

Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság

EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv

Hagyományos széklet-transzplantációs eljárás kivitelezése

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002080
Megjelenés dátuma:	2020. július 16.
Érvényesség időtartama:	2020. július 16. – 2023. július 16.
Kiadja:	Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyért Felelős Államtitkárság
Megjelenés helye:	Egészségügyi Közlöny
Nyomtatott verzió:	http://kollegium.aEEK.hu
Elektronikus elérhetőség:	

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK	3
II. ELŐSZÓ	3
III. HATÓKÖR	4
IV. MEGHATÁROZÁSOK	4
1. Fogalmak	4
2. Rövidítések	4
3. Bizonyítékok szintje	5
4. Az ajánlások rangsorolása	5
V. BEVEZETÉS	5
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	5
2. Felhasználói célcsoport	5
3. Kapcsolat hivatalos hazai és külföldi irányelvekkel	5
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	6
VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	18
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	18
2. Alkalmazást segítő dokumentumok	18
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	18
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	18
IX. IRODALOM	19
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	21
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja	21
2. Irodalomkeresés, szelekció	22
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja	22
4. Ajánlások kialakításának módszere	22
5. Véleményezés módszere	22
6. Független szakértői véleményezés módszere	22
XI. MELLÉKLET	23
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	23

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Gasztroenterológia és Hepatológia Tagozat

Prof. Dr. Wittmann Tibor gasztroenterológus, tagozatvezető, társszerző

2. Infektológia Tagozat

Dr. Prinz Gyula József infektológus, tagozatvezető, társszerző

Külső szakértők:

dr. Bálint Anita belgyógyász, társszerző

dr. Born Alexandra általános orvos, társszerző

dr. Fried Katalin belgyógyász, gasztroenterológus, társszerző

dr. Lovász Barbara Dorottya belgyógyász, társszerző

dr. Palatka Károly belgyógyász, gasztroenterológus, társszerző

dr. Péterfi Zoltán infektológus, belgyógyász, társszerző

dr. Szamosi Tamás belgyógyász, gasztroenterológus, társszerző

dr. Varga Márta belgyógyász, gasztroenterológus, társszerző

dr. Farkas Klaudia belgyógyász, gasztroenterológus, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Klinikai és Járványügyi Mikrobiológiai Tagozat

Dr. Visontai Ildikó mikrobiológus, tagozatvezető, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértettek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Szakmai társaság tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Független szakértő:

Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	Széklet-transzplantáció
Ellátási folyamat szakaszai:	Terápia
Érintett ellátottak köre:	Rekurráló és refrakter Clostridioides difficile infekcióban szenvedő betegek
Érintett ellátók köre:	
Szakterület:	0100 belgyógyászat 0104 gasztoenterológia 1600 infektológia
Ellátási forma:	A1 alapellátás, alapellátás J1 járóbeteg szakellátás F1 aktív fekvőbeteg-ellátás
Progresszivitási szint:	I-II-III szint.
Egyéb specifikáció:	Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Széklet mikrobióta transzplantáció (fecal microbiota transplantation-FMT): az egészséges donortól származó széklet homogenizátum bejuttatása a recipiens tápcsatornájába abból a célból, hogy a tápcsatornai mikrobiom megváltozásához köthető betegségeket annak helyreállítása révén meggyógyítsuk.

2. Rövidítések

ATS: American Thoracic Society

BSG: British Society of Gastroenterology

CD: Crohn's disease/Crohn betegség

CDI: C. difficile toxin

CMV: Citomegalovírus

CRP: C-reaktív protein

EBV: Epstein-Barr vírus

ERS: European Respiratory Society

GI: Gasztrointesztinalis

FMT: Fecal Microbiota Transplantation - Széklet mikrobióta transzplantáció

HBV: Hepatitis B vírus

HCV: Hepatitis C vírus

HIS: Healthcare Infection Society

HIV: Humán immundeficiencia vírus

IBD: Inflammatory Bowel Disease - Gyulladásos bélbetegség

IBS: Irritábilis bél szindróma

ITP: Immuntrombocitopenia

NSAID: Non-steroid antiinflammatory drugs

PEG: Polietilén-glikol

RA: Rheumatoid arthritis

SM: Sclerosis multiplex

STD: Sexually transmitted disease

UC: Ulcerative colitis/Colitis ulcerosa

TBC: Tuberculosis

VDRL: Venereal diseases research laboratory

MRSA: Methicillin-rezisztens Staphylococcus aureus

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintjének besorolása a GRADE beosztás alapján történt, mely a bizonyítékokat azok minősége alapján rangsorolja:

