

Fekální transplantace střevní mikroflóry – editorial

Pavel Polák

Oddělení klinické hematologie FN Brno

Komentář k | Editorial on

Šturdík I et al. Fekální mikrobiální terapie. Vnitř Lék 2016; 62(2): 147–151.

Autoři Šturdík et al se ve své práci snaží přehledně ucho-
pit téma tzv. fekální bakterioterapie, lingvisticky lépe
transplantace střevního mikrobiomu (TSM). Jedná se
o metodu manipulace s lidským intestinálním mikro-
biomem, která v posledních letech doznává stále čas-
tějšího použití, především pak u pacientů s kolitidou
způsobenou *Clostridium difficile*.

Individuální mikrobiom, čili souhrn všech mikroor-
ganismů daného jedince, se dle některých prací začíná
formovat již intrauterinně. K masivní kolonizaci novo-
rozence dochází během porodu a v několika málo ná-
sledujících dnech. Mikrobiota osídlující novorozence
pak zřejmě tvoří základ mikroflóry v jeho celém dalším
životě. Mikrobiom vykonává podle současných znalostí
několik navzájem propojených funkcí:

- funkci metabolickou (pomoc při štěpení a trávení
živin, produkce vitaminů)
- funkci imunomodulační (střevo je v poslední dekádě
nově vnímáno jako imunitní orgán, na jehož sliznici
dochází k setrvalé komplexní interakci rezidentního
mikrobiomu a imunitního systému, který se „učí“
adekvátně reagovat i tolerovat)
- funkci tzv. kolonizační rezistence (patogenní mikro-
organizmy mají za fyziologických okolností výrazně
ztíženou možnost kolonizace, množení a rozvinutí
svého patogenního potenciálu)

Je důležité si uvědomit, že *Clostridium difficile* může být
fyziologickou a integrální součástí intestinálního mi-
krobiomu. V tuto chvíli není známo, jaký význam má
tato bakterie pro funkce intestinálního mikrobiomu
za fyziologických okolností. Svůj patogenní potenciál
rozvine *Clostridium difficile* pouze v případě závažně
narušené rovnováhy mikrobiomu – může se jednat
o několikastupňový proces, v němž představuje terapie
širokospektrými antibiotiky poslední zlom. Dosud není
spolehlivě vysvětleno, proč někteří exponovaní jedinci
neonemocní, ani zda asymptomatická kolonizace (např.
ošetřujícího personálu) může být tranzitní či je trvalá.

Na základě literárních údajů autoři článku konstatují,
že porušená interakce mikrobiomu s imunitním systé-
mem může vést k řadě patologických metabolických,
autoimunitních i infekčních chorob. U všech autory
zmiňovaných patologických stavů je v posledních de-

kádách celosvětově pozorován vzestupný trend inci-
dence i prevalence. Spolehlivé vysvětlení pro tento ku-
mulativní fenomén dosud není. Jednou z příčin, a týká
se to i multifokální pandemie kolitidy způsobené *Clost-
ridium difficile*, může být alterace **globálního (plane-
tárního) mikrobiomu** činností člověka – extrémním
setrvalým selekčním tlakem (navzdory jeho relativně
krátkému trvání v historii Země) vyvíjeným na globální
ekosystém různými chemikáliemi s biologickým účin-
kem, z nichž antibiotika a hormony tvoří nemalou část
[1–4].

Tvrzení autorů, že pomocí TSM dojde k obnovení nor-
málního mikrobiálního složení střeva, není zcela přesné.
V současnosti máme jen hrubou představu o složení in-
testinálního mikrobiomu a nejsme schopni jej exaktně
definovat kvalitativně ani kvantitativně. Ve složení in-
testinálního mikrobiomu existují navíc velké interindi-
viduální rozdíly zčásti ovlivněné stravou, životním pro-
středím a expozicí biologicky aktivním látkám, jak výše
zmíněno. Intestinální mikrobiom je proto jistě velmi
dynamická a do značné míry autonomní jednotka.
Z těchto důvodů nebude s největší pravděpodobností
možno v nadcházejících letech TSM využít v klinické
praxi prevence a léčby kardiovaskulárních, metabolic-
kých či autoimunitních onemocnění. V tuto chvíli není
zřejmé, jaké možné komplexní důsledky mohou pro pří-
jemce TSM vyplynout v dlouhodobém horizontu: Bude
více či méně náchylný k obezitě a onemocnění diabe-
tes mellitus? Do jaké míry bude ovlivněn metabolismus
různých nutrientů (od vitaminů po minerály nezbytné
pro kostní tkáň?). Do jaké míry budou ovlivněny hormo-
nální procesy, imunitní systém příjemce a podobně?

