokra fagyasztható, és kb. 6 hónapig megőrzi minőségét és hatékonyságát. A fagyasztás során bekövetkező mikrobakárosodások kivédése céljából krioprotektív anyag hozzáadását javasolják. A –20 Celsius-fokon való fagyasztás és tárolás során bizonyos enzimrendszerek aktívak maradhatnak, ami a bélflóra eltolódásához vezethet (21). A liofilizálás vagy fagyasztva szárítás során megfelelő körülmények mellett (pára- és oxigénmentes környezet) elméletileg a székletpreparátum akár korlátlan ideig is eltartható (6, 22).

Az FMT hazai helyzete

Hazánkban nincs egységes eljárás és követelményrendszer a transzplantáció kivitelezését illetően. Ugyan létezik transzplantációs protokoll, de abban a székletpreparátum előállításának kritériumai szabad kezet adnak a beavatkozást végzőnek az általa preferált technika alkalmazására. Nincs egységes minőségi kritériumrendszer sem. A transzplantációt végző centrumok többsége friss székletet vagy fagyasztott székletpreparátumot alkalmaz. Ez a legkevésbé időigényes és műszerigényes eljárás. Az FMT hazai elterjedésében elsősorban országos és egyetemi központok járnak az élen (16, 17, 23, 24). Regisztrár hiányában azonban pontos adatokkal nem rendelkezünk az elvégzett beavatkozások számát és a kimeneteli eredményeket illetően.

Budapesten a Dél-pesti Centrumkórház Infektológiai Osztályán végeznek nagy számban széklettranszplantációt. A székletpreparátumok elkészítésére és a transzplantáció kivitelezésére a hagyományos technológiát alkalmazva friss vagy fagyasztott székletpreparátumokat nasogastricus szondán keresztül alkalmazzák. Budapesten több magánrendelőben van lehetőség széklettranszplantátumhoz jutni. A Debreceni Egyetemen, ahol korábban részletes egyetemi módszertani ajánlás is született (25), Nagy és munkatársai egy technológiai fejlesztés során automatizálták a donorszéklet feldolgozását és transzfúziós zacskóba helyezését, amit később –80 Celsius-fokon működő fa-

gyasztóban bankolnak. A technológia alkalmas minőségirányítási környezet létrehozására és a beadott széklet mennyiségének pontos meghatározására.

A Pécsi Egyetemen Péterfi és munkatársai egy másik fejlesztési úton indultak el. A friss és fagyasztott székletpreparátumok mellett fagyasztva szárított (liofilizált) preparátumokkal is végeztek transzplantációt, vizsgálatokat, majd később a széklet kapszulázásával, a baktériumtartalmú és a baktériumszegény szűrlettel értek el technológiai fejlesztést és jó eredményeket (6, 16, 17, 22, 23, 26).

A módszer szintén alkalmas minőségirányítási környezet létrehozására, a beadott széklet minőségi megítélésére