A: jó minőségű bizonyíték: további klinikai vizsgálatoktól nem várható, hogy megváltoztassák az állásfoglalást

B: közepes minőségű bizonyíték: további klinikai vizsgálatok befolyásolhatják az állásfoglalást

C: gyenge minőségű bizonyíték: további klinikai vizsgálatok jelentősen befolyásolhatják az állásfoglalást

D: nagyon gyenge minőségű bizonyíték: nagyon bizonytalan az állásfoglalás [14, 15].

4. Az ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolása a GRADE beosztás alapján történt:

1: Erős állásfoglalás: „Ajánlott”: A legtöbb betegnek az ajánlott eljárásban kell részesülnie.

2: Gyenge állásfoglalás: „Javasolt”: A választandó eljárást az adott beteg egyéni jellemzői befolyásolhatják [14, 15].

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A széklet mikrobióta transzplantáció (fecal microbiota transplantation-FMT) sikeres alkalmazása elsősorban Clostridioides difficile fertőzések kezeléséhez köthető, de gyulladós és irritábilis bélbetegségek, illetve egyéb, bélrendszeren kívüli betegségekben is vizsgálják hatékonyságát.

A FMT rekuráló C. difficile fertőzésben mutatott kifejezett hatékonyságát nagy elemszámú, randomizált, kontrollált tanulmányok, szisztematikus összefoglaló közlemények és metaanalízisek igazolták.

A toxintermelő C. difficile az antibiotikum használatával összefüggő hasmenések leggyakoribb kórokozója. A spóra-képző, Gram-pozitív, obligát anaerob, A és/vagy B exotoxint termelő baktérium napjainkra az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések egyik legjelentősebb etiológiai tényezőjévé vált. A C. difficile infekció mára egyik legjelentősebb kórházi-járványügyi kihívás lett a fejlett országokban, köztük hazánkban. Emellett a területi esetek száma is növekszik [1]. A C. difficile infekció klinikai képe az enyhe hasmenéstől a fulmináns és potenciálisan életveszélyes álhártyás colitisig terjed. A súlyos esetekben előforduló szövődmények: dehydratio, anasarca, elektrolitháztartási zavar, fulmináns colitis, toxikus megacolon, peritonitis, bélperforatio, sepsis, halál. Az esetek 20-30%-ában a kezelésre látszólag reagáló fertőzés a későbbiekben visszatér, akár egymás után több alkalommal is. A relapszusok kezelését követően az ismételt visszaesés valószínűsége 65% [1]. A C. difficile fertőzés növekvő prevalenciája, súlyos lefolyása és mortalitása miatt a FMT az emberi élet megóvása és az egészségügyi rendszerre rótt gazdasági terhek csökkentése révén kulcsfontosságú. Mind az Európai Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság, mind az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium a FMT-t a recidív C. difficile infekció kezelési lehetőségeként javasolja.

Az FMT az elmúlt években hazánkban is egyre nagyobb teret nyert, elsősorban infektológiai és gasztroenterológiai központok alkalmazzák.

A javasolt szakmai irányelv készítésének célja, hogy az FMT indikációról, kivitelezéséről, egy magyar nyelvű szakmai útmutatás készüljön a hazai belgyógyászok, gasztroenterológusok, infektológusok, sebészek, intenzív osztályos orvosok számára. Az FMT tudományos evidenciáknak megfelelő használatával egészségnyereséget, az egészségügyi ellátás minőségének és a beteg kimenetel (túlélés, életminőség) javulását, hatékonyabb erőforrás felhasználást lehet elérni.