Celosvětově je diskutována otázka vyšetření dárce
stolice s cílem minimalizovat případná rizika přenosu
patogenních agens. Sérologický screening virových he-
patitid a nejčastějších sexuálně přenosných nákaz patří
společně s vyšetřením stolice na obligátní intestinální
patogeny, na parazity a na přítomnost toxinů *Clostri-
dium difficile* k vyšetřením základním. Autoři práce do-
poručují (ve shodě s četnými dalšími autory) i současně
vyšetření dárce k vyloučení nákazy *Helicobacter pylori*.
Jaký má toto vyšetření význam, nevyplývá ani z často
citovaných prací. Tato bakterie je adaptovaná na přežití
v povrchové mucinózní vrstvě kryjící žaludeční sliznici

– v aborálních partiích zažívacího ústrojí však nemusí být viabilní a zřejmě nemůže svůj patogenní potenciál rozvinout [5,6].

V článku je popsána vyšší účinnost aplikace ultrafiltrátu kolonoskopicky. Vzhledem ke skutečnosti, že integrita sliznice tlustého střeva je při kolitidě způsobené *Clostridium difficile* výrazně narušena, je všeobecně jakékoli endoskopické vyšetření distální části zažívacího traktu relativně kontraindikováno a vždy spojeno s vysokým rizikem komplikací, především perforace. Současně tento způsob TSM více zatěžuje pacienta a je časově náročný. Pouze v krajním případě fulminantní kolitidy je endoskopická desulface provedená velmi zkušeným endoskopistou zpravidla poslední šancí na konzervativní zvládnutí celkového stavu. Jako slibná alternativa se jeví aplikace ultrafiltrátu rektálním nálevem, se kterou jsou recentně získávány zkušenosti na různých pracovištích v ČR.

S aplikací ultrafiltrátu endoskopicky zavedenou nazojejunální sondou byly na Klinice infekčních chorob (KICH) FN Brno, získány bohaté a velmi dobré zkušenosti (v nejbližší době budou publikována data získaná na souboru 80 pacientů). Tento způsob TSM je velmi dobře tolerován i u seniorů (medián věku pacientů léčených na KICH 78 let!) s absencí rekurence onemocnění v 83 % (doba sledování byla 3 měsíce). V souboru pacientů KICH nebyla zaznamenána v souvislosti s TSM mortalita; u 2 jedinců byla pozorována „akutní enteritida“ v trvání několika hodin po TSM se spontánní remisí a u 3 pacientů byla zaznamenána změna dlouhodobých defekačních návyků, především ve smyslu střídání zácpy a jednorázového průjmu [7]. Proto jsou autory článku udávané další možné nežádoucí účinky TSM, jako např. bolesti břicha a horečka, překvapivé. Samotné TSM předchází několikadenní cílená antibiotická léčba klostridiové kolitidy s cílem suprese množení *Clostridium difficile*, což vede k poklesu koncentrací klostridiových toxinů (resp. k jejich intestinální clearance) a umožňuje regeneraci intestinálního epitelu, která je sama o sobě velmi rychlá (jednoznačným klinickým projevem zhojení epitelu je odeznění průjmů). Pokud by v souvislosti s TSM došlo k rozvoji horečnatého stavu, pak s největší pravděpodobností v rámci tzv. bakteriální translokace přes porušenou střevní epitelální bariéru s následnou bakteriemií. Tyto komplikace nebyly popsány ani v souborech jiných autorů bez ohledu na způsob aplikace a při dodržení v tuto chvíli platného terapeutického algoritmu na KICH je jejich výskyt nepravděpodobný [8,9].

Podání inhibitorů protonové pumpy před aplikací ultrafiltrátu nazojejunální sondou byla sice začleněna do algoritmu používaného na KICH, během posledních let přibývá názorů, že tato léčba je redundantní. Ze zkušenosti různých autorů vyplývá, že dostatečně rychlé zpracování vzorku stolice po defekaci dárce je mnohem významnější než snaha o ovlivnění pH žaludeční kyseliny. Na standardizaci protokolu TSM intenzivně pracují odborníci různých oborů i národností a lze ji tedy v dohledné době očekávat [10].

Historie TSM v ČR je v několika ohledech velmi poučná, a proto ji bude věnován poslední odstavec. První TSM v ČR byla provedena na KICH FN Brno dne 26. 3. 2010 u pacientky s již druhou rekurencí kolitidy způsobené *Clostridium difficile* během jedné hospitalizace, u níž byly prakticky vyčerpány všechny dosavadní terapeutické postupy. Na tomto místě je třeba zdůraznit význam odvážného přístupu přednosty KICH, prof. MUDr. Petra Husy, CSc., a vedoucí lékařky oddělení pro léčbu infekcí zažívacího traktu, MUDr. Michaely Freibergové, který projevili při zavádění této dosud nestandardní metody léčby do klinické praxe. Za daných okolností na sebe vzali velkou zodpovědnost, což není samozřejmostí. Během několika málo týdnů se technicky jednoduchá metoda stala součástí rutinních terapeutických algoritmů v péči o pacienty s rekurentní klostridiovou kolitidou a opět pouze díky velmi vstřícnému přístupu prof. Husy mohla být TSM s vysokou mírou úspěšnosti léta používána i u pacientů přicházejících prakticky z celé republiky a v jednom případě i u mladé ženy ze Slovenska – bylo to v době, v níž se k TSM stavěla naprostá většina klinických lékařů velmi rezervovaně, navzdory pozitivním zkušenostem ze zahraničí i z KICH a navzdory ochotě brněnského týmu sdílet své postupy. S přibývajícím četností rekurencí u pacientů s klostridiovými kolitidami celorepublikově byla tato metoda postupně adaptována v mnoha menších či větších nemocničních centrech, z nichž některá v současnosti vykazují dokonce lepší výsledky než KICH (např. kolektiv infektologů pod vedením prim. MUDr. Petra Knížka, Ph.D. v Pardubické nemocnici, a.s. – ústní sdělení prezentováno na I. krajském mezioborovém semináři Nemocnice Pardubice dne 20. 10. 2015). Od roku 2014 je metoda TSM začleněna do oficiálních terapeutických algoritmů v Doporučeném postupu Společnosti infekčního lékařství [11,12].

Literatura

1. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012; 13(4): 260–270.
2. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *PNAS* 2011; 108(Suppl 1): 4554–4561.
3. Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: scourge, sentinel or spectator? *J Oral Microbiol* 2012; 4. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3402/jom.v4i0.9367>>.
4. Bernstein CN. Why and where to look in the environment with regard to the etiology of inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2012; 30(Suppl 3): 28–32.
5. Owen RJ. Bacteriology of *Helicobacter pylori*. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9(3): 415–446.
6. Naughton JA, Mariño K, Dolan B et al. Divergent mechanisms of interaction of *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni* with mucus and mucins. *Infect Immun* 2013; 81(8): 2838–2850.
7. Polák P, Freibergová M, Husa P et al. Fekální bakterioterapie v léčbě rekurentní kolitidy způsobené *Clostridium difficile* na Klinice infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno v letech 2010–2014: prospektivní studie. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2015 – přijato k publikaci.
8. Polák P, Juránková J, Husa P. Struktura a funkce intestinální epitelální bariéry. *Gastroent Hepatol* 2013; 67(6): 494–497.

9. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(8): 693–702.

10. Borody TJ, Connelly N, Mitchell SW. Fecal microbiota transplantation in gastrointestinal diseases: what practicing physicians should know. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125(11): 852–858.

11. Polák P, Freibergrová M, Juránková J et al. První zkušenosti s fekální bakterioterapií v léčbě relabujících pseudomembranózní kolitidy způsobené *Clostridium difficile*. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2011; 17(6): 214–217.

12. Beneš J, Husa P, Nyč O et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. Verze 17. 6. 2014. Dostupné z WWW: <<http://www.infekce.cz/dpCDI14.htm>>.

MUDr. Pavel Polák, Ph.D.

✉ pavel.polak@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie FN Brno

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 22. 11. 2015