

FEKALNA TRANSPLANTACIJA – TRANSFER FEKALNE MIKROBIOTE

DAVOR ŠTIMAC

Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za internu medicinu, Zavod za gastroenterologiju, Rijeka, Hrvatska

U velikoj dvorani Hrvatskog liječničkog zbora održana je 29. siječnja ove godine u organizaciji Akademije medicinskih znanosti Tribina o fekalnoj transplantaciji, odnosno o transferu fekalne mikrobiote. Prikazana su iskustva na prvih šest bolesnika iz KBC-a Rijeka kod kojih je ovaj zahvat izveden, a koji je značajno utjecao na izlječenje bolesti.

Prema otkrićima iz projekta o humanom mikrobiomu ljudsko tijelo ima 100 trilijuna živih mikroskopskih formi koje žive u njemu. U polju personalizirane medicine projekt humanog mikrobioma, za razliku od projekta humanog genoma koji ima 23 000 gena, ima više od milijun gena i između ostalog i zbog toga postaje novi izazov. Distribucija najvažnijih skupina bakterija kao što su *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* i druge, razlikuje se od mjesta do mjesta u našem organizmu i ima specifične karakteristike u ustima, jednjaku, želucu, tankom i debelom crijevu te u nizu naših drugih organa. Mikrobiota ima i potencijal u liječenju mnogih bolesti, posebno onih koje zahvaćaju tanko i debelo crijevo.

Ideja o ljekovitom učinku transfera mikrobiote s jedne na drugu osobu stara je gotovo dvije tisuće godina i tijekom povijesti koristila se u raznim kulturama kao dio tradicionalne medicine. Naravno, pojam mikrobiote tada nije postojao, niti se uopće govorilo o sadržaju same stolice, no u određenim stanjima, koja su se ponajprije manifestirala gastrointestinalnim problemima, transfer stolice zdrave osobe akutno ili kronično bolesnoj osobi pokazivao je određen kurativni učinak. Prvi zapis o takvom postupku datira iz tradicionalne kineske medicine u četvrtom stoljeću, a 1681. godine Van Leeuwenhoek opisao je prisutnost mikroba u stolici. Paullini je 1697. god. napisao knjigu o potencijalu liječenja stolicom. Metchnikoff se bavio 1910. utjecajem crijevnih mikroba na zdravlje, njemački su vojnici u II. svjetskom ratu koristili stolicu deva u borbi protiv dizenterije, a Eiseman je 1958. god. liječio pseudomembranozni kolitis klizmama pripremljenima iz stolice. Posljednjih desetak godina mikrobiota postaje jedna od najeksploatiranijih tema, ne samo u gastro-

enterologiji, već i medicini uopće. Arunugam opisuje 2011. enterotipove humanog crijevnog mikrobioma, Karlsson 2012. pokazuje kako kontrola glukoze može biti povezana s mikrobiotom, dok Ridaura 2013. na miševima pokazuje utjecaj transfera fekalne mikrobiote kod debljine, a Zeevi 2015. povezuje mikrobiotu s personaliziranom prehranom. Mikrobiota nas u mnogočemu određuje i razlikuje, u zdravlju i bolesti, bakterije koje naseljavaju našu probavnu cijev sasvim su drugačije u gornjem, u odnosu na donji dio našeg probavnog sustava. Sve to vratilo nas je naizgled radikalnim, za neke, granično bizarnim idejama o ljekovitosti transfera stolice zdrave osobe bolesnom primatelju. Tehnologija omogućava da se transfer može učiniti tehnološki jednostavno, jer se pripravak stolice može primatelju transferirati na više načina od kojih je najrasprostranjeniji onaj putem kolonoskopije, kojom dosežemo područje završetka tankog i početka debelog crijeva, ali i alternativno klizmama ako se doseg transfera želi ograničiti samo na završne segmente debelog crijeva. Transfer se može obaviti i preko nazojunalne sonde pa u tom slučaju transferirana mikrobiota prolazi kroz čitavo tanko i debelo crijevo što može imati utjecaja na izlječenje. Pripravljaju se i kapsule koje se mogu unositi peroralnim putem.

Najprihvaćenija indikacija za tretman transferom fekalne mikrobiote je infekcija *Clostridium difficile* u bolesnika rezistentnih na antibiotike. Radi se o gram-pozitivnom anaerobu koji je do prije pedeset godina bio neprepoznat kao jasan uzrok crijevne infekcije, no tada je definiran kao uzrok postantimikrobne dijareje. Incidencija posljednjih petnaestak godina naročito raste, a ova je bakterija odgovorna za vrlo teške infekcije često s fatalnim završetkom. Češća je kod osoba starijih od 65 godina, žena, bolesnika s duljom hospitalizacijom, onih izloženih klindamicinu, cefalosporinima i kinolonima, bolesnicima koji uzimaju inhibitore protonske pumpe, bolesnicima s bubrežnom insuficijencijom. Izraženo je povećan rizik i kod bolesnika s transplantiranim organima, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću. Prema ESCMID (*European Society for Microbiology and Infectious Disease*) kliničke slike mogu

biti teške, rekurentne i refraktorne i ovakvi su oblici indikacija za tretman transferom fekalne mikrobiote. Davatelji trebaju biti zdrave osobe kod kojih su isključene infektivne bolesti, gastrointestinalna, neurološka i metabolička oštećenja, ekspozicija antibioticima, kemoterapiji i imunosupresivima u posljednja 3 mjeseca. Trebaju imati negativne testove krvi i stolice na brojne viruse i bakterije. Postoji i niz drugih dijagnoza koje se mogu liječiti ovim postupkom, kao što su primjerice upalne bolesti crijeva, sindrom iritabilnog crijeva, metabolički sindrom i neke druge. Meta-analize pokazale su visoke primarne i konačne postotke izlječenja kod infekcije s *Clostridium difficile* od 84 %, odnosno 95 %. Kod Crohnove bolesti ti su postotci 47,5, odnosno 52 %, a kod UC 34, odnosno 39 %.

Fekalni uzorak za transfer može se pripremiti kao

svjež ili smrznut. Svježa se stolica može upotrijebiti unutar šest sati od defekacije. Kako bi se sačuvala anaerobne bakterije, pohrana i priprema moraju biti što kratkotrajnije. Smrznuti fekalni materijal treba se pohraniti na -80° C, a onda na dan fekalne infuzije suspenzija stolice treba se zagrijati na 37° C kako bi se mogao transfer učiniti putem gornjeg ili donjeg endoskopskog pristupa.

Kod pacijenata u našem Centru izvedeno je ukupno 14 postupaka na 6 bolesnika s indikacijom za infekciju *Clostridium difficile* s uglavnom vrlo dobrim učinkom.

Fekalna mikrobiota postaje jedan od novih pristupa u personaliziranoj medicini, s prirodnim transferom mikrobiote zdravog davatelja bolesniku s potencijalno izlječivom bolešću.