2. Felhasználói célcsoport

A jelen szakmai irányelv a rekuráló vagy refrakter C. difficile infekcióban szenvedő betegeket ellátó orvosokra vonatkozik.

3. Kapcsolat hivatalos hazai és külföldi irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával és eredeti evidenciák feldolgozásával készült.

Szerző(k):	Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, McCune VL, Baxter M, Marsden, Moore DJ, Colville A, Bhala N, Iqbal TH, Settle C, Kontkowski G, Hart AL, Hawkey PM, Goldenberg SD, Williams HRT.
Tudományos szervezet:	The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory <i>Clostridium difficile</i> infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. [22]
Cím:	
Megjelenés adatai:	Gut, 2018; 67: 1920-1941
Elérhetőség:	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30154172
Szerző(k):	Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, Sokol H, Arkkila P, Pintus C, Hart A, Segal J, Aloï M, Masucci L, Molinaro A, Scaldaferri F, Gasbarrini G, Lopez-Sanroman A, Link A, de Groot P, de Vos WM, Högenauer C, Malfertheiner P, Mattila E, Milosavljević T, Nieuwdorp M, Sanguinetti M, Simren M, Gasbarrini A,
Tudományos szervezet:	The European FMT Group;
Cím:	European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. [4]
Megjelenés adatai:	Gut, 2017; 66: 569-580
Elérhetőség:	https://gut.bmj.com/content/66/4/569

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

A FMT indikációi

Rekurráló *Clostridioides difficile* infekció

Ajánlás1

A FMT javasolt terápiás lehetőség rekurráló *Clostridioides difficile* fertőzés esetén: legalább 2 fellángolás vagy 1 fellángolás és további rekurrenciára hajlamosító tényezők, beleértve a súlyos és súlyos szövődményes fertőzés meglétét (1A). Az FMT alkalmazását megelőzően ajánlott a hosszabban adagolt vancomycin és/vagy fidaxomicin kezelés megfontolása rekurráló *C. difficile* fertőzés esetén (1C). A súlyos vagy szövődményes *C. difficile* infekció esetében az FMT előtt javasolt olyan gyógyszeres kezelések megfontolása, melyek hatékonyan csökkentik a rekurrencia valószínűségét (pl. fidaxomicin) (1C).

Rekurráló *C. difficile* fertőzésről beszélünk, amennyiben a *C. difficile* fertőzés (*Clostridioides* toxin pozitivitás és hasmenés fennállása vagy toxin negativitás ellenére fennálló hasmenés, egyéb, a hasmenéshez vezető okok hiányában) a korábbi epizód kezdetétől számított 8 héten belüli ismételt megjelenik azon tünetekkel, melyek a megelőző epizód kezelésének (legalább 10 napon keresztül adott megfelelő antimikrobás terápia) befejeztével teljesen megszűntek. [1]

Két nyílt, rekurráló *C. difficile* fertőzésben szenvedő betegek bevonásával végzett randomizált kontrollált tanulmány során szignifikánsan magasabb volt a válaszadási arány a széklet transzplantációban vs. vancomycin kezelésben részesülő betegek között (94 és 90% vs. 31 és 26%). Egy lényegesen nagyobb elemszámú, randomizált kontrollált tanulmány megerősítette a FMT hatékonyságát (>80%), mely célja a friss és fagyasztott FMT sikerességének összehasonlítása volt (85,1 vs. 83,5%). Számos szisztematikus összefoglaló közleményt és mind randomizált kontrollált vizsgálatot, mind nem kontrollált tanulmányt feldolgozó metaanalízis 85-89,7% közötti válaszadási arányt igazolt rekurráló *C. difficile* fertőzés esetében alkalmazott FMT esetén. Mindegyik vizsgálatban ugyan rövidtávú, de a FMT kiváló biztonságossági eredményeiről számoltak be. A

biztonságosságra vonatkozó hosszú-távú adatok hiányosak. Elméletileg a széklet-transzplantáció révén átvihetőek lehetnek olyan fertőző ágensek, melyek évek vagy évtizedekig nem manifesztálódnak. Ezért az FMT alkalmazását minden esetben a kockázat-haszon mérlegelésével kell elbírálni, hiszen rekuráló *C. difficile* infekcióban nagy hatékonyságú és bizonyos esetekben életmenő lehet. Megfontolandó FMT-t megelőzően sigmoideoscopya végzése a *C. difficile* toxin negativitás ellenére fennálló hasmenés egyéb okainak (pl. daganat, mikroszkópos colitis, postinfekciózus colitis) kizárása, illetve álhártyás colitis fennállásának igazolása céljából [5, 17, 22].

Refrakter *Clostridioides difficile* infekció

Ajánlás2

Az FMT mérlegelendő terápiás lehetőség refrakter *C. difficile* infekció esetén (1B).

Refrakter *C. difficile* infekció alatt az antimikrobiális kezelésre nem reagáló *C. difficile* fertőzést értjük. Két randomizált vizsgálatba vontak be alacsony elemszámú, refrakter *C. difficile* fertőzésben szenvedő beteget. Egyik vizsgálat sem talált különbséget a gyógyulási arány, mint elsődleges végpont szempontjából a refrakter és rekuráló infekciók vonatkozásában. A fagyasztott és friss FMT hatékonyságát összehasonlító, randomizált kontrollált tanulmányban kis betegszámú, refrakter *C. difficile* fertőzésben szenvedő beteget kezeltek sikeresen mind fagyasztott (per protokollal 100%), mind friss (per protokollal 67%) széklet homogenizátummal. A rekuráló *C. difficile* infekcióhoz képest lényegesen kevesebb az evidencia az FMT sikerességére vonatkozóan refrakter *C. difficile* infekcióban. A refrakter *C. difficile* fertőzés többnyire súlyos, akár életet veszélyeztető kórkép formájában jelenik meg. Mivel az FMT hatékony terápiás lehetőség súlyos *C. difficile* infekció esetén, az antimikrobás kezelésre nem reagáló esetekben is feltételezhetően eredményesen alkalmazható. További vizsgálatok szükségesek ennek megerősítésére. [17]

***Clostridioides difficile* fertőzés első epizódja**

Ajánlás3

Nincs elegendő adat arra vonatkozóan, hogy az FMT alkalmazható a *C. difficile* infekció első megjelenésének kezelésében, alkalmazása nem javasolt ebben az indikációban (1C).

Az FMT egyéb indikációi

Colitis ulcerosa (UC)

Ajánlás4

Nincs elegendő evidencia arra vonatkozóan, hogy az FMT javasolható lenne az UC kezelésére. Alkalmazása egyelőre tudományos céllal javasolható (2B).

A tápcsatornai mikrobiom megváltozásának gyulladásos bélbetegséggel (IBD) való egyértelmű és igazolt összefüggése miatt a mikrobiom helyreállítására tett törekvések új terápiás lehetőséget nyitottak meg ebben a betegcsoportban. Paramsothy és munkatársai kimutatták, hogy az FMT-ban részesülő betegek között a klinikai és endoszkópos remisszió aránya 27% volt a placebo csoportban észlelt 8%-hoz képest. Moayedí és munkatársai által végzett vizsgálatban ezek az arányok 24% és 5% voltak. A Rossen és munkatársai által közölt vizsgálatban két alkalommal elvégzett FMT-t követő 3. hónapban a klinikai remisszió arányát tekintve nem találtak különbséget az autológ és a donor széklet homogenizátummal történő transzplantáció kimenetele között (25 vs. 41,2%). Mo és munkatársai által publikált metaanalízisben 4 randomizált és 19 nem-randomizált kontrollált tanulmányt vizsgáltak összesen 534 UC-s betegben végzett FMT eredményességéről. A randomizált vizsgálatok elemzése alapján az FMT szignifikánsan növelte a klinikai remisszió és válaszkészség arányát is. A nem randomizált tanulmányokban az UC-s betegek 50%-a mutatott javulást a beavatkozás hatására, 20%-a pedig klinikai remisszióba került. A különböző metodikájú randomizált vizsgálatok UC-ban az indukciós FMT hatására 30% körüli klinikai és/vagy endoszkópos remissziós arