

Hungarian Medical Journal

Módszertani ajánlás a Clostridium difficile fertőzéshez asszociált hasmenés széklettranszplantációval történő kezeléséhez

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Módszertani ajánlás a Clostridium difficile fertőzéshez asszociált hasmenés széklettranszplantációval történő kezeléséhez
Article Type:	Összefoglaló közlemény
Keywords:	széklettranszplantáció; faecalis bacteriotherápia; Clostridium difficile infekció; pseudomembranosus colitis; módszertan.
Corresponding Author:	Gergely György Nagy, M.D., Ph.D. Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Debrecen, HUNGARY
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Gergely György Nagy, M.D., Ph.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Gergely György Nagy, M.D., Ph.D. Csaba Várvolgyi, M.D. Zoltán Balogh, M.D., Ph.D. Piroska Orosi, M.D., Ph.D. György Paragh, M.D., Ph.D., D.Sc.
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	Világszerte, így hazánkban is drámai növekedést mutat a Clostridium difficile fertőzés okozta enterális megbetegedések előfordulása, sajnos riasztóan magas költségvonzattal, mortalitási mutatókkal, recidíva aránnyal és terápia refrakteritással. Nem meglepő, hogy aktívan folyik alternatív kezelési és megelőzési stratégiák kutatása, fejlesztése és bevezetése. Ezek közül egyelőre egyedül a széklettranszplantáció, más néven faecalis bacteriotherápia kezd nemzetközileg elterjedni, a beavatkozással elérhető kiváló gyógyulási ráta ($\approx 92\%$), alacsony recidíva arány ($\approx 6\%$), valamint biztonságossága és költséghatékonysága miatt. Hazánkban a széklettranszplantáció a betegek számára még nem rutinszerűen hozzáférhető beavatkozás, holott a biztató nemzetközi eredmények alapján jogos elvárás, hogy az eljárás mielőbb kerüljön fel a hazai terápiás palettára. Jelen közleményben a szerzők ehhez szeretnének segítséget nyújtani azzal, hogy az Intézményükben a rendelkezésre álló irodalmi adatok és a klinikai racionalitás alapján kidolgozott széklettranszplantációs protokollt ismertetik. A későbbiekben a hazai szakmai szervezetek és szakértők véleménye, valamint az időközben napvilágot látó újabb adatok alapján egy hivatalosan is elfogadott hazai módszertani ajánlás elkészítése szükséges.

**Módszertani ajánlás a Clostridium difficile fertőzéshez asszociált hasmenés
széklettranszplantációval történő kezeléséhez**

Dr. Nagy Gergely György¹, Dr. Várvolgyi Csaba¹, Dr. Balogh Zoltán¹, Dr. Orosi Piroska², Dr. Paragh György¹

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum (DEOEC), Belgyógyászati Intézet, Intenzív

Terápiás Osztály¹; DEOEC, Népegészségügyi Kar, Kórházhigiéne és Infekciókontroll Tanszék², Debrecen

Rövid cím: Módszertani ajánlás széklettranszplantációhoz

Összefoglaló

1 Világszerte, így hazánkban is drámai növekedést mutat a Clostridium difficile fertőzés okozta enterális
2 megbetegedések előfordulása, sajnos riasztóan magas költségvonzattal, mortalitási mutatókkal, recidiva
3 aránnyal és terápia refrakteritással. Nem meglepő, hogy aktívan folyik alternatív kezelési és megelőzési
4 stratégiák kutatása, fejlesztése és bevezetése. Ezek közül egyelőre egyedül a széklettranszplantáció, más
5 néven faecalis bacteriotherápia kezd nemzetközileg elterjedni, a beavatkozással elérhető kiváló gyógyulási
6 ráta (~92%), alacsony recidiva arány (~6%), valamint biztonságossága és költséghatékonysága miatt.
7 Hazánkban a széklettranszplantáció a betegek számára még nem rutinszerűen hozzáférhető beavatkozás,
8 holott a biztató nemzetközi eredmények alapján jogos elvárás, hogy az eljárás mielőbb kerüljön fel a hazai
9 terápiás palettára. Jelen közleményben a szerzők ehhez szeretnének segítséget nyújtani azzal, hogy az
10 Intézményükben a rendelkezésre álló irodalmi adatok és a klinikai racionalitás alapján kidolgozott
11 széklettranszplantációs protokollt ismertetik. A későbbiekben a hazai szakmai szervezetek és szakértők
12 véleménye, valamint az időközben napvilágot látó újabb adatok alapján egy hivatalosan is elfogadott hazai
13 módszertani ajánlás elkészítése szükséges.

14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37 **Kulcsszavak: széklettranszplantáció, faecalis bacteriotherápia, Clostridium difficile infekció,**
38 **pseudomembranosus colitis, módszertan, protokoll.**

Summary

1
2 The incidence of Clostridium difficile associated enteral disease shows dramatic increase worldwide, with
3
4 appallingly high treatment costs, mortality figures, recurrence rates and treatment refractoriness. It is not
5
6 surprising, that there is significant interest in the development and introduction of alternative therapeutic
7
8 strategies. Among these only stool transplantation (or faecal bacteriotherapy) is gaining international
9
10 acceptance due to its excellent cure rate ($\approx 92\%$), low recurrence rate ($\approx 6\%$), safety and cost-effectiveness.
11
12 Unfortunately faecal transplantation is not available for most patients, although based on promising
13
14 international results, its introduction into the routine clinical practice is well justified and widely expected.
15
16 Authors would like to facilitate this process, by presenting the detailed faecal transplantation protocol
17
18 prepared in their Institution based on the available literature and clinical rationality. Officially accepted
19
20 national methodological guidelines will need to be issued in the future, founded on the expert opinion of
21
22 relevant professional societies and upcoming advances in this field.
23
24
25
26
27
28
29
30
31

32 **Key words: stool transplantation, faecal bacteriotherapy, Clostridium difficile infection,**
33
34 **pseudomembranous colitis, methodology, protocol.**
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Rövidítések jegyzéke

1		
2	ACE	angiotensin converting enzyme
3		
4		
5	AIDS	acquired immune deficiency syndrome
6		
7		
8	CDiff	Clostridium difficile
9		
10		
11	CDiff. AD	Clostridium difficile asszociált hasmenés
12		
13		
14		
15	CRP	C-reaktív protein
16		
17		
18	GFR	glomeruláris filtrációs ráta
19		
20		
21	HBV	hepatitis B-vírus
22		
23		
24	HCV	hepatitis C-vírus
25		
26		
27		
28	HIV	humán immundeficiencia vírus
29		
30		
31	LMWH	alacsony molekulásúlyú heparin (low molecular weight heparin)
32		
33		
34	MRSA	methicillin rezisztens Staphylococcus aureus
35		
36		
37		
38	NG	nasogastricus
39		
40		
41	NJ	nasojejunalis
42		
43		
44	OVSZ	Országos Vérellátó Szolgálat
45		
46		
47	PEG	polyethylen-glycol
48		
49		
50		
51	PPI	proton-pumpa inhibitor
52		
53		
54	PsmC	pseudomembranosus colitis
55		
56		
57	VMRSA	vancomycin-methicillin-rezisztens Staphylococcus aureus
58		
59		
60	VRE	vancomycin-rezisztens Enterococcus
61		
62		
63		
64		
65		

1 A korábban szinte ritkaságnak számító Clostridium difficile (CDiff) fertőzéshez asszociált
2 pseudomembranosus colitis (PsmC) előfordulása napjainkban világszerte – így hazánkban is - drámai
3 növekedést mutat, egyre riasztóbb mortalitási mutatókkal (7-42%), recidíva aránnyal (10-35%), terápia
4 refrakteritással (14-22%) és hospitalizációs költségekkel [1, 2, 3, 4, 5]. Mindezek hátterében a széles
5 spektrumú antibiotikumok gyakori, rutinszerű, nem egyszer meggondolatlan használata, a különböző
6 antibiotikumokra rezisztens és a fokozott toxintermelésre képes baktérium törzsek megjelenése és
7 elterjedése állhat. Számolnunk kell bizonyos hajlamosító tényezők (pl. idős kor, immunszuppresszív terápia,
8 proton-pumpa inhibitor szedése, kórházi kezelés) populációs szinten bekövetkezett növekvő arányú
9 előfordulásával is. Nem túlzás állítani, hogy a CDiff infekció napjaink egyik feltörőben lévő, potenciálisan
10 életet veszélyeztető fertőző betegsége, mely már szinte teljes kórházi osztályok működését képes
11 megbénítani. Ha a fenti tények még nem lennének elegendőek a jelenlegi klinikai gyakorlat globális
12 átértékeléséhez, további fenyegetést jelent, hogy a CDiff fertőzések kezelésére egyre gyakrabban
13 alkalmazott vancomycin per os használta vancomycin-rezisztens Enterococcus (VRE) megjelenésével és
14 ezen törzsekből transzkonjugációval, a már hazánkban is leírt, vancomycin-methicillin-rezisztens
15 Staphylococcus aureus (VMRSA) kialakulásával fenyeget [6, 7, 8]. Nem meglepő, hogy világszerte történnek
16 próbálkozások alternatív kezelési, megelőzési és infekció kontroll stratégiák kidolgozására [9, 10, 11, 12,
17 13]. Ezen alternatív eljárások közül egyelőre egyedül a széklettranszplantáció vagy más néven faecalis
18 bacteriotherápia kezd nemzetközileg elterjedni, elsősorban a beavatkozással elérhető kiváló gyógyulási ráta
19 (~92%) és alacsony recidíva arány (~6%), másodsorban pedig relatív egyszerűsége, biztonságossága és
20 költséghatékonysága miatt [14, 15]. Az eljárás lényege, hogy a CDiff okozta PsmC-ben szenvedő beteg
21 bélrendszerébe egy egészséges személytől nyert, szuszpenzióvá homogenizált székletet juttatunk általában
22 nasogastricus szondán keresztül vagy vastagbéltükrözés során. A normál székletben található fiziológiás
23 baktériumflóra kiszorítja a toxintermelő Clostridium törzset, visszaállítja az élettani bélflórát és ezzel
24 párhuzamosan a tünetek szanálódásához vezet.

25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

Hazánkban a széklettranszplantáció még nem elterjedt beavatkozás, életet veszélyeztető fertőzés
esetén egyedi etikai engedély alapján végzett néhány kezelésről van tudomásunk [16]. A biztató nemzeti
eredmények alapján azonban jogos orvosszakmai és társadalmi elvárás, hogy a széklettranszplantáció,

kerüljön fel a hazai terápiás palettára, mint speciális indikáció esetén alkalmazható kezelési eljárás. A beavatkozás rutinszerű használatához a szükséges jogi és etikai háttér megteremtésén túl egy részletes, a megfelelő szakmai társaságok multidiszciplináris konszenzusán alapuló módszertani ajánlásra is szükség van. Jelen közleményben a szerzők ehhez szeretnének segítséget nyújtani azzal, hogy ismertetik az Intézményükben a rendelkezésre álló irodalmi adatok és a klinikai racionalitás alapján kidolgozott széklettranszplantációs protokollt.

I. A protokoll során használt fontosabb fogalmak

- *Nem-súlyos Clostridium difficile asszociált hasmenés és colitis*: endoscopos és/vagy mikrobiológiai vizsgálattal igazolt toxin termelő *Clostridium difficile* okozta colitis hasmenéssel, szisztémás jelek és tünetek nélkül. Amennyiben endoscoposan a vastagbélben nemcsak gyulladás, hanem a mucosa felszínén jellegzetes álhártyás hólyagcsák is láthatók, akkor *nem-súlyos pseudomembranosus colitistről* beszélünk.
- *Súlyos pseudomembranosus colitis*: endoscopos és/vagy mikrobiológiai vizsgálattal igazolt toxin termelő *Clostridium difficile* okozta colitis hasmenéssel valamint hospitalizációt igénylő szisztémás jelekkel és tünetekkel. Ilyen szisztémás jelnek tekinthető az egyéb okkal nem magyarázható 38° C fok feletti láz, 15 G/l feletti fehérvérsejtszám, kifejezett hasi fájdalom, a kiinduláshoz képest 50%-kal emelkedő szérum kreatininszint, a betegség következtében kialakuló hypoalbuminaemia (25 g/l alatti albuminszint), vagy a napi 10 alkalomnál gyakoribb hasmenés. Automatikusan súlyosnak tekintendő a *pseudomembranosus colitis*, ha intenzív osztályon kezelt betegnél jelentkezik. Colonoscoposan az álhártyás colitis szinte diagnosztikus, azonban mégsem minden esetben obligát (pl. súlyosan immundeficiens vagy gyulladásos bélbetegségben szenvedőkön ritkán hiányozhat).
- *Fulmináns pseudomembranosus colitis*: endoscopos és/vagy mikrobiológiai vizsgálattal igazolt toxin termelő *Clostridium difficile* okozta, rapidan progrediáló colitis, mely életveszélyes szisztémás tünetekkel (magas láz, extrém leukocytosis, hypovolaemia, laktácidosis, shock), szervdiszfunkcióval (akut veseelégtelenség, septicus encephalopathia, légzési elégtelenség) és toxicus megacolonnal vagy acut hassal szövődik.

- *Toxikus megacolon*: ileussal vagy subileussal járó acut vastagbél és distalis vékonybél dilatáció (natív hasi felvételen 7 cm-nél szélesebb colon, niveaukkal), súlyos hasi fájdalommal és szisztémás tünetekkel.
- *Chronicus Clostridium difficile infectio*: heteken-hónapokon keresztül fennálló mikrobiológiai vizsgálattal igazolt toxin termelő *Clostridium difficile* okozta, protein-vesztő enteropathiához vezető fertőzések hasmenés, melynek során általános testi leromlás, fogyás, anaemia, hypoalbuminaemia, oedema, ascites jelenik meg. Terápia refrakteritás esetén jelen módszertani ajánlás szempontjából súlyos fertőzésnek minősül. *Perzisztáló* chronicus fertőzésről beszélünk, ha a tünetek folyamatosan fennállnak, *rekurrálóról* pedig akkor, ha a panaszok kezelésre vagy spontán csökkennek, majd rövidesen újra visszatérnek.
- *Szokványos (konvencionális) kezelés*: a pseudomembranosus colitis mindenkor aktuális hazai és nemzetközi ajánlásoknak megfelelő antibiotikum és szupportív kezelése. Jelen protokoll elkészítésekor napi 4 x 125-500 mg vancomycin per os és/vagy 3 x 250-500 mg iv. vagy per os metronidazol 10-14 napig, a klinikai szituációtól függően.
- *Székettranszplantáció / faecalis bacteriotherápia*: egészséges egyénből nyert, fiziológias baktériumflórát tartalmazó, szuszpenzióvá homogenizált széklet terápiás célból történő bejuttatása pseudomembranosus colitisben szenvedő beteg bélrendszerébe a felső (nasogastricus, nasojejunalis szonda) vagy alsó (colonoscop, beöntés) tápcsatornán keresztül.
- *Széketdonor / donor*: egészséges, részletes kivizsgáláson átesett személy, aki a faecalis bacteriotherápiához székletet biztosít.
- *Recipiens*: *Clostridium difficile* okozta pseudomembranosus colitisben szenvedő egyén, akinél a székettranszplantáció történik.

II. A székettranszplantáció elvégzésének indikációi és kontraindikációi

A faecalis bacteriotherápiát az irodalomban dominálón súlyos, fulmináns [16, 17, 18], terápia refrakter, krónikus [19, 20] vagy több alkalommal recidiváló [21, 22, 23, 24] CDiff infekciók esetén alkalmazták. A pontos indikációk és kontraindikációk tekintetében egyelőre nincs egységes álláspont, de a rendelkezésre álló tapasztalatok, szakértői érvek (kiemelkedő sikerráta, életmentő jelleg, alacsony recidíva

arány, költséghatékonyság, biztonságosság, betegek részéről pozitív fogadtatás) és ellenérvek (fertőző betegségek potenciális átvitele; relatívan alacsony, világszerte körülbelül 300-400 közölt eset; transzplantáció kapcsán felmerülő komplikációk) összesítésével az alábbi ajánlás tehető:

Indikációk

- adekvát, aktuális szakmai irányelveknek megfelelő kezelésre 48 óra alatt nem reagáló, septicus állapotot és szekunder szervdiszfunkciót eredményező, életet veszélyeztető, fulmináns pseudomembranosus colitis,
- adekvát, aktuális szakmai irányelveknek megfelelő kezelésre 7 nap alatt nem reagáló súlyos pseudomembranosus colitis,
- toxicus megacolonnal szövődött pseudomembranosus colitis, ha
 - sebészi beavatkozás (totál colectomia) nem jön szóba
 - sebészi beavatkozás még halasztható
 - beteg nem vállalja a műtétet, de elfogadja a széklettranszplantációt,
- súlyos pseudomembranosus colitis sikeres kezelését követő első súlyos recidíva,
- pseudomembranosus colitis sikeres kezelését követő harmadik recidíva,
- protein-vesztő enteropathiához vezető, terápia refracter chronicus pseudomembranosus colitis.

Abszolút kontraindikációk

- Általában
 - beteg vagy döntési jogkörrel bíró személy beleegyezésének hiánya,
 - akut has, gastrointestinalis perforatio, szabad hasi levegő,
 - friss, alsó gastrointestinalis traktus (jejunum szintjétől aboralisan) megnyitásával járó műtét.
- Felső gastrointestinalis transzplantációs útvonal esetén
 - felső gastrointestinalis vérzés,
 - friss, felső gastrointestinalis traktus (jejunum szintjéig) megnyitásával járó műtét,
 - ileus, subileus,

- csillapíthatatlan hányás.

- Alsó gastrointestinalis transzplantációs útvonal esetén

- diverticulitis antibiotikum kezelése után kialakuló pseudomembranosus colitis.

Relatív kontraindikációk

- Általában

- alapbetegségből kifolyólag rossz életkilátások,
- két korábbi sikertelen széklettranszplantáció,
- kontrollálatlan haemorrhagiás diathesis (coagulopathia, thrombocytopenia),
- súlyos neutropenia.

- Felső gastrointestinalis transzplantációs útvonal esetén

- tünetekkel járó gastroparesis,
- aspiratio veszélyével járó állapotok (gyakori hányás, achalasia, oesophagus diverticulum, tüneteket okozó hiatus hernia, bulbaris vagy pseudobulbaris paresis, tudatzavar),
- oesophagus varicositas,
- percutan endoscopos gastrostoma fennállása.

- Alsó gastrointestinalis transzplantációs útvonal esetén

- toxicus megacolon,
- ismert, panaszokat okozó diverticulosis,
- obstructiót okozó colon tumor.

III. A donorok kiválasztása, kivizsgálása és előkészítése

Bárki lehet donor, akinél az alább részletezett kontraindikációk valamelyike nem áll fenn. Az ideális donor a beteggel közeli kapcsolatban álló, de vele lehetőleg nem egy háztartásban élő, a recipienssel fertőző betegsége alatt nem vagy keveset érintkező, egészséges, fiatal, önkéntes személy, aki vállalja a transzplantációval kapcsolatos kivizsgálásokat. A donorok előszűrésében hasznos segítség az Országos Vérellátó Szolgálat (OVSZ) módszertani levele [25] és az ennek mellékletét képező ún. Véradói Kérdőívnek a

széklettranszplantációhoz adaptált módosítása (1. melléklet). Nem alkalmas donornak, akire az alábbiak valamelyike érvényes [23]:

- fennálló, tisztázatlan aetiologiájú betegség,
- ismert krónikus fertőző betegség,
- ismert malignus betegség,
- fertőzéses eredetű hasmenés az elmúlt fél évben,
- gyulladásos bélbetegség az anamnesisben,
- antibiotikum szedése az elmúlt fél évben,
- kemoterápia, biológiai terápia vagy immunszuppresszív kezelés az elmúlt évben,
- szervpótló kezelésben vagy transzfúzióban részesült az elmúlt évben,
- Creutzfeld-Jakob betegség szempontjából fokozott rizikó (családi anamnesis pozitív, a donor 1980-1996. között legalább egy évet élt az Egyesült Királyságban),
- intravénás kábítószer használat az elmúlt évben,
- veszélyeztető szexuális magatartás, tetoválás, piercing, akupunktúra az elmúlt évben,
- expozíció olyan allergénnel, melyre a recipiens tudottan érzékeny (pl. metamizole, mogoró),
- az előszűrést követő kivizsgálás során kizáró tényező igazolódik.

Az előszűrést követően a transzplantációért felelős orvos személyi igazolvány, útlevel vagy jogosítvány alapján ellenőrzi a választott donor személyazonosságát és azt összeveti az egészségügyi dokumentációban a TAJ-számhoz kapcsolt adatokkal, majd a donor aláírja a későbbiekben a betegdokumentáció részét képező ún. donációs nyilatkozatot (2. melléklet). A donáció előtt az alábbi vizsgálatok elvégzése szükséges:

- a kórelőzmény gondos kikérdezése célirányosan rákérdezve a kizárási kritériumokra és a recipienst potenciálisan veszélyeztető anamneszticus adatokra,
- belgyógyászati vizsgálat,
- rutin laborvizsgálatok (kvantitatív és kvalitatív vérkép, vesefunkció, májfunkció, gyulladásos paraméterek),
- mellkas röntgen,
- 35 év felett vagy releváns anamneszticus adat esetén hasi UH,

- HIV-1/HIV-2 (antitest), hepatitis B (felszíni antigén és antitest), hepatitis C (antitest) és szifilisz (antitest) szerológiai szűrővizsgálat,
- széklet Clostridium difficile toxin kimutatás,
- elektív, nem sürgős transzplantáció vagy súlyosan immunszupprimált recipiens esetén széklettenyésztés és mikroszkópos széklet parazitológiai vizsgálat,
- amennyiben a recipiens súlyosan immunszupprimált (pl. szervtranszplantáción átesett vagy kemoterápia hatása alatt áll), abban az esetben a donor cytomegalia vírus, Epstein-Barr vírus, varicella-zoster vírus, herpes vírus és Toxoplasma gondii szerológiai státuszának tisztázása is szükséges.

Sürgős esetben a donor szerológiai kivizsgálása a folyamat felgyorsítása érdekében az OVSZ bevonásával történhet. Ennek során a donor véradáson megjelenik, mellyel kapcsolatban az OVSZ hivatalból, 24 órán belül elvégzi a szükséges szerológiai vizsgálatokat és ezek eredményéről a donor kérésére és személyes megjelenése esetén hivatalos leletet ad ki.

A donor a donáció előtt lehetőleg bőséges könnyű vegyes táplálékot és folyadékot fogyasszon, kerülve a nehezen emészthető és lebomló táplálékokat (pl. gomba, mák, kukorica, apró magvas gyümölcsök, szőlő), valamint az alkoholt. A transzplantáció optimális időzítése érdekében a donor enyhe hashajtót kaphat.