1. táblázat: Az egyes transzplantációs lehetőségek összehasonlítása

Széklet-transzplantátum formája/típusa	Előnye	Hátránya
Friss székletpreparátum	<ul style="list-style-type: none"> • Könnyen elkészíthető • Nem időigényes 	<ul style="list-style-type: none"> • Nem tárolható • Invazív beavatkozással juttatható a recipiensbe • Szövődmények előfordulnak • Kellemetlen a beteg számára
Fagyasztott székletpreparátum	<ul style="list-style-type: none"> • Hosszabb ideig tárolható • Székletbank hozható létre • Fagyasztót igényel 	<ul style="list-style-type: none"> • Ki kell olvasztani használat előtt • Invazív beavatkozással juttatható a recipiensbe • Szövődmények előfordulnak • Kellemetlen a beteg számára
Fagyasztva szárított (liofilizált) székletpreparátum	<ul style="list-style-type: none"> • Egyszerűbb tárolási lehetőség (akár szobahőmérsékleten is) • Tartósabb tárolás megfelelő körülmények között • Csak desztillált víz hozzáadásával már használatra kész • Székletbank hozható létre 	<ul style="list-style-type: none"> • Az elkészítés ideje kb. 36 órával megnyúlik • Invazív beavatkozással juttatható a recipiensbe • Szövődmények előfordulnak • Kellemetlen a beteg számára
Fagyasztott székletet tartalmazó kapszula	<ul style="list-style-type: none"> • Kissé körülményes a kapszulák töltése • Kényelmes a beteg számára • Fagyasztott tárolás • Székletbank hozható létre 	<ul style="list-style-type: none"> • Sok kapszulára (30-40 kapszula) van szükség • Speciális kapszulát igényel
Liofilizált székletet tartalmazó enterosolvens kapszula	<ul style="list-style-type: none"> • Kényelmes a beteg számára • Könnyű kezelés és tárolás • Kisebb mennyiség • Hosszabb tárolási lehetőség, mint a fagyasztott széklet esetében • Székletbank hozható létre 	<ul style="list-style-type: none"> • Időigényes az előállítása, a kisebb kapszulák miatt több kapszulára van szükség (15-20 kapszula) • Speciális kapszulát igényel
Liofilizált székletet tartalmazó lágy zselatinkapszula	<ul style="list-style-type: none"> • Kényelmes a beteg számára • Könnyű kezelés és tárolás • Kisebb mennyiség (8-10 kapszula) • Hosszabb tárolási lehetőség, mint a fagyasztott széklet esetében • Nincs szükség speciális kapszulára • Székletbank hozható létre 	<ul style="list-style-type: none"> • Időigényes az előállítása
Liofilizált, baktériumdús üledéket tartalmazó kapszula	<ul style="list-style-type: none"> • Kényelmes a beteg számára • Könnyű kezelés és tárolás • Kisebb mennyiség (4-5 kapszula) • Hosszabb tárolási lehetőség, mint a fagyasztott széklet esetében • Nincs szükség speciális kapszulára • Székletbank hozható létre 	<ul style="list-style-type: none"> • Időigényes az előállítása (4-5 nap) • Pluszcentrifugálást igényel
Liofilizált, baktériumszegény kapszula	<ul style="list-style-type: none"> • Kényelmes a beteg számára • Könnyű kezelés és tárolás • Kisebb mennyiség (4-5 kapszula) • Hosszabb tárolási lehetőség, mint a fagyasztott széklet esetében • Nincs szükség speciális kapszulára • Székletbank hozható létre 	<ul style="list-style-type: none"> • Időigényes az előállítása (4-5 nap) • Pluszcentrifugálást igényel

és mennyiségének pontos meghatározására. Székletbank könnyen létrehozható. A *C. difficile* fertőzések kezelésére bevezették a baktériumszegény székletkapszulák alkalmazását, ami mellett a klinikai siker ugyanolyan jónak mutatkozott, mint a teljes széklettel végzett beavatkozás. Ezzel szemben a csak baktériumot tartalmazó kapszulákkal végzett transzplantáció sikere ezen eredményektől lényegesen elmaradt. A Szegedi Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján első sorban gyulladásos bélbetegségek kezelésére, de *C. difficile* fertőzések kezelésére is alkalmaznak széklettranszplantációt.

Néhány esetben az ország több kórházában terápiareszisztens, recidiváló *C. difficile* infekció kezelésére FMT-t végeztek. Az észak-magyarországi és észak-alföldi régió vezető centrumkórházi intézetei egymás közötti együttműködésében mikrobióta-készítmények átadásával oldják meg, hogy a betegek hozzájussanak a terápiás lehetőséghez. Saját vizsgálataink eredménye: a baktériumok túlélési ideje nagyban függ a tárolási hőmérséklettől, szobahőmérsékleten vagy hűtőhőmérsékleten. Ahogy az megjósolható, max. 30 napig várható életképes baktériumtúlélés. A fagyasztott tárolás (–20 vagy –80 Celsius-fok) esetén 90 nap után kezd csökkenni a baktériumok csíraszama. A liofilizálás során a rövid szénláncú zsírsavak (SCFA) aránya és mennyisége érdemben nem változik, és a sikeres transzplantáció után a recipiensben a donoréhoz hasonló mértékben megnövekszik a butirát mennyisége. A székletfehérje mikroszip-gélelektroforézis vizsgálata azt mutatta, hogy a liofilizálás nem változtatja meg a fehérjeprofil, de a tárolás során az egyik be nem azonosított fehérje mennyisége, ami a transzplantáció sikerének egyik mutatója is, idővel bomlik, a mennyisége csökken. A metagenomikai vizsgálatok azt mutatták, hogy függetlenül attól, hogy a recipiens baktériumszegény székletkapszulával vagy baktériumtartalmú kapszulával volt transzplantálva, a recipiens székletének biodiverzitása jelentősen javult. A készítmények valós összetétele azok komplexitása és vizsgálatának nehézségei miatt sajnos nem ismert. A transzplantáció során „OO” lágy zselatinkapszulákat alkalmaztunk. A kapszulák előnye, hogy könnyen tölthetők, a méréseink szerint a gyomorból kiürülve oldódnak, és a béltranszitolid függvényében a béltraktus különböző szakaszain indul el a szaporodásuk (6, 22). Az egyes alkalmazási módszerek összehasonlító tulajdonságait az 1. táblázatban tüntettük fel.

További megoldásra váró feladat az FMT finanszírozása. Jelenleg nem finanszírozott a beavatkozás, ezért a donor-

szűrés és a transzplantátum előállítás, a transzplantáció kivitelezésének költségeit a transzplantációt végző intézetnek kell előteremtenie. A közfinanszírozás megszerzésére tett erőfeszítések reményeink szerint hamarosan meghozzák az eredményt. A finanszírozás megoldása elősegíthetné az FMT szélesebb körben való alkalmazását és a jobb, kényelmesebb technikák meghonosodását.

Összefoglalás

Az FMT szabályozása és osztályozása az idők folyamán sokat fejlődött. A széklettranszplantációt érintő kutatás területén való aktív részvétel az országok és régiók között is nagy változatosságot mutat. 2014-ben az Európai Bizottság javaslata az volt, hogy a széklettranszplantációt egy „összetett anyagnak” – amely emberi és nem emberi összetevőket tartalmazó anyag – minősítsék. Az FMT aktív összetevői valójában kapcsolódnak a nem emberi összetevőkhöz, ami az Európai Szövetek és Sejtek Direktíváján (European Tissues and Cells Directive) kívül esik, ezért helyi/nemzeti szinten javasolták a transzplantáció szabályozását (27, 28). Az FMT egyelőre csak a recidív vagy refrakter *C. difficile* fertőzések kezelésére jóváhagyott és a legmagasabb evidenci szinten javasolt terápiás lehetőség. A legutóbbi években megjelent összefoglalók és metaanalízisek egyre több adattal szolgálnak az FMT biztonságos és hatékony használatáról. Hatékonyságát jelenleg is intenzíven tanulmányozzák és finomítják több emésztőrendszeri és nem emésztőrendszeri betegség kezelésére is. Az aktív colitis ulcerosa kimenetelét jótékonyan befolyásolja, de májbetegségekben, metabolikus szindrómában, obesitasban, neurológiai és pszichiátriai kórképek és antibiotikumrezisztens kórokozók esetében is komoly érdeklődés mutatkozik az FMT iránt. A beavatkozás az eddigi vizsgálatok alapján biztonságosnak mutatkozik, és szövődménnyel is alig lehet találkozni (29).

A transzplantátum előállításának standardizálása, a minőségirányítási rendszernek megfelelő módszerek, ellenőrzések kidolgozása, valamint a transzplantáció finanszírozásának bevezetése egyszerűbbé és könnyebben kivitelezhetővé teheti a széklettranszplantációt. A klinikai vizsgálatok adatai a közeljövőben nemcsak a *C. difficile* infekció kezelése, hanem más betegségek előtt is megnyitják a kapukat.

Az FMT további fejlődését illetően a jövő kifejezetten a kapszulás transzplantáció irányába mutat, mivel ez egy nem invazív, jobban tolerálható és csaknem mellékhatásmentes beavatkozás.

Irodalom

1. Halaweish HF, Boatman S, Staley C. Encapsulated fecal microbiota transplantation: Development, efficacy, and clinical application. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 826114. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.826114>
2. Zhang S, Deng F, Chen J, et al. Fecal microbiota transplantation treatment of autoimmune-mediated type 1 diabetes: A systematic review. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 1075201. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1075201>
3. Bálint A, Born A, Fried K et al. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a hagyományos széklettranszplantációs eljárás kivitelezéséről. *Egészségügyi Közlöny* 2020; 70(12): 1658–1681.

4. FDA report: Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Alert – Risk of Serious Adverse Events Likely Due to Transmission of Pathogenic Organisms 2020. 07. 04. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-alert-risk-serious-adverse-events-likely-due-transmission>
 5. Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, et al. Efficacy of Sterile Fecal Filtrate Transfer for Treating Patients With Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology* 2017; 152(4): 799–811.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.010>
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.