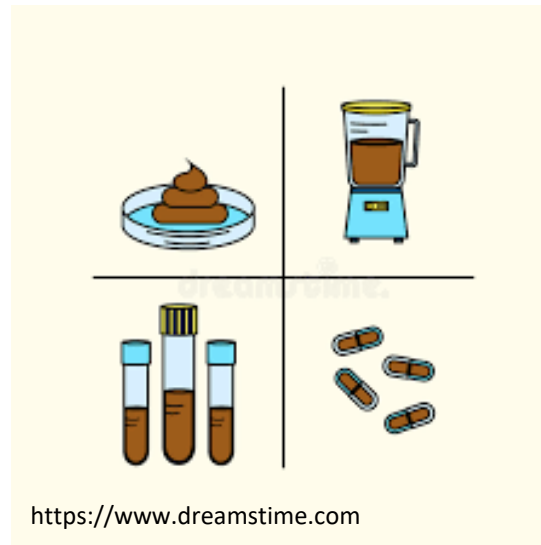


Przeszczep mikrobioty jelitowej w nawracającej infekcji *C. difficile* - doświadczenia własne



dr n. med. Katarzyna Winter

Oddział Kliniczny Gastroenterologii Ogólnej i Onkologicznej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi

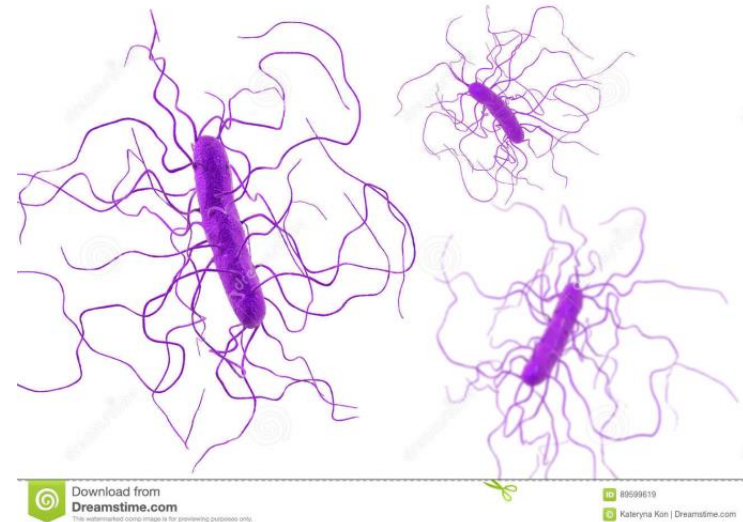
Infekcja *Clostridioides difficile* (CDI)

- 2018 rok - 12 tys. zakażeń CDI w Polsce
- 01-08. 2021 - 16 tys. zakażeń CDI
- **prognoza na 2021 rok 24 tys.** (wzrost o 100%)

- 87% pacjentów wymaga hospitalizacji

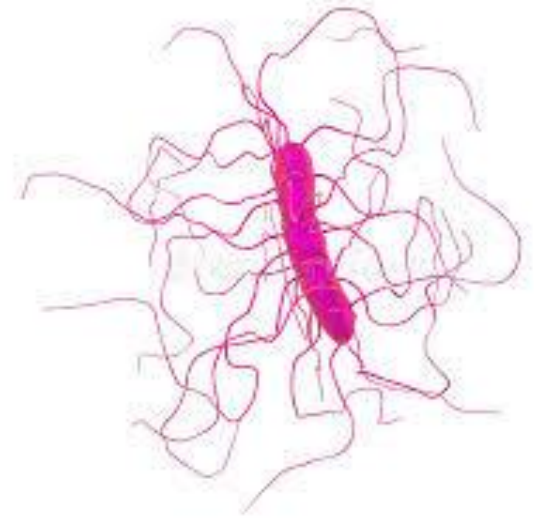
- częstość nawrotów w populacji polskiej:
 - 20% po pierwszym epizodzie
 - 45% po pierwszym nawrocie
 - 65% po drugim i trzecim nawrocie

- w 2020 śmiertelność ogólna z powodu CDI wyniosła 44% (wzrost o 13%)



Infekcja Clostridioides difficile (CD)

- Nosicielstwo:
 - 3% zdrowej populacji
 - 20-40% hospitalizowanych pacjentów
- Czynniki ryzyka:
 - Hospitalizacja
 - Antybiotykoterapia
 - Przyjmowanie IPP, H2-blokerów
 - Wiek > 65rż, choroby współistniejące
 - Nieprawidłowości anatomiczne (stan po operacji w obrębie jamy brzusznej, zwężenia, przetoki, uchyłki)
 - NCHZJ
 - Żywnienie dojelitowe
 - Radioterapia, chemioterapia
 - HIV



Wytyczne leczenia infekcji *C. difficile*

Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults

Michał Kukla^{1,2}, Krystian Adrych³, Agnieszka Dobrowolska⁴, Tomasz Mach⁵, Jarosław Reguła^{6,7},
Grażyna Rydzewska^{8,9}

¹Department of Internal Medicine and Geriatrics, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

²Department of Endoscopy, University Hospital, Krakow, Poland

³Department of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

⁴Department of Gastroenterology, Dietetics and Internal Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

⁵Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

⁶Department of Gastroenterology, Hepatology and Clinical Oncology, Medical Postgraduate Education Centre, Warsaw, Poland

⁷Department of Gastrointestinal Oncology, "Maria Skłodowska-Curie" Clinical Oncology Institute, Warsaw, Poland

⁸Central Clinical Hospital of Ministry of Inferior and Administration, Warsaw, Poland

⁹*Collegium Medicum*, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

Gastroenterology Rev 2020; 15 (1): 1–21
DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2020.93629>

Table IX. Treatment of *C. difficile* infection in adults according to IDSA and SHEA guidelines [10]

Type of infection	Additional information	Recommended treatment
First episode with mild or moderate course	Leukocytosis \leq 15,000/ml, creatinine \leq 1.5 mg/dl	Vancomycin 125 mg PO four times a day for 10 days, or fidaxomicin 200 mg twice daily for 10 days; when the above are unavailable: metronidazole 500 mg PO three times daily for 10 days
First episode with severe course	Leukocytosis $>$ 15 000/ml, creatinine \geq 1.5 mg/dl	Vancomycin 125 mg PO four times a day for 10 days or fidaxomicin 200 mg twice daily for 10 days
First episode with fulminant course	Shock, ileus, toxic megacolon	Vancomycin 500 mg four times a day PO or through a NG tube, if ileus – consider adding vancomycin rectally Metronidazole 500 mg IV every 8 h should be given together with vancomycin, especially if ileus is present
First relapse		If the first episode was treated with metronidazole: vancomycin 125 mg PO four times a day for 10 days; if the first episode was treated with standard-dose vancomycin: vancomycin – prolonged treatment with gradually reduced doses: 125 mg four times a day for 10–14 days, then twice daily for a week, then once a day for a week, finally every 2 to 3 days for 2 to 8 weeks, or fidaxomicin 200 mg twice daily for 10 days
Second or subsequent relapse		Vancomycin – prolonged treatment with gradually reduced doses as described above, or vancomycin 125 mg four times a day for 10 days followed by rifaximin α 400 mg three times a day for 20 days, or fidaxomicin 200 mg twice daily for 10 days, or faecal microbiota transplant

Wytyczne leczenia infekcji *C. difficile*

PRZEGL EPIDEMIOL 2020;74(1): 69-87

Recommendations/Rekomendacje

<https://doi.org/10.32394/pe.74.06>

Anna Piekarska¹, Anatol Panasiuk², Piotr M Stępień³

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR *CLOSTRIDIODES (CLOSTRIDIUM) DIFFICILE* INFECTION AND FECAL MICROBIOTA TRANSPLANT PROTOCOL – RECOMMENDATIONS OF THE POLISH SOCIETY OF EPIDEMIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

**POSTĘPOWANIE W ZAKAŻENIACH *CLOSTRIDIODES (CLOSTRIDIUM) DIFFICILE*
WRAZ Z ZASADAMI TRANSFERU MIKROBIOTY JELITOWEJ
– REKOMENDACJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA EPIDEMIOLOGÓW
I LEKARZY CHORÓB ZAKAŻNYCH**

Table XVII. Guidelines for treatment for the CDI recurrences (1)

Tabela XVII. Zasady leczenia nawrotów CDI (1)

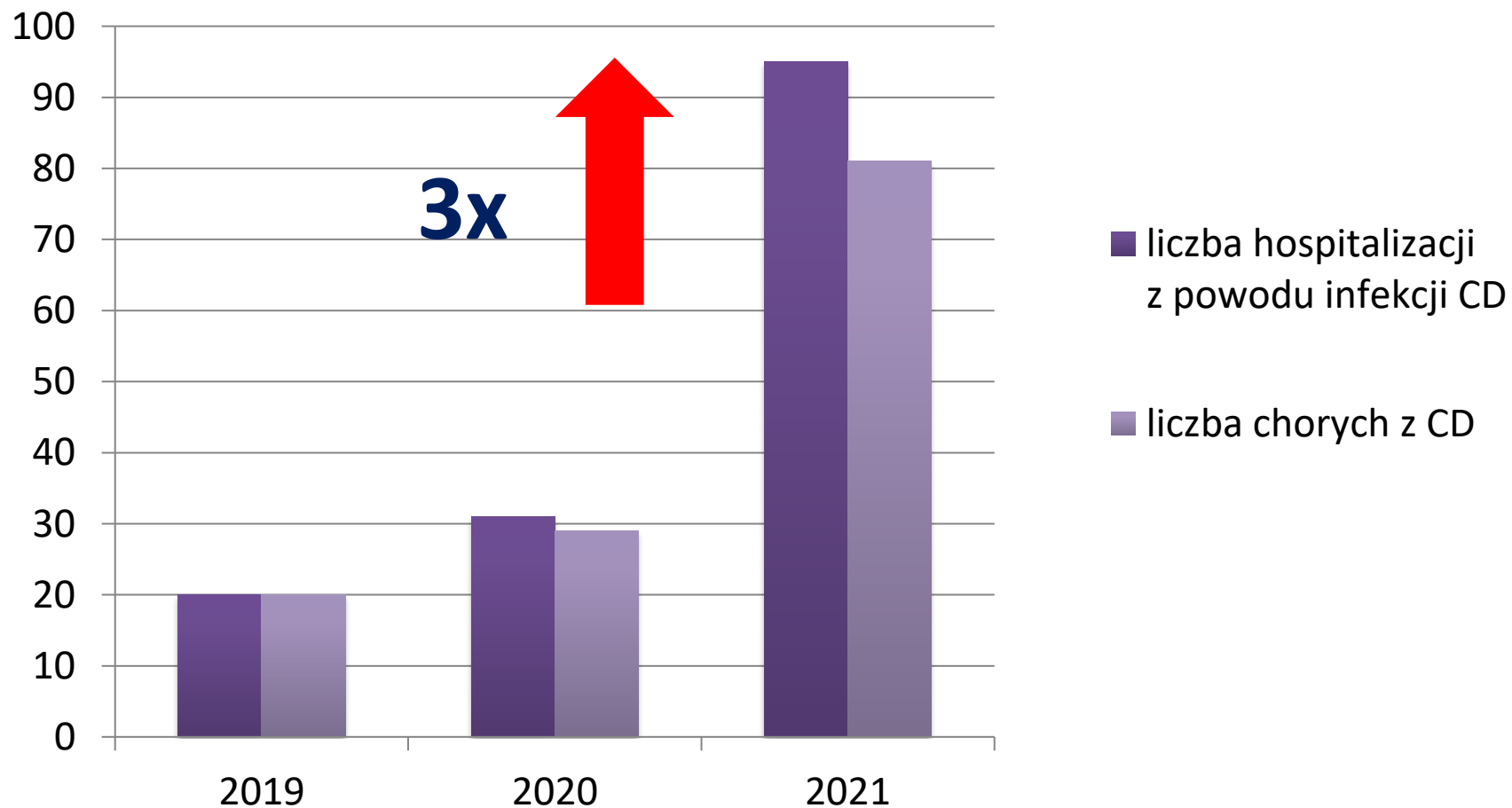
Regimen	Medications and procedures	Treatment duration
First-line treatment	<ul style="list-style-type: none"> • VAN 125mg qid followed by 125mg bid followed by 125 mg/d followed by 125mg q2-3 days 	10-14 days, 7 days, 7 days 2-8 weeks
Alternative treatment I	<ul style="list-style-type: none"> • VAN 125mg qid + FMT 	10-14 days
Alternative treatment II	<ul style="list-style-type: none"> • FDX 200 mg bid + FMT to consider 	10 days

VAN – vancomycin p.o.; FDX – fidaxomicin p.o.; FMT – fecal microbiota transplantation; qid – four times per day; bid – twice per day

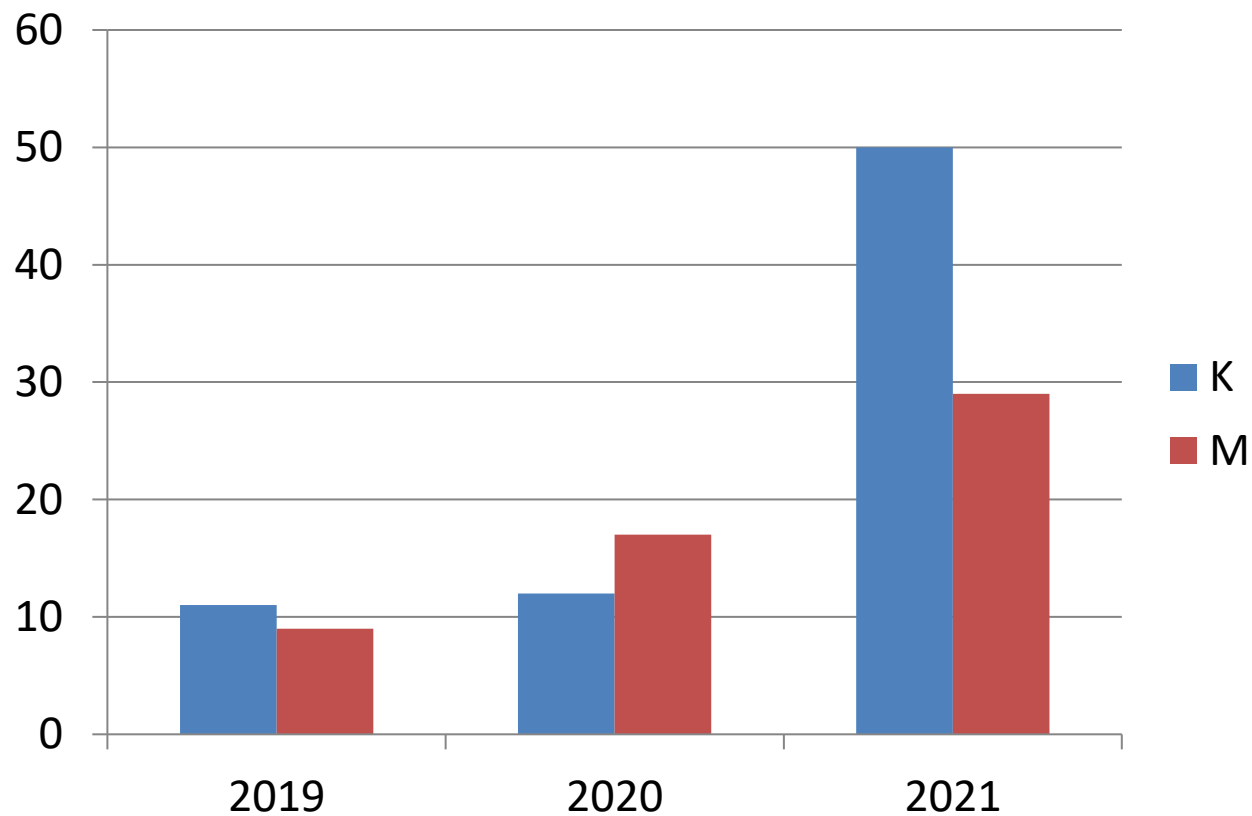
1. Wskazaniem do wykonania FMT jest oporne na leczenie antybiotykami zakażenie *C. difficile*, niezależnie od jego liczby incydentów (57).

Tak więc obecnie rekomenduje się rozważenie/zastosowanie FMT także w przypadku pierwszego nawrotu CDI (57).

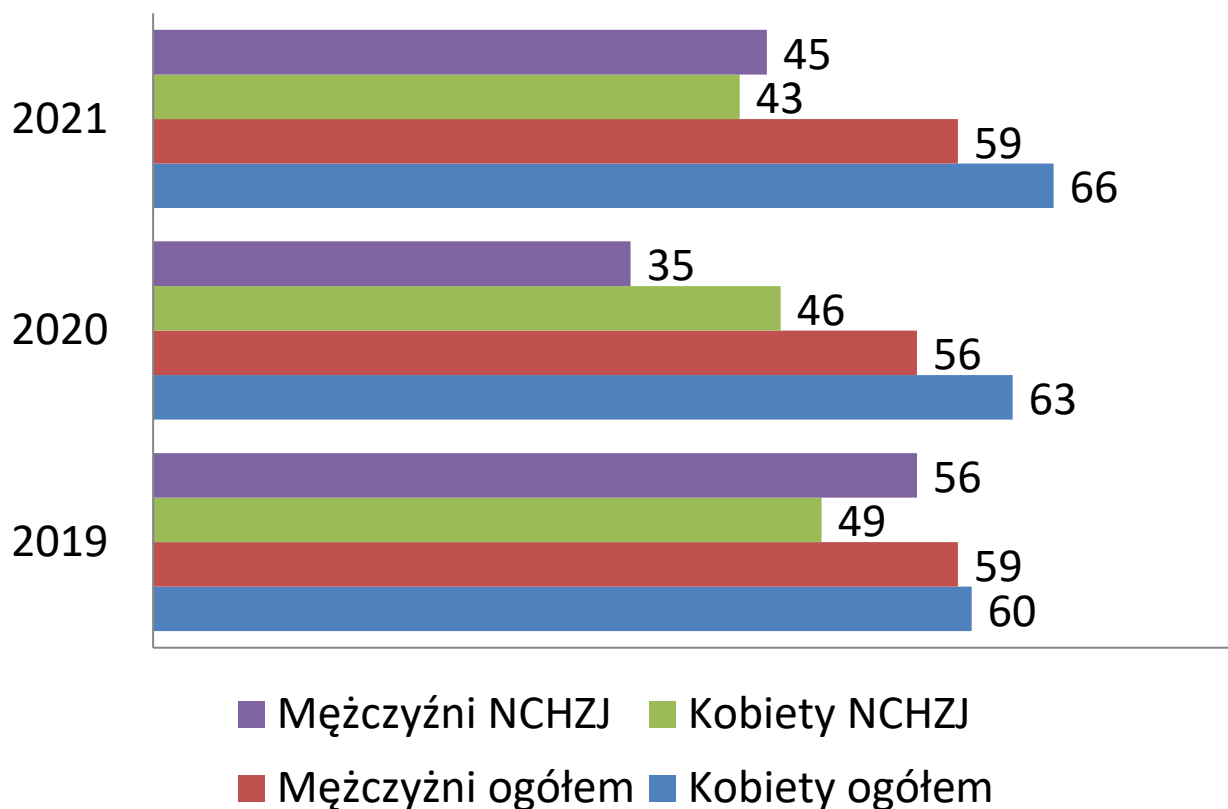
Zakażenia C. difficile – doświadczenia własne



Zakażenia C. difficile – doświadczenia własne

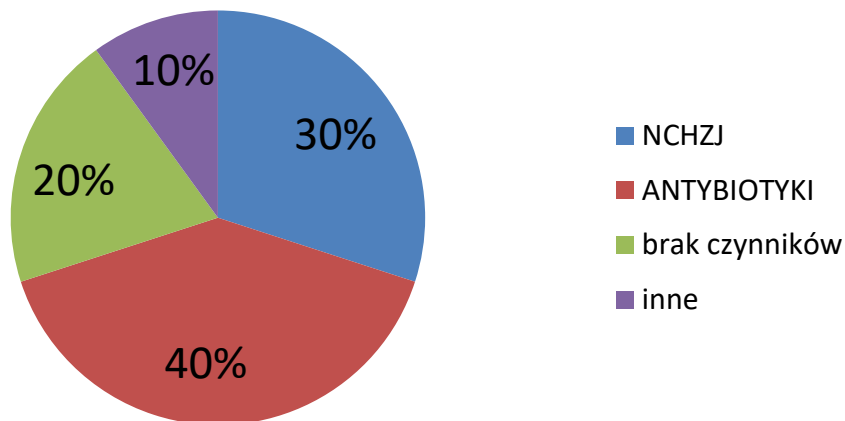


Zakażenia C. difficile – doświadczenia własne

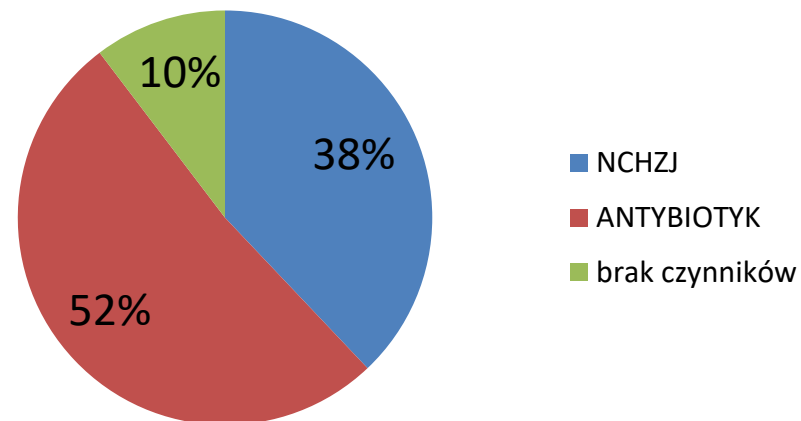


Zakażenia C. difficile – doświadczenia własne

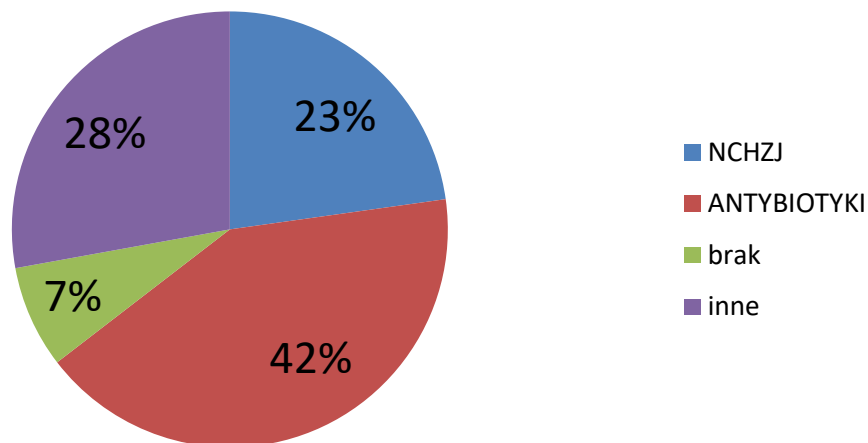
2019



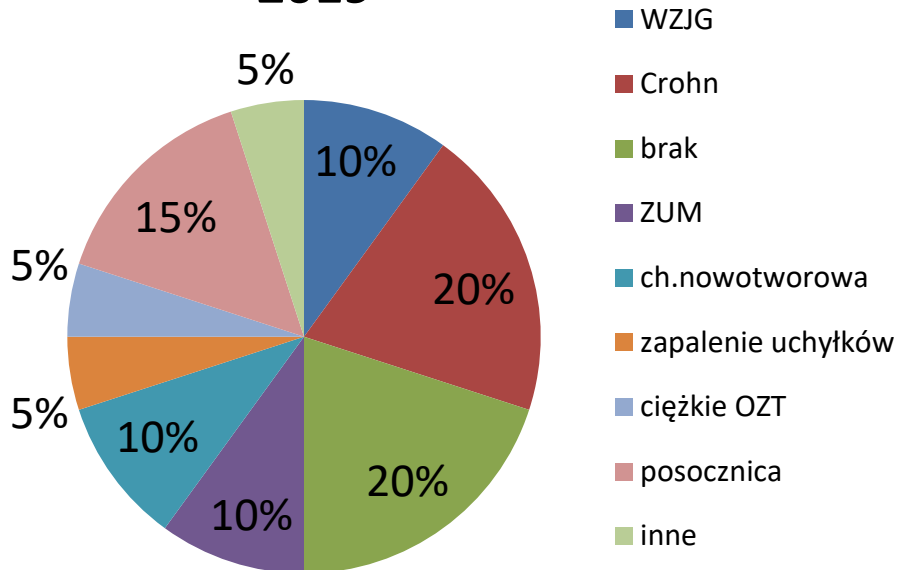
2020



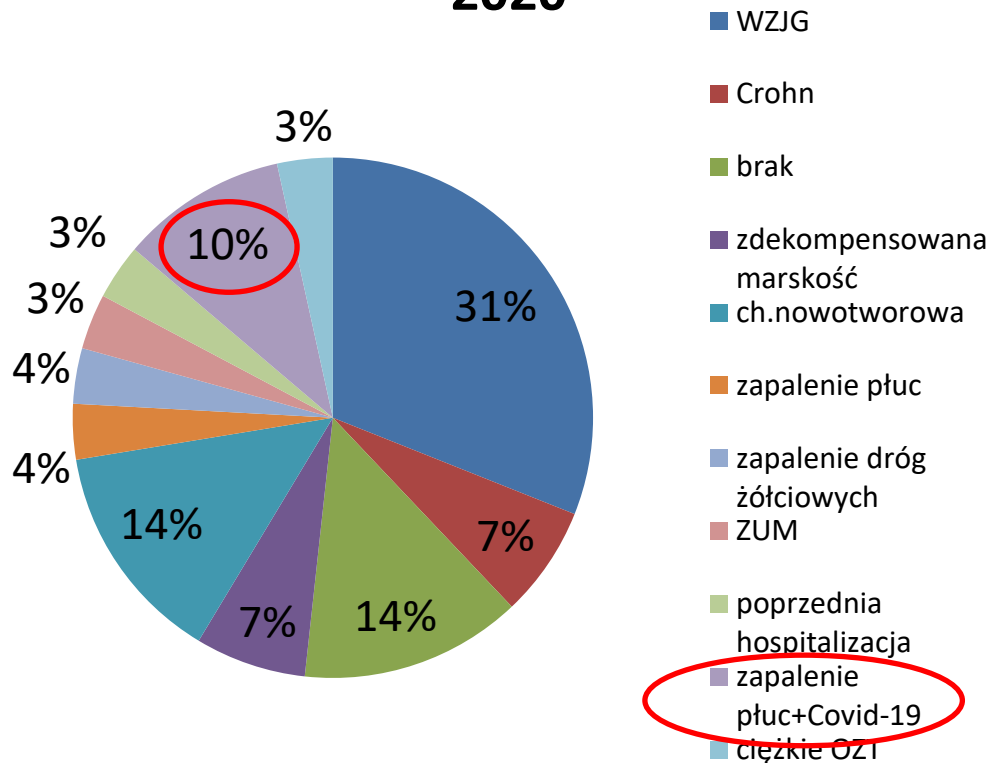
2021



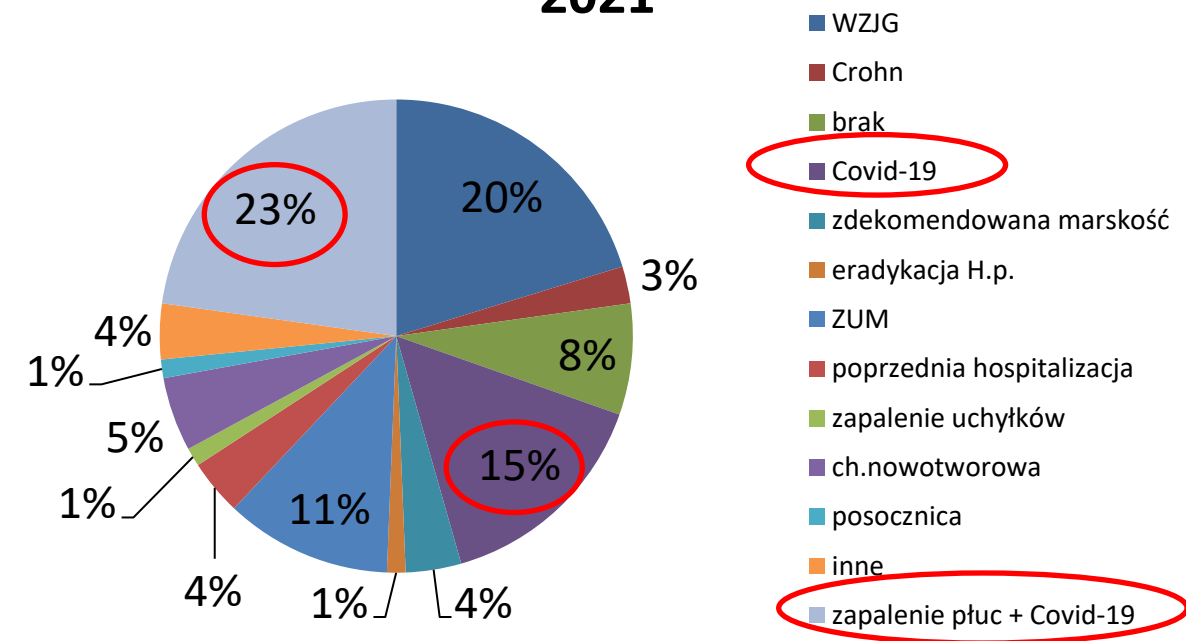
2019



2020

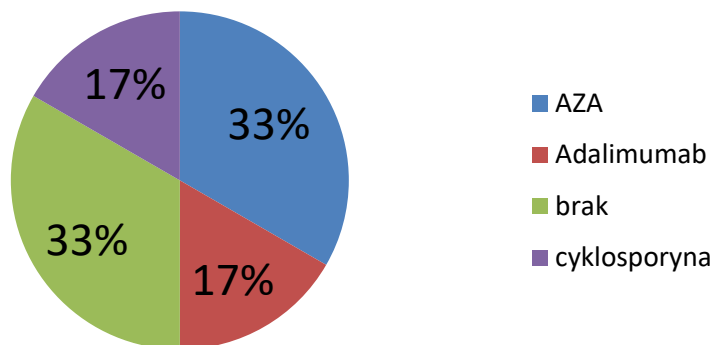


2021

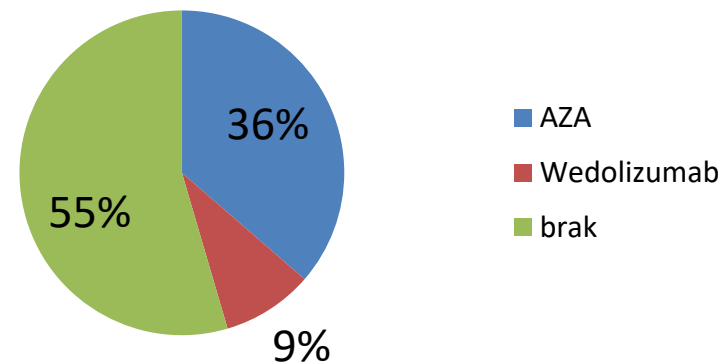


Zakażenia C. difficile – doświadczenia własne

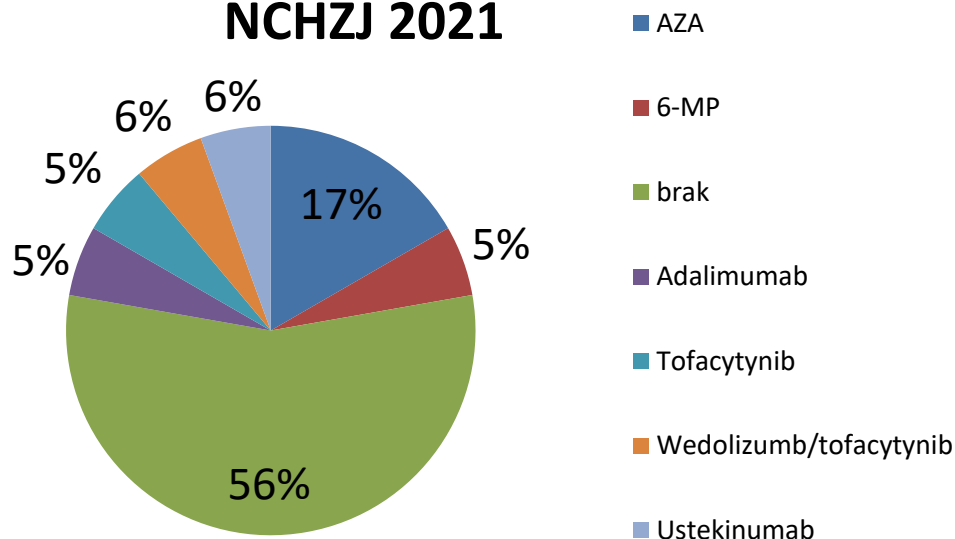
2019 NCHZJ



2020 NCHZJ



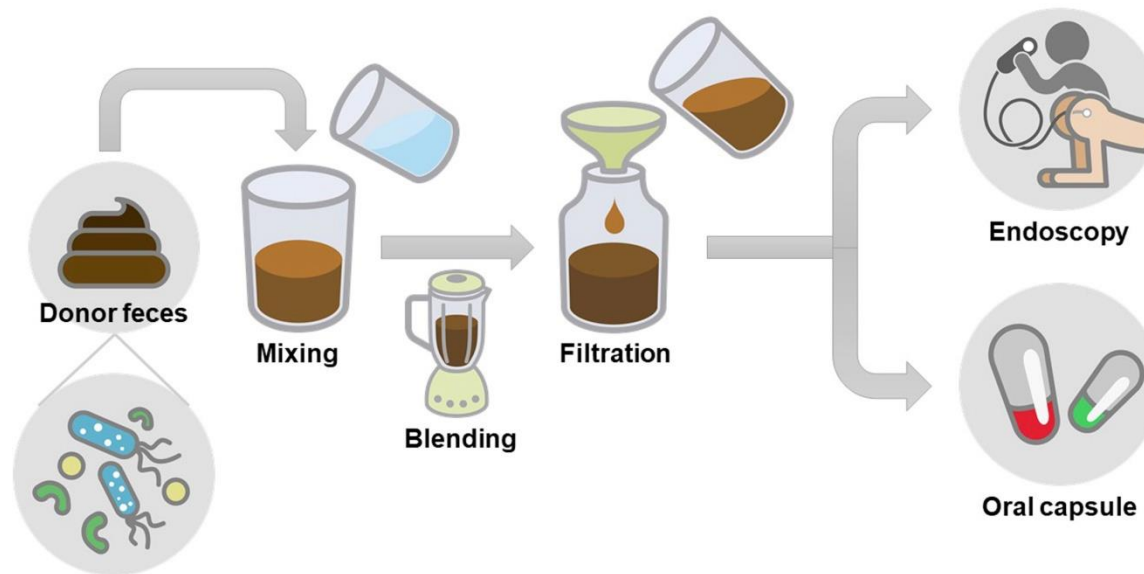
NCHZJ 2021



Transplantacja mikrobioty jelitowej

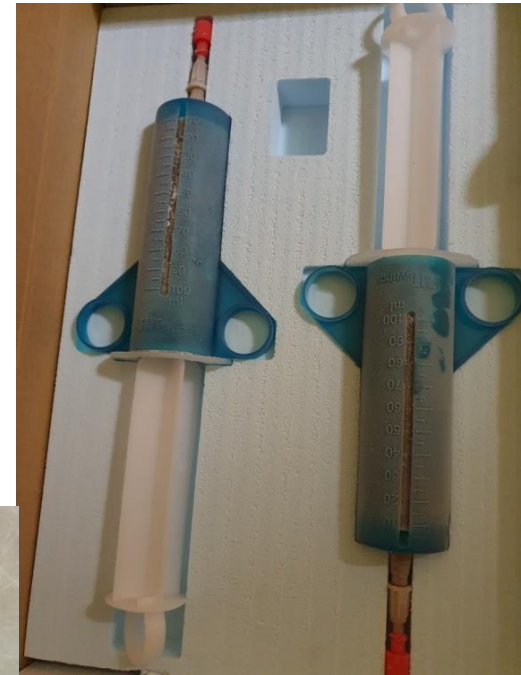
- FMT (ang. fecal microbiota transplantation)

- Przeszczep = transfer mikroorganizmów przewodu pokarmowego osoby zdrowej (dawcy) do przewodu pokarmowego osoby „chorej” (biorcy) wykonany w celach terapeutycznych



Transplantacja mikrobioty jelitowej - preparaty FMT

- Zawiesina mikrobioty jelitowej („ready to use”) możliwa do podania przez:
 - sondę dożołądkową/dodwunastniczą
 - gastroskop
 - kolonoskop
 - jako wlewka doodbytnicza
- Preparat w postaci kapsułkowej



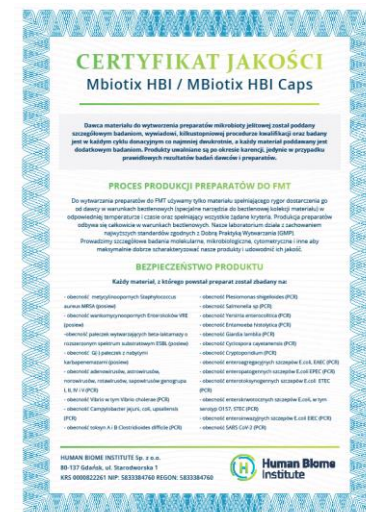
Transplantacja mikrobioty jelitowej

- preparaty FMT

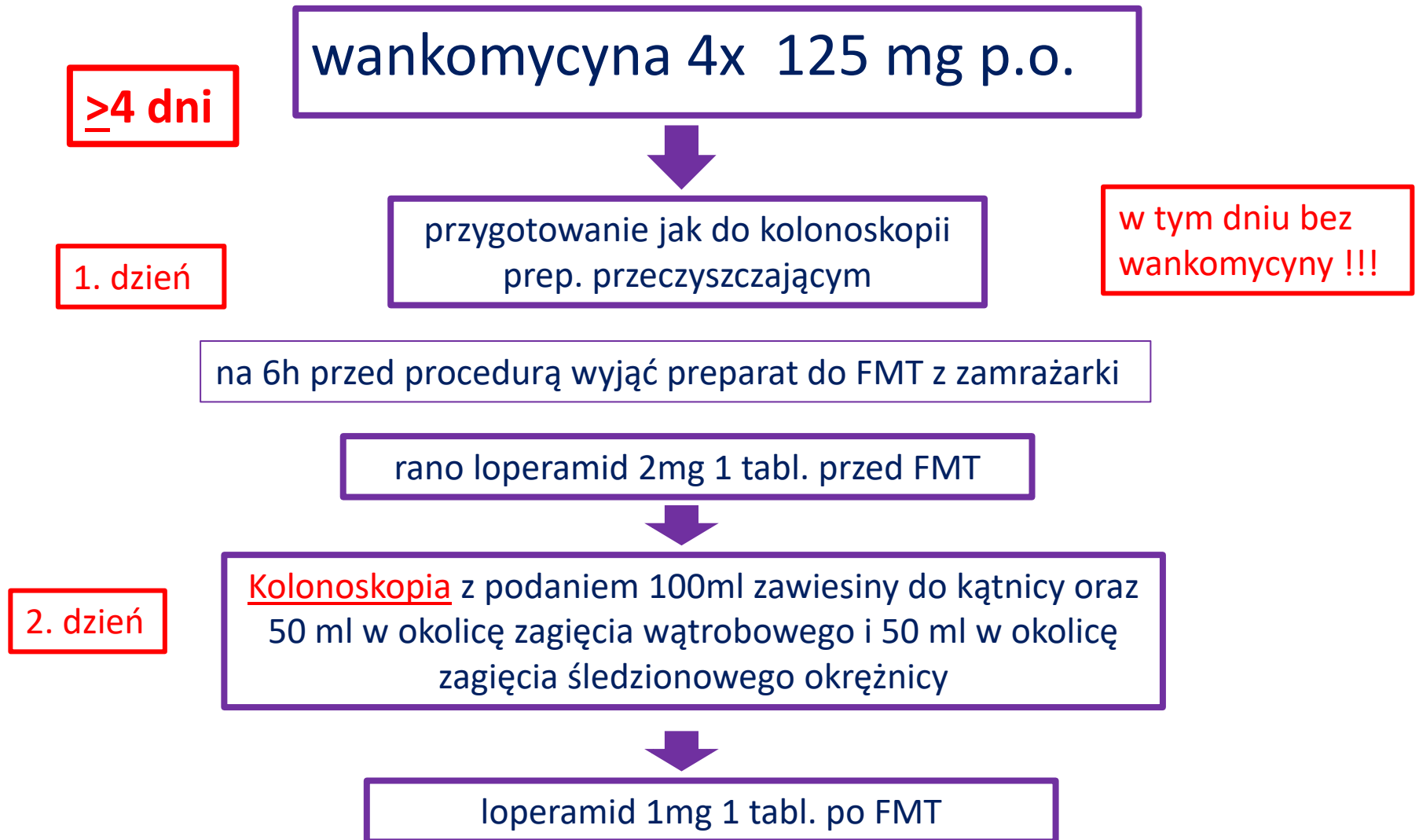
- Selektywny dobór dawców
- Preparaty wytwarzane w warunkach beztlenowych
- Rygorystyczne badanie materiału, w tym także SARS-CoV2
- Panel badań dawców (każdy dawca co 60 dni ma wykonywane badania a dodatkowo każdy oddany materiał jest badany w cyklu poolowań co 5 dni (badania PCR oraz koronawirus) oraz każdorazowo w kierunku bakterii antybiotykoopornych
- Laboratorium pracujące w warunkach GMP (Good Manufacturing Practice)

Panel badań, które są wykonywane u dawcy w celu wykluczenia chorób lub stanów dyskwalifikujących z bycia dawcą obejmuje:

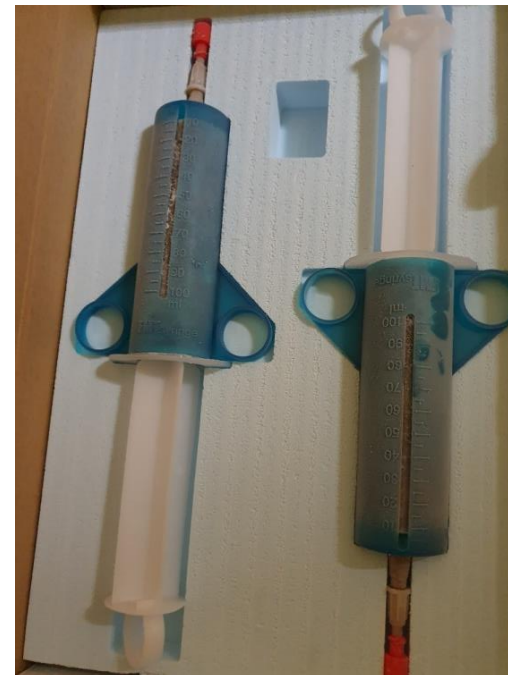
1. HAV p/c IgM
2. HAV p/c IgG
3. HBV antygen Hbs
- 4 .HBV p/c anty HBc
5. HCV p/c HCV
- 6 .HEV p/c IgM
7. HEV p/c IgG
8. HIV - Anty HIV 1/2 + p24 (test przesiewowy)
9. T. pallidum – WR
10. T. pallidum - kiła - TPHA
11. Entamoeba histolytica p/c IgM
12. Entamoeba. histolytica p/c IgG
13. Strongyloides stercoralis p/c
14. CMV p/c IgM
14. CMV p/c IgG
15. EBV p/c IgM (VCA)
16. EBV p/c IgG (VCA)
17. EBV IgG p/c EBNA
18. EBV IgG p/c EA
19. p/c IgE całkowite
20. Morfologia z rozmazem automatycznym
21. AST
22. ALT
23. ALP
24. GGTP
25. CRP
26. Sód
- 27.potas
28. Wapń całkowity
29. Magnez
30. Fosfor nieorganiczny
31. Kreatynina/eGFR
32. Bilirubina
33. albuminy
34. Krew utajona w kale
35. Kalprotektyna w kale
36. Antygen H.pylori w kale
37. Posiew ogólny kału (Salmonella sp, Shigella sp, Yersinia sp, Aeromonas sp, Plesiomonas sp, Yersinia sp)
38. Posiew kału w kierunku grzybów drożdżopodobnych
39. Posiew kału nosicielstwa kierunku MRSA
40. Posiew kału nosicielstwa kierunku VRE
41. Posiew kału nosicielstwa kierunku ESBL
42. Posiew kału nosicielstwa kierunku pałeczek G(-) z nabytymi karbapenemazami
43. P/c anty SARS-COV-2-IgM (test ELISA)
44. P/c anty SARS-COV-2-IgG (test ELISA)
45. Wykrywanie SARS-COV-2 w kale /PCR
46. Wykrywanie jaj przywr, tasiemców, nicieni oraz cyst G. intestinalis (trzy próbki kału z trzech różnych dni)
47. Badanie mikroskopowe kału na obecność cyst Cystoisospora/cyst Giardia form inwazyjnych Dientamoeba fragilis i Blastocystis hominis z użyciem barwień: Giemsa, Ziehl-Neelsena, chromotrop 2R
48. Badanie w kierunku mikrosporydiów/PCR
49. Adenowirus/test immunochromatograficzny
50. Enterowirus/test immunochromatograficzny
51. Campylobacter (C.jejuni/C.coli/Cupsaliensis)/PCR
52. Clostridioides difficile (toksyna A/B)/PCR
53. P. shigelloides /PCR
54. Salmonella sp/PCR
55. Vibrio/PCR
56. Y. enterocolitica/PCR
57. E. coli (EAEC)/PCR
58. E.coli (EPEC)/PCR
59. E.coli (ETEC)/PCR
60. E.coli (STEC)/PCR
61. Shigella/E.coli (EIEC)/PCR
62. Cryptosporidium/PCR
63. Cyclospora cayetanensis/PCR



Transplantacja mikrobioty jelitowej – procedura FMT



FMT - doświadczenia własne



Transplantacja mikrobioty jelitowej – procedura FMT

wankomycyna 4x 125 mg p.o.

>4 dni

IPP 2x dziennie na 24-48h przed FMT

w tym dniu bez wankomycyny !!!

1. dzień

przygotowanie jak do kolonoskopii prep. przeczyszczającym

rano loperamid 2mg 1 tabl. przed FMT
ondasetron 8 mg 1 tabl. przed FMT

Kapsułki wyjmujemy z zamrażarki tuż przed podaniem !!!

2. dzień

Podawanie prep. FMT w formie kapsułkowej 18-40 kaps zamkniętych w 6 pojemników - ok. 3-6 kaps w pojemniku - 1 pojemnik należy przyjąć w ciągu 15 min.

loperamid 1mg 1 tabl. po FMT
IPP 2x dziennie 24-48 h po FMT

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
UNIwersYTECKI SZPITAL KLINICZNY nr 1
im. Norberta Barlickiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
90-153 Łódź, Kopcińskiego 22

**INFORMACJA O
PRZESZCZEPU MIKROBIOTY JELITOWEJ (FMT)**

PRZED FMT ZEBRAĆ OD PACJENTA PRÓBKĘ STOŁCA DO

PRZYGOTOWANIE DO PROCEDURY FMT- KAPSUŁKI

**6 POJEMNIKÓW
i ZAMBZIC**

1. PRZED FMT CO NAJMNIJ 4 DNI WANKOMYCINA 4X125 MG PO
2. 24 H PRZED ODSTAWIĆ WANKOMYCYNĘ
3. PODAJEMY CHOREMU TESTOWA (PUSTA) KAPSUŁKĘ W CELU OCENY MOŻLIWOŚCI POŁKNIECIA KAPSUŁKI PRZEZ PACJENTA- WYKLUCZYĆ RYZYKO ZACHŁYŚNIĘCIA!
4. 24 H PRZED - IPP 20 MH 2X1 TABL. I KONTYNUOWAĆ 24-48 H PO
5. 24 H PRZED - PRZYGOTOWANIE JAK DO KOLONOSKOPII NP. PREP CITRAFLEET
6. W DNIU PROCEDURY NA CZCZO
7. W DNIU PROCEDURY MOŻNA PODAĆ LEK P-WYMIOTNY LUB W TRAKCIE – NP. ZOFRAN IV
8. RANO W DNIU FMT PODAĆ LOPERAMID 2MG 1 TABL. ORAZ 1 H PO ZABIEGU FMT
9. TUZ PRZED PODANIEM WYJMUJEMY POJEMNIKI Z ZAMRAŻARKI POJEDYNCZO I PACJENT W CIĄGU 15 MIN MUSI POŁKNAĆ WSZYSTKIE KAPSUŁKI Z POJEMNIKA NAJCZĘŚCIEJ 5-6 KAPS - CAŁĄ TERAPIĘ CZYLI 6 POJEMNICZKÓW ZALECA SIĘ PRZYJĄĆ W CIĄGU 90 MIN DO MAX 9 H.
10. 2H PO PRZYJĘCIU WSZYSTKICH KAPSUŁEK POZOSTAĆ W POZYCJI SIEDZACEJ
11. PO 2 H MOŻNA ZJEŚĆ

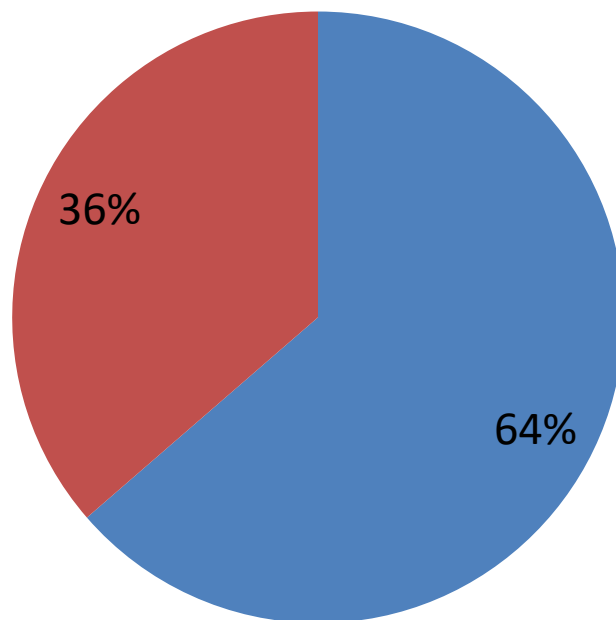
PRZYGOTOWANIE DO PROCEDURY FMT- ZAWIESINA PODANA W TRAKCIE KOLONOSKOPII

1. PRZED FMT CO NAJMNIJ 4 DNI WANKOMYCINA 4X125 MG PO
2. 24 H PRZED ODSTAWIĆ WANKOMYCYNĘ
3. 24 H PRZED PRZYGOTOWANIE DO KOLONOSKOPII NP. PREP FORTTRANS LUB CITRAFLEET
4. RANO W DNIU FMT PODAĆ LOPERAMID 2MG 1 TABL. ORAZ 1 H PO ZABIEGU FMT
5. **PREPARAT W CELU ROZMROŻENIA WYJMUJEMY Z ZAMRAŻARKI NA 6-7 H PRZED PLANOWANĄ KOLONOSKOPIĄ I POZOSTAWIAMY DO ROZMROŻENIA W TEMP POKOJOWEJ (NIE WCZEŚNIEJ!!!).**

FMT - doświadczenia własne

FMT

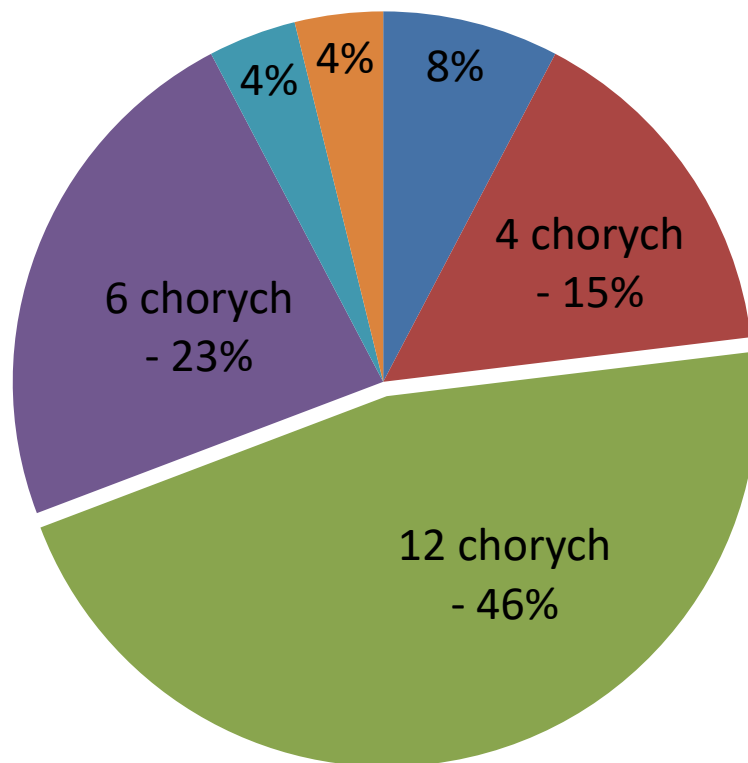
■ Zawiesina podana podczas kolonoskopii ■ Kapsułki



FMT - doświadczenia własne

liczba epizodów CD

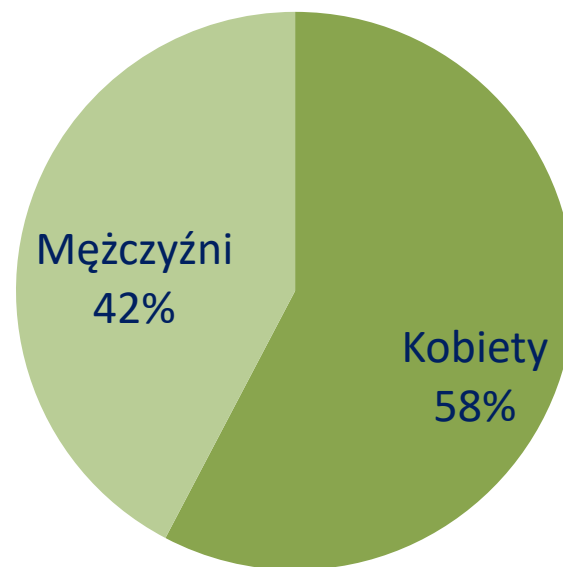
■ 1. ■ 2. ■ 3. ■ 4. ■ 6. ■ 11.



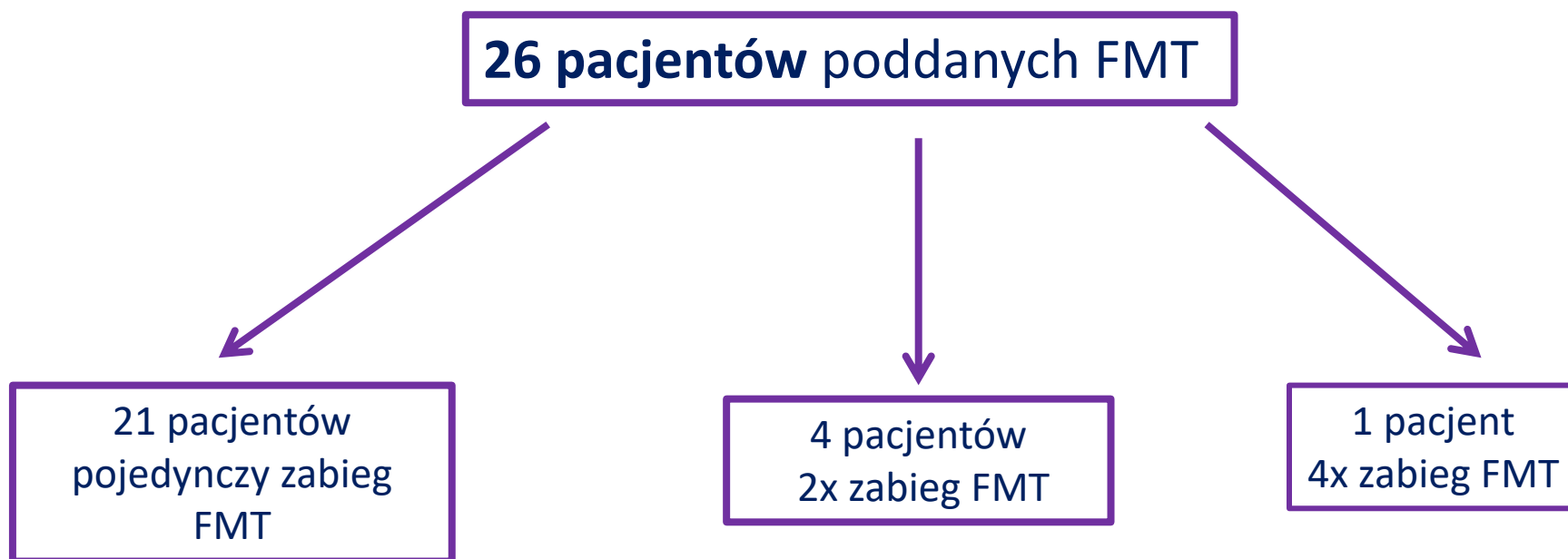
70% ≥ 3 epizody CDI

Charakterystyka grupy chorych do FMT

- 11 mężczyzn
- śr. wiek 57 lat (19-75 lat)
- 15 kobiet
- śr. wiek 63 lat (31-80 lat)



FMT - doświadczenia własne



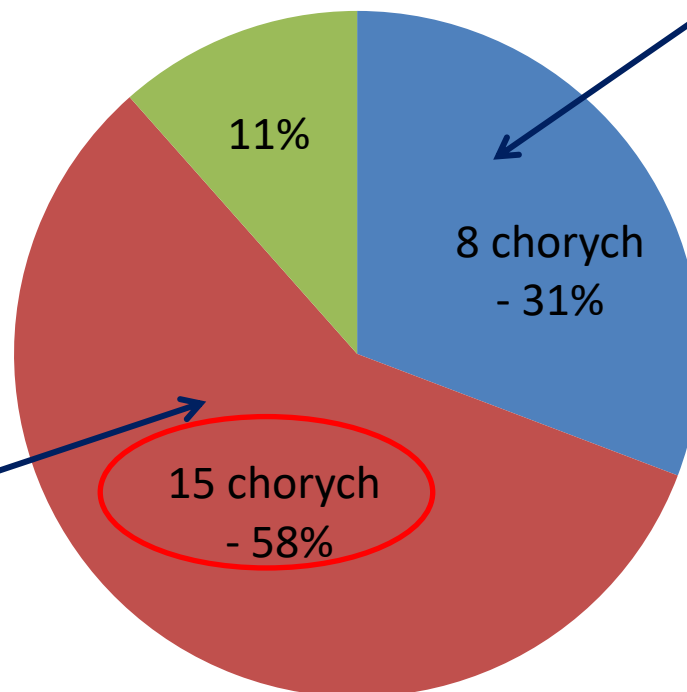
Skuteczność jednorazowej FMT- 81%

Powtórzenie zabiegu FMT
- skuteczność 96%

FMT - doświadczenia własne

Czynniki ryzyka rozwoju CD

- NCHZJ
- wywiad infekcji Covid-19 + antybiotyk
- antybiotyk z innych przyczyn

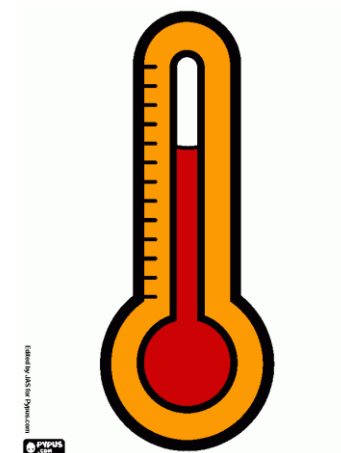
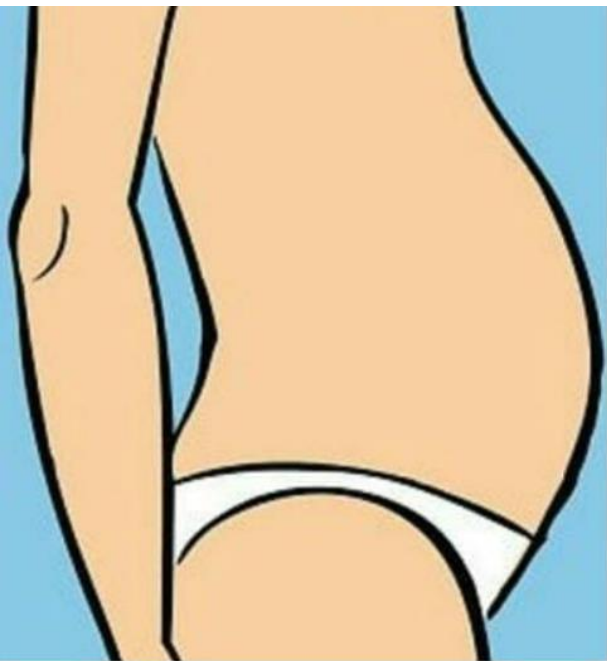


50% leczenie biologiczne (wedolizumab, tofacytynib)

- 80% (12) chorych - śr. po 2 miesiącach;
- 20% (3) – w trakcie leczenia Covid-19

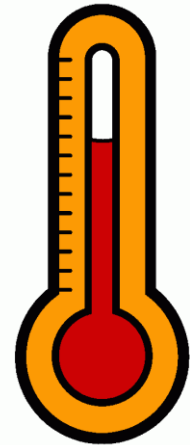
FMT - doświadczenia własne

- Działania niepożądane 3 chorych (11,5%)
 - wzdęcia (związane z FMT)
 - gorączka 39 st. C (niezwiązana z FMT)



FMT - doświadczenia własne

- Działania niepożądane 3 chorych (11,5%)
 - wzdęcia (związane z FMT)
 - gorączka 39 st. C (niezwiązana z FMT)



> Gut. 2021 Jul 6;gutjnl-2021-325010. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325010. Online ahead of print.

Rapid resolution of COVID-19 after faecal microbiota transplantation

Jarosław Biliński^{1 2}, Katarzyna Winter³, Marcin Jasiński⁴, Anna Szczęś⁵, Natalia Bilinska⁶, Benjamin H Mullish⁷, Ewa Małecka-Panas³, Grzegorz W Basak^{4 2}

Czy procedura FMT jest opłacalna dla szpitala?

- Główne rozpoznanie:

A04.7

Inne bakteryjne zakażenia jelitowe - Zapalenie jelita cienkiego i grubego wywołane przez *Clostridium difficile*

- Grupa - Choroby zapalne jelit:

F58E

>65 rż 6127,00 pkt

F58F

<65 rż 4724,00 pkt

4 dni hospitalizacji

Zapobieganie nawrotom CD?

1. Unikanie antybiotykoterapii

2. Profilaktyka wtórna:

wankomycyna 125 mg p.o. 1x dziennie
w ciągu antybiotykoterapii oraz
przez 5 dni po jej zakończeniu

3. Suplementacja wit. D u chorych z grup ryzyka CD

4. FMT zawsze po drugim epizodzie CDI
jako profilaktyka wtórna?

5. Rozważenie profilaktyki pierwotnej:

Wankomycyna (?) Wieloszczepowe probiotyki (?)

u chorych z dużym ryzykiem CD oraz ryzykiem ciężkiego przebiegu i zgonu (?)

STOOL.



IT CAN MEAN A FEW DIFFERENT THINGS, BUT ONLY ONE THAT YOU REALLY WANT TO FIND YOURSELF SITTING ON.

Foraging For Flavor