A friss székletet a donor a széklettranszplantációt végző intézmény által biztosított vastag falú steril műanyag zacskóba üríti, melyet hermetikusan záró tiszta műanyag dobozban szobahőmérsékleten tárolnak a feldolgozásig maximum hat órán keresztül. Kórházi körülmények között a steril eszközök használata azért indokolt, hogy elkerüljük az egészségügyi intézményekben jelen lévő nosocomialis kórokozók bejuttatását a recipiens károsodott nyálkahártyával, csökkent barrier funkcióval rendelkező gastrointestinalis traktusába. Amennyiben a donor a székletet otthonából hozza magával, megengedhető az élelmiszeriparban használatos tiszta, gyári műanyag zacskó használata, de ebben az esetben is szükség van a hermetikusan záró külső tárolóra.

IV. A széklettranszplantáció gyakorlati kivitelezése

A széklettranszplantáció során a széklet bejuttatásának két módja terjedt el, (1) colonoscop segítségével akár a terminális ileumba vagy beöntés formájában a vastagbélbe történő, valamint (2)

nasogastricus illetve nasojejunalis szondán keresztül a felső gastrointestinalis traktusba történő bejuttatás.

1 A rendelkezésre álló irodalmi adatok metaanalízise során a két eljárás kimenetele között nem találtak
2
3 statisztikailag szignifikáns különbséget, bár a colonoscopos eljárás kedvezőbb tendenciákat mutatott [26].
4

5 Összességében a relatívan kis esetszám, a tanulmányokban szereplő heterogén betegpopulációk, valamint a
6
7 standardizált protokollok hiánya miatt, egyelőre nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű tudományos adat
8
9 arra vonatkozóan, hogy a két eljárás közül melyik kedvezőbb. Ezek miatt a döntést racionális alapon, a
10
11 klinikai állapotot, a társbetegségeket, a beteg preferenciáját és az aktuális személyi és tárgyi feltételeket
12
13 figyelembe véve, az előnyöket és hátrányokat gondosan mérlegelve kell meghozni (1. táblázat).
14
15
16

17 18 **A recipiens előkészítése** 19

20
21 A recipiens a beavatkozás előtt elolvassa a részletes betegtájékoztatót (3. melléklet) és tanúk előtt
22
23 aláírja a beleegyező nyilatkozatot (4. melléklet). A későbbi kétségek elkerülése céljából a beavatkozás előtt
24
25 a HIV és hepatitis (HBV, HCV) szerológiai státusz tisztázása szükséges (elég a folyamatban lévő vizsgálat,
26
27 nem kell feltétlenül megvárni az eredményt). A széklettranszplantáció előtt, ha a beteg oralis anticoagulans
28
29 kezelésben részesül, azt fel kell függeszteni és helyette LMWH adására áttérni a szakmai irányelveknek
30
31 megfelelően. A transzplantáció előtt legalább 12 órával az LMWH adását is szüneteltetni kell (kivéve
32
33 mechanikus műbillentyűt viselő és zajló thromboemboliás kórkép miatt anticoagulált betegek esetét), majd
34
35 a beavatkozás után 6 órával, ha korai szövődmény nem lépett fel, lehet a véralkóagglutációt újraindítani.
36
37
38
39

40
41 A transzplantációhoz szükséges donorkivizsgálás és előkészületek alatt a recipiens részesüljön adekvát,
42
43 szakmai irányelveknek megfelelő CDiff ellenes antibiotikum kezelésben, mely súlyos esetekben a
44
45 transzplantáció előtti nap este, enyhébb esetekben három nappal előtte elhagyandó, hogy a bejuttatott
46
47 fiziológiás baktériumflóra kolonizációs esélye ne csökkenjen. Egyéb okból folyamatban lévő antibiotikum
48
49 kezelés fenntartásáról vagy felfüggesztéséről az infekció jellegétől és súlyosságától függően, gondos egyéni
50
51 mérlegelés alapján kell dönten. Ha a széklettranszplantáció nem sürgető, meg kell várni az egyéb fertőző
52
53 betegség szanálódását és csak az antibiotikum elhagyása után elvégezni a beavatkozást.
54
55
56

57 Egy nappal a tervezett beavatkozás előtt a beteg állapotához adaptált bélelőkészítés szükséges az
58
59 alábbi ajánlás szerint:
60
61
62
63
64
65

- Ha a beteg állapota elfogadható, nincs subileus, profúz hasmenés vagy alarmírózó hasi tünet, akkor teljes bélelőkészítés 3-4 liter polyethylenglycol (PEG) tartalmú mosófolyadékkal és elektrolit tartalmú laxatívummal. Hyperosmoticus és stimuláló laxatívumok kontraindikáltak.
- Ha a beteg gyenge állapotú, erős hasmenése van jelentős haspuffadás mellett, de nincs subileus vagy alarmírózó hasi tünet, akkor óvatos bélelőkészítés jön szóba osztott dózisé PEG tartalmú mosófolyadékkal (este 1-2 liter, reggel 1-2 liter).
- Ha a beteg kritikus, elesett állapotú és van alarmírózó hasi tünet vagy subileus, akkor bélelőkészítés nem szükséges, esetleg tiszta vizes beöntés alkalmazható.

A bélelőkészítés célja a Clostridium csíraszám csökkentése a tápcsatornában, ezért alkalmazása mind az alsó, mind pedig a felső gastrointestinalis traktusba történő transzplantáció előtt indokolt, bár utóbbinál a kevésbé erélyes előkészítés vagy akár annak elhagyása is elfogadható [27]. Ha bélelőkészítés történik, előtte gondoskodni kell a haemodinamika stabilizálásáról, az intravascularis volumenstátusz rendezéséről és az esetleges ioneltérések korrekációjáról. A széklettranszplantációra kerülő betegeknél pseudomembranosus colitis szövődményeként kialakuló hypoalbuminaemia miatt, generalizált oedema ellenére is, gyakori a csökkent intravascularis volumen! A hasmenés, fehérje-vesztő enteropathia, malnutritio, táplálkozási képtelenség, esetleges parenteralis táplálás gyakran jár együtt hyponatraemiával, hypocalcaemiával és hypophosphataemiával, valamint a gyakori heveny veseelégtelenség miatt mind hypo-, mind hyperkalaemia előfordulhat. A kezeletlen hypocalcaemia és hypophosphataemia az előkészítés alatti volumenvesztéssel párhuzamosan shockot okozhat! Az előkészítés alatt gondoskodni kell a megfelelő kalóriabevitelről parenteralis formában, mert a legyengült betegek nem viselik el a beavatkozással járó koplalást! Szintén fontos a vízhajtók és vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, különösen az ACE-gátlók és angiotenzin-receptor-blokkolók dózisének ésszerű csökkentése vagy azok kihagyása!

Felső tápcsatornába történő transzplantáció esetén a beavatkozás előtti este és a kezelés napján reggel 40-40 mg pantoprazol vagy egyéb proton-pumpa inhibitor (PPI) adása javasolt, hogy a transzplantátum baktériumflóráját ne károsítsa a gyomorsav. A transzplantációt követően PPI alkalmazása, ha egyéb indikáció nem áll fenn, kifejezetten kontraindikált, mert a gyomorsav véd a CDiff infekció ellen.

Közelmúltban megjelent nagy metaanalízis eredményei alapján PPI alkalmazása önmagában is 68%-kal növeli a PsmC előfordulási gyakoriságát [28].

Alsó tápcsatornába történő transzplantáció esetén, a colonoscopus előkészítést követően, a beavatkozás előtti reggel dupla dózisú (kb. 8 mg) loperamid vagy egyéb hasfogó adása javasolt (ha nincs ileus-subileus), hogy a transzplantátum minél tovább a vastagbélben maradjon.

A transzplantátum előkészítése és ezzel kapcsolatos infekciókontroll intézkedések

A széklet előkészítését egy erre kijelölt helyiségben kell végezni. A helyiségben kiöntő, kézmosó csap szükséges, bútorzatainak és falainak moshatónak és fertőtleníthetőnek kell lenni, továbbá előnyös, ha van biológiai biztonsági fülke. A donor által leadott székletből steril fiziológiás sóoldat hozzáadásával folyékony homogenizátumot készítünk egy erre a célra rendszeresített, hermetikusan zárható tartállyal rendelkező háztartási turmixgép segítségével. Egységnyi térfogatú széklethez körülbelül 2-3-szoros térfogatnyi fiziológiás sóoldatot kell adni a megfelelő konzisztenciájú homogenizátum eléréséhez. A homogenizátumot steril gézlapon keresztül kell átszűrni, hogy a felszíváshoz használatos 50-200 ml-es fecskendők, illetve a colonoscop munkacsatornája vagy a nasogastricus-nasojejunalis szonda ne tömeszelődjön el. A székletből készített oldat tárolására sterilizálható vagy steril egyszerhasználatos edényt kell használni. A sterilitásra ez esetben is azért van szükség, hogy a károsodott barrier funkciójú bélrendszerbe ne juthasson nosocomialis multirezisztens pathogen. A széklet előkészítését végző személynek védőfelszerelést kell viselni, ami tartalmazza az egyszerhasználatos köpenyt, cipővédőt, sapkát, szemüveget, ún. „Filtering Face Piece” (FFP) 2-típusú maszkot, egyszerhasználatos kesztyűt. Fertőző betegségben szenvedő, antibiotikumot szedő vagy egyéb szempontból veszélyeztetett dolgozó a széklettranszplantációban nem vehet részt! A székletmaradékot és minden széklettel kontaminálódott anyagot veszélyeshulladék ledobóba kell tenni. A turmixgépet tisztítás, fertőtlenítés után magas szinten fertőtlenítyük, a többi eszközt pedig lehetőség szerint sterilizálóba küldjük. A helyiséget a művelet után zárófertőtlenítyük sporocid hatású szerrel.

Bejuttatás a felső gastrointestinalis traktusba

A felső emésztőtraktuson keresztül végzett széklettranszplantációról szóló közleményekben leggyakrabban nasogastricus, ritkábban nasojejunalis szonda alkalmazásáról számolnak be. Az irodalomban

leírnak ugyan gastroscopia során végzett széklettranszplantációt is [29], de ez a szondán keresztüli beavatkozáshoz viszonyítva nem jár érdemi előnyökkel, ellenben nagyobb megterhelés a beteg számára és számos veszélyt rejt magában (elsősorban faeculens aspiratiós pneumonia), így végzése rutinszerűen nem ajánlott. Az NJ-szonda használata összességében racionálisabbnak tűnik, ha a behelyezéséhez szükséges feltételek adottak. A két eljárás között az előnyök és hátrányok egyedi mérlegelése alapján érdemes dönteni (2. táblázat).

A szonda behelyezése a beteg előkészítését követően *lege artis* történik. A szonda helyzetét röntgennel ellenőrizni és azt dokumentálni kell. A rossz helyzetben (oesophagus, oesophagus diverticulum, hiatus hernia, trachea) lévő szondán keresztül történő transzplantáció fatális következményekkel (faeculens aspiratiós pneumonia) járhat. A preparátum bejuttatása előtt a gyomortartalmat enyhe vákummal leszívjuk, vagy gravitációs segítséggel lebocsátjuk. A szondán át 25-50 gramm székletet 50-100 ml homogenizátum formájában fecskendezünk be, ami után a beteget néhány órán keresztül félülő helyzetben fektetjük. A bélmotilitás fokozására és a hányinger csökkentésére 20 mg iv. metoclopramid alkalmazható, ha adásának ellenjavallata nem áll fenn. Irodalmi adatok alapján az esetek döntő többségében már egyszeri transzplantáció elég a remisszió eléréséhez, bár vannak akik a szondát öt napig helyben hagyva naponta ismétlik a bacteriotherápiát. Amennyiben a transzplantáció nem a beteg elkülönítő kórtermében történt, az érintett helyiséget a művelet után zárófertőtlenítjük sporocid hatású szerrel.

Bejuttatás az alsó gastrointestinalis traktusba

A művelet történhet colonoscoposan, vagy beöntés formájában, illetve a két eljárás kombinálásával. Az újabb irodalmi adatok elsősorban a vastagbéltükrözéssel egybekötött eljárásról számolnak be, mechanizmusát tekintve is ez tűnik racionálisabbnak, ezért amennyiben a colonoscopiának kontraindikációja nem áll fenn, ezt a módszert javasoljuk. A 3. táblázat alapján lehet mérlegelni a két eljárási forma előnyeit és hátrányait.

A recipiens előkészítését követően colonoscoppal a lehető legmagasabbra, optimális esetben a terminális ileumba hatolunk, és itt kezdjük meg a széklet homogenizátum beadását 50 ml-es fecskendő segítségével a colonoscop munkacsatornáján keresztül. A transzplantátumot az eszközzel folyamatosan kifelé haladva eloszlatjuk a colon teljes terjedelmében, úgy, hogy lehetőleg nagyobb dózis kerüljön a

proximális szakaszba, különösen a caecum kúpba. Összesen kb. 100-250 gramm széklet beadása szükséges 250-500 ml térfogatú homogenizátum formájában. Beöntés esetén a teljes mennyiséget enema formájában a colonba juttatjuk, de fontos megjegyezni, hogy ilyenkor a transzplantátum általában csak a flexura lienálisig jut el.

A beavatkozást követően a beteg jobb oldaltfekvő helyzetben marad néhány órán keresztül, hogy a transzplantátum a lehető leghosszabb ideig a vastagbélben maradjon. Irodalmi adatok alapján az esetek döntő többségében már egyszeri transzplantáció is elég a remissio eléréséhez, de szükség esetén a transzplantáció beöntés formájában még öt napon keresztül napi rendszerességgel ismételhető. Colonoscoppal történő beavatkozás esetén a beteg hasi státuszát 12 órán keresztül fokozattan kell észlelni, a májtompulat meglétének a jobboldali medioclavicularis vonalban és középső hónaljvonalban történő rendszeres ellenőrzésével, szükség esetén natív hasi röntgen felvétellel. A beavatkozás után a colonoscopot a megszokott módon tisztítjuk és fertőtlenítjük. Amennyiben a transzplantáció nem a beteg elkülönítő kórtermében történt, az érintett helyiséget a művelet után zárófertőtlenítjük sporocid hatású szerrel. A transzplantáció során a személyzet a fent részletezett védőfelszerelést kell, hogy viseljen.

Utógondozás

A felső tápcsatornába történő transzplantáció után 1-2 órával, az alsó tápcsatornába történő transzplantáció után 6 órával a per os táplálás megkezdhető, ha annak egyéb ellenjavallata nincs. Fontos a rostús táplálkozás (pl. alma, körte, répa, spenót, búzakorpa, zabkorpa, barnarizs stb.), hogy a beadott baktériumflórának kellő felszín álljon rendelkezésre a kolonizációhoz. Szondatáplálásban részesülő betegeknek rostot is tartalmazó szondatápot alkalmazzunk. Körülbelül a transzplantációt követő hét nap során dől el a beavatkozás kimenetele. Ebben az időszakban az alábbi paraméterek rendszeres, naponta-kétnaponta történő ellenőrzésével lehet következtetni a transzplantáció sikerére:

- csökkenő tendenciát mutató fehérvérsejtszám és CRP,
- csökkenő tendenciát mutató székletszám és hasi panaszok,
- láz, hőemelkedés csökkenése, megszűnése,
- növekvő albuminszint,
- negatívvá váló széklettenyésztés,

- normál székletflóra megjelenése.

1 Pozitív tendencia esetén szupportív kezelés és megfigyelés szükséges, míg negatív tendencia esetén
2
3 mérlegelendő ismételt transzplantáció elvégzése vagy antibiotikum kezelés megkezdése. Székletvizsgálat
4
5 esetén az anaerob tenyésztés tekinthető az arany-standardnak, mert toxint még napokkal később is ki lehet
6
7 mutatni.
8
9

10 **Konklúziók**

11
12 A széklettranszplantáció (faecalis bacteriotherápia) egy körülményesnek tűnő, de relatívan egyszerű,
13
14 gyors, biztonságos, költséghatékony és potenciálisan életmentő beavatkozás a fulmináns, recidiváló vagy
15
16 terápia refrakter Clostridium difficile fertőzések kezelésére. A műveletnek ma még nincs nemzetközileg
17
18 kialakított, elfogadott standardizált protokollja. A dolgozatban bemutatott módszertani leírás segítséget
19
20 nyújt a hazai szakemberek számára ezen új eljárás bevezetéséhez, és szélesebb körű alkalmazásához.
21
22 Szerzők bíznak abban, hogy ajánlásuk az illetékes infektológiai és gastroenterológiai szakmai szervezeteket
23
24 egy végleges, hivatalosan is elfogadott széklettranszplantációs protokoll mielőbbi elkészítésére sarkallja.
25
26 Amennyiben hosszabb távon, nagy beteganyagban is igazolódna a nemzetközi irodalomban publikált
27
28 kedvező tapasztalatok, úgy az indikáció kiszélesedésével, alkalmazásának elterjedésével, kivitelezésének
29
30 egyszerűsödésével számolhatunk [30]. Mindezek egyúttal a jelenlegi gyógykezelési és megelőzési
31
32 gyakorlatunk átértékelését követelhetik meg.
33
34
35
36
37
38
39

40 Tekintettel arra, hogy ezen a területen jelenleg is aktív kutatás folyik, a bemutatott szakmai ajánlás az
41
42 újabb tudományos adatok és klinikai tapasztalatok birtokában, valamint a hazai szakértők véleménye
43
44 alapján bizonyosan revízióra fog szorulni.
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Irodalomjegyzék

1. Freeman, J., Bauer, M.P., Baines, S.D., et al.: The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2010, 23(3), 529-549.
2. Louie, T.J., Miller, M.A., Mullane, K.M., et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364(5), 422-431.
3. Cornely, O.A., Miller, M.A., Louie, T.J., et al.: Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, 55(Suppl 2), S154-161.
4. Vardakas, K.Z., Polyzos, K.A., Patouni, K., et al.: Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2012, 40(1), 1-8.
5. Wiegand, P.N., Nathwani, D., Wilcox, M.H., et al.: Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J. Hosp. Infec.*, 2012, 81(1), 1-14.
6. Chang, S., Sievert D.M., Hageman, J.C., et al.: Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348(14), 1342-1347.
7. Weigel, L.M., Clewell, D.B., Gill, S.R., et al.: Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science*, 2003, 302, 2569-1571
8. Méhes, L., Taskó S., Székely, A., et al.: Phagocytosis and intracellular killing of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strains. *J. Med. Microbiol.*, 2012, 61(Pt2), 198-203.
9. Butala, P., Divino, C.M.: Surgical aspects of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Am. J. Surg.*, 2010, 200(1), 131-135.
10. O'Horo, J., Safdar, N.: The role of immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Int. J. Infect. Dis.*, 2009, 13(6), 663-667.
11. Foglia, G., Shah, S., Luxemburger, C., et al.: *Clostridium difficile*: Development of a novel candidate vaccine. *Vaccine*, 2012, 30, 4307-4309.

12. Roberts, A., McGlashan, J., Al-Abdulla, I., et al.: Development and evaluation of an ovine antibody-based platform for treatment of *Clostridium difficile* infection. *Infect. Immun.*, 2012, 80(2), 875-882.
13. Venugopal, A., Johnson, S.: Current state of *Clostridium difficile* treatment options. *Clin. Inf. Dis.*, 2012, 55(S2), S71-76.
14. Gough, E., Shaikh, H., Manges, A.R.: Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2011, 53(10), 994-1002.
15. Guo, B., Harstall, C., Louie, T., et al.: Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012, 35(8), 865-875.
16. Nagy, G.G., Várvolgyi, Cs., Paragh, Gy.: The successful treatment of life-threatening, therapy refractory *Clostridium difficile* infection associated pseudomembranous colitis with faecal transplantation. [Életet veszélyeztető, terápiá refrakter *Clostridium difficile* fertőzés okozta pseudomembranosus colitis sikeres kezelése széklettranszplantációval.] *Orv. Hetil., közlésre elfogadva.*
17. Eiseman, B., Silen, W., Bascom, G.S., et al.: Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 1958, 44, 854-859.
18. You, D.M., Franzos, M.A., Holman, R.P.: Successful treatment of fulminant *Clostridium difficile* infection with fecal bacteriotherapy. *Ann. Intern. Med.*, 2008, 148(8), 32-633.
19. Yoon, S.S., Brandt, L.J.: Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2010, 44(8), 562-566.
20. Russell, G., Kaplan, J., Ferraro, M., et al.: Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics*, 2010, 126(1), 239-242.
21. Aas, J., Gessert, C.E., Bakken, J.S.: Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 36(5), 580-585.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
22. Rohlke, F., Surawicz, C.M., Stollman, N.: Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2010, 44(8), 567-570.
23. Kelly, C.R., Leon, L., Jasutkar, N.: Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients. *Methodology and Results. J. Clin. Gastroenterol.*, 2012, 46, 145-149.
24. Mattila, E., Uusitalo-Seppala, R., Wuorela, M., et al.: Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterol.*, 2012, 142, 490-496.
25. Ed: Szabó, Zs., Baróthné Tóth, K., Hoffer, I., et al.: Véradók nyilvántartása, véradás előtti kivizsgálása és a teljes vér vétele. Az OVSZ módszertani levele 2. kiadás. OVSZ, Budapest, 2009.
26. Postigo, R., Kim, J.H.: Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review and pooled analysis. *Infection*, 2012, 40, Epub. ahead of print.
27. Bakken, J.S.: Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*, 2009,15(6), 285-289.
28. Koretz, R.L.: Review: Proton-pump inhibitors are associated with increased risk for *Clostridium difficile* infection. *Ann. Intern. Med*, 2012, 157(4), 2-13.
29. Garborg, K., Waagsbo, B., Stallemo, A., et al.: Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2010, 42(11-12), 857-861.
30. Aroniadis, O.C., Brandt, L.J.: Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2012, 28, 1-6.

46 Levelező szerző: Dr. Nagy Gergely György
47
48 Cím: Debreceni Egyetem, OEC
49
50 Belgyógyászati Intézet
51
52
53 Nagyerdei krt. 98.
54
55 4032, Debrecen
56
57 Email: ngergely@hotmail.com
58
59
60
61
62
63
64
65

1. Táblázat

	Felső tápcsatornába juttatás	Alsó tápcsatornába juttatás
Előny	<ul style="list-style-type: none"> • egész tápcsatorna expozíciója lehetséges • Clostridium enteritisre is hatékony lehet • könnyen, helyben kivitelezhető • bélelőkészítés lehet kevésbé erélyes • nincs komoly perforációs veszély • endoscopos szakembert, eszközt nem igényel • a beteg számára nem túl megterhelő 	<ul style="list-style-type: none"> • nem okoz kontaminált vékonybél syndromát • pneumonia veszélye nem áll fenn • regurgitatio, aspiratio nem léphet fel • nagyobb mennyiség transzplantálható • fertőzés predilekciós helyén koncentrálnak • subileusban is megkísérrelhető • gyomorsav nem befolyásolja
Hátrány	<ul style="list-style-type: none"> • kontaminált vékonybél syndromát okozhat • faeculens aspiratiós pneumonia veszélye • hányás és regurgitatio veszélyes lehet • kisebb mennyiség transzplantálható • nem a fertőzés fő helyén koncentrálnak • subileusban-ileusban kontraindikált • gyomorsav ronthatja a hatékonyságát 	<ul style="list-style-type: none"> • Clostridium enteritisre hatása kérdéses • fontosabb a jó bélelőkészítés • komoly a perforáció veszélye • gázinsufflatio ileust eredményezhet • optimálisan endoscopos szakembert igényel • nehezebb az időzítés, eszközt igényel • a beteg számára kellemetlen, megterhelő

1. táblázat: A felső és az alsó tápcsatornán keresztül történő széklettranszplantáció potenciális előnyei és hátrányai

2. Táblázat

	NG-szonda	NJ-szonda
Előny	<ul style="list-style-type: none">• könnyű behelyezni• nem igényel szakembert• nem kell transzportálni a beteget• nagyobb mennyiség transzplantálható• vastagabb, nem tömeszelődik el• több az irodalmi adat használatáról	<ul style="list-style-type: none">• jóval kisebb a regurgitatio veszélye• hányás esetén kevésbé veszélyes• faeculens pneumoniát ritkábban okoz• gyomorsav-szekréciónak nem szükséges gátolni• gastroparesis nem befolyásolja• vékony, így jobban tolerálják a betegek
Hátrány	<ul style="list-style-type: none">• nagyobb a regurgitatio veszélye• hányás esetén veszélyes és hatástalan• faeculens pneumoniát könnyen okoz• gyomorsav-szekréciónak gátolni kell• gyakori a gastroparesis• vastag, így kevésbé tolerálják a betegek	<ul style="list-style-type: none">• nehéz behelyezni, gyakran endoscop szükséges• gastroenterológus szakembert igényel• röntgenbe kell transzportálni a beteget• kisebb mennyiség transzplantálható• vékonyabb, könnyen eltömeszelődik• kevesebb irodalmi adat van a használatáról

2. táblázat: A nasogastricus és nasojejunalis szondán keresztül történő széklettranszplantáció potenciális előnyei és hátrányai

3. Táblázat

	Colonoscop	Beöntés
Előny	<ul style="list-style-type: none">• fel lehet mérni a colitis súlyosságát• verifikálni lehet a diagnózist• dokumentálni lehet a beavatkozást• a colon teljes felülete kezelhető• elérhető a terminalis ileum is• könnyebb tartani a transzplantátumot	<ul style="list-style-type: none">• könnyen, olcsón, bármikor kivitelezhető• nem igényel gastroenterológust• kisebb a perforatio veszélye• nem szükséges levegő befúvása• a beteg számára nem megterhelő• naponta ismételhető
Hátrány	<ul style="list-style-type: none">• eszköz-, költség- és szervezésigényes• gastroenterológus bevonása szükséges• perforáció veszélyével jár• subileust komplettálhat az insufflatio• beteg számára kellemetlen• nehezen ismételhető	<ul style="list-style-type: none">• nem lehet felmérni a colitis súlyosságát• nem lehet verifikálni a diagnózist• nem lehet dokumentálni a beavatkozást• kérdéses, hogy a proximális colon elérhető-e• a terminalis ileum nem érhető el• nehezebb benntartani a transzplantátumot

3. táblázat: A vastagbéltükrözéssel egybekötött, colonoscop munkacsatornáján keresztül és a beöntés formájában történő széklettranszplantáció potenciális előnyei és hátrányai

Mellékletek

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1. melléklet: Az előszűrést megkönnyítő kérdőív széklettranszplantációhoz donorok számára

2. melléklet: Beleegyező nyilatkozat széklettranszplantációhoz donorok számára

3. melléklet: Betegtájékoztató széklettranszplantációhoz

4. melléklet: Beleegyező nyilatkozat széklettranszplantációhoz recipiensek számára

Kérdőív széklettranszplantációhoz donorok számára*

		IGEN	NEM
1			
2			
3			
4	Általános kérdések		
5	Egészségesnek érzi-e magát?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Áll-e kivizsgálás alatt tisztázatlan betegséggel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Kezelik-e valamilyen betegséggel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Szed-e bármilyen gyógyszert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Dolgozik-e fertőző anyagokkal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Tud-e a családjában Creutzfeld-Jakob betegségről?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Élt-e 1980-1996 között legalább egy évet az Egyesült Királyságban?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Adott-e már vért?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Zárták-e már ki véradásból?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Van-e vagy volt-e krónikus fertőző betegség?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Van-e vagy volt-e nemi betegsége (HIV-fertőzés, AIDS, szifilisz)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Van-e vagy volt-e malignus (rosszindulatú) daganatos betegsége?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Van-e vagy volt-e gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegsége?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Vannak-e visszatérő hasi panaszai, székelési rendellenességei?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19			
20	Egy éven belül:		
21	Kapott-e vérkészítményt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Részesült-e szervpótló (művese, plazmacsere) kezelésben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Részesült-e kemo-, biológiai vagy immunszuppresszív terápiaiban?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Kapott-e tetoválást, testékszert, akupunktúrás kezelést?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Volt-e fertőzés átvitele szempontjából kockázatos nemi kapcsolata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Használt-e intravénás kábítószer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Volt-e kullancs-csípése?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Volt-e állatharapása?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Volt-e endoszkópos vizsgálata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Járt-e egzotikus országban?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31			
32	Fél éven belül:		
33	Volt-e fertőző eredetű hasmenése?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34	Szedett-e antibiotikumot?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35	Volt-e lázas fertőző betegsége?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			
61			
62			
63			
64			
65			

*Az Országos Vérellátó Szolgálat által rendszeresített ún. Véradói Kérdőívnek a széklettranszplantációhoz adaptált verziója.

Donációs nyilatkozat széklettranszplantációhoz

1
2
3
4
5
6 Donor neve:

7
8 Születési dátum:

9
10 TAJ-szám:

11
12 Telefonos elérhetőség:

13
14
15
16
17 Jelen nyilatkozat aláírásával önként, külső kényszer vagy anyagi ellenszolgáltatás
18 nélkül, segítő szándékkal vállalom, hogy súlyos álhártyás vastagbélgyulladásban
19 szenvedő hozzátartozóm számára széklettranszplantációhoz donorként közreműködöm.
20 Kijelenetem, hogy nincs eltitkolt betegségem, nincs tudomásom arról, hogy fertőző
21 betegségben szenvednék és a jelen nyilatkozat mellékletét képező kérdőívet a legjobb
22 tudásom szerint, a valóságnak megfelelően töltöttem ki. Az előkészületek során
23 szükséges vizsgálatokat és amennyiben az szükséges, az önkéntes véradást vállalom. A
24 sikeres kezeléshez a lehetőségekhez mérten együttműködésem biztosítom.
25
26
27
28
29
30
31

32
33
34 Aláírás (donor)
35
36
37

38
39
40 Aláírás (kezelőorvos)
41
42
43

44
45
46 Aláírás (tanú)
47
48
49

50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Tájékoztató széklettranszplantációról

1
2
3 Ön vagy hozzátartozója súlyos álhártyás vastagbélgyulladásban (orvosi szaknyelven
4 pseudomembranosus colitisben) szenved, ezért az alábbi tájékoztatóban egy új, az Ön
5 beleegyezését és aktív közreműködését igénylő kezelési eljárásról szeretnénk
6 felvilágosítást nyújtani.
7

8
9 Az álhártyás vastagbélgyulladás egy életveszélyes megbetegedés, mely során –
10 általában valamilyen hajlamosító tényező hatására –, egy mérgező anyagot (toxint)
11 termelő baktériumfaj szaporodik el a vastagbélben ott súlyos gyulladást, következményes
12 hasmenést, fogyást, általános testi leromlást, alkalomadtán pedig bélelhalást és
13 vérmérgezéses állapotot okozva. A baktériumot Clostridium difficilének nevezik, melynek
14 toxinja károsítja a vastagbél nyálkahártyáját és ott nagyfokú gyulladást, vizenyőt és
15 sejtelhalást vált ki. Ez a kórokozó a környezetünkben sok helyen fellelhető, akár
16 egészséges emberek vastagbélében is, azonban egészségesekben a bélben élő többi, ún.
17 „jó” bélbaktérium a Clostridium elszaporodását megakadályozza. Ha ez az ún. jó
18 baktériumflóra valamilyen okból elpusztul vagy összetételében megváltozik, akkor adódik
19 lehetőség a Clostridium elszaporodására és az álhártyás vastagbélgyulladás
20 kialakulására. Ilyen hajlamosító tényező lehet egy bélfőrárt károsító antibiotikum kezelés
21 vagy bélműtét, de gyakran a beteg immunhiányos állapota (idős kor, daganatos betegek
22 kemoterápiája, szteroid kezelés) is szerepet játszik a fertőzés kialakulásában.
23
24

25 Sajnos az utóbbi években a fejlett országokban, így hazánkban is, egyelőre ismeretlen
26 okból halmozottan kezd előfordulni az álhártyás vastagbélgyulladás. A súlyos forma
27 halálhoz vezet, egyes tanulmányok és saját tapasztalatunk szerint elérheti a 20-30%-ot is.
28 Hagyományosan az álhártyás vastagbélgyulladás kezelése a kiváltó tényező
29 megszüntetéséből és ezzel párhuzamosan adott, a Clostridium difficilére ható
30 antibiotikummal történik. Az esetek egyre növekvő hányadában észleljük azonban, hogy a
31 szokványos kezelésre a betegség nem vagy csak alig reagál. Ebben az esetben egy új,
32 nemzetközileg is elfogadott kezelési eljárás a **széklettranszplantáció** vagy más néven
33 **széklet baktérium terápia**. Az eljárás lényege, hogy egy egészséges személytől (donor)
34 nyert, oldattá alakított székletet juttatunk a beteg (recipiens) bélrendszerébe
35 gyomorszondán át vagy vastagbéltükrözés segítségével. A székletben lévő egészséges
36 („jó”) baktériumflóra kiszorítja a mérget termelő Clostridium törzset és gyorsan helyreállítja
37 az élettani bélfőrárt. Számos tudományos közlemény számol be a fenti eljárással kiváló
38 eredményekről, egyes vizsgálatokban csaknem minden betegnél gyógyulást lehetett elérni
39 már egy vagy két kezeléssel.
40
41

42 A széklettranszplantációhoz az ideális donor egy teljesen egészséges, fiatal, lehetőleg
43 a beteghez közeli kapcsolattal fűződő, de vele nem egy háztartásban élő, a betegsége
44 alatt a beteggel rendszeresen nem találkozó egyén, aki az elmúlt hónapokban nem volt
45 beteg és nem szedett antibiotikumot. A donor a beavatkozás előtt megfelelő kivizsgáláson
46 és mikrobiológiai szűrésen esik át a transzplantációra vonatkozó szabályok szerint
47 (belgyógyászati vizsgálat, rutin laborvizsgálat, mellkas röntgen, széklettenyésztés, egyes
48 átvihető fertőző betegségek kizárása). Előfordulhat, hogy a beavatkozás felgyorsításához
49 a donorok vizsgálatának egy része véradással egybekötöttén történik a Vérellátóban. Erre
50 egyes esetekben azért van szükség, mert véradás során a Vérellátó 24 órán belül el tudja
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 végezni a HIV, szifilisz és fertőző májgyulladás szűrőtesztjeit. A donorokat a donáció
2 során érdemi veszély vagy kellemetlenség nem éri, invazív beavatkozásra nincs szükség,
3 mindössze egy vagy két vérvétel (egy a belgyógyászati vizsgálat során, egy pedig
4 esetlegesen a véradáskor) történik a többi nem-invazív vizsgálat mellett. A donáció előtt a
5 donor enyhe hashajtót kaphat.

6 A széklettranszplantációban részesülő recipiens számára a beavatkozás potenciális
7 veszélyeket is magában rejt, azonban ezek előfordulási gyakorisága lényegesen
8 alacsonyabb, mint a betegségből származó halálozás. A nemzetközi tanulmányokban
9 kevesebb, mint 1% volt a beavatkozás szövődményrátája, fertőző betegség átviteléről
10 pedig nem számoltak be. Ennek ellenére potenciálisan az alábbi szövődmények
11 lehetségesek: vastagbél sérülés és átlukadás a vastagbéltükrözés során,
12 hashártyagyulladás, fertőző betegség átvitele a donor szervezetéből a betegbe, vérzés
13 vagy esetleg tüdőgyulladás amennyiben a transzplantáció a gyomorba vezetett szondán
14 keresztül történik. Ezek a szövődmények akár halálos kimenetelűek is lehetnek, vagy
15 műtéti beavatkozást tehetnek szükségessé. Amennyiben a beavatkozás
16 vastagbéltükrözés során történik, fontos annak tudomásul vétele, hogy ebben a
17 helyzetben a vastagbéltükrözés diagnosztikus értéke korlátozott, daganatos betegség
18 biztos kizárására nem alkalmas.

19 Hazánkban a széklettranszplantáció még nem elterjedt, könnyen hozzáférhető
20 beavatkozás, ezért még nem állnak rendelkezésre adatok hatékonyságáról a magyar
21 betegpopuláció esetén. Egyelőre a beavatkozás egyedi megbeszélés és egyeztetés
22 alapján, életveszélyes és/vagy szokványos kezelésre nem reagáló álhártyás
23 vastagbélgyulladásban történik egyedi kutatásaitikai engedély birtokában.

24 Amennyiben a fenti tájékoztató és kezelőorvosával történt személyes konzultáció
25 alapján, a lehetséges kockázatot és hasznot mérlegelve, a beavatkozás lényegét
26 megértve a széklettranszplantáció mellett döntött és a beavatkozás elvégzését kéri, kérjük
27 írja alá az alábbi beleegyező nyilatkozatot, valamint jelen tájékoztató mindkét számozott
28 oldalát lássa el névjegyével!

Belegyező nyilatkozat széklettranszplantációhoz

Beteg neve:

Születési dátum:

TAJ-szám:

Telefonos elérhetőség:

A jelen nyilatkozat részét képező, az álhártyás vastagbélgyulladásal és ennek kezelésére alkalmazott széklettranszplantációval kapcsolatos részletes tájékoztatót elolvastva és megértve, kezelőorvosommal történt részletes konzultációt követően, a beavatkozás lehetséges kockázatát és a várható hasznot mérlegelve a számomra felajánlott széklettranszplantációt elfogadom és a beavatkozás elvégzését kérem. A sikeres kezeléshez a lehetőségekhez mérten együttműködésem biztosítom.

.....
Aláírás (beteg)

.....
Aláírás (kezelőorvos)

.....
Aláírás (tanú)

.....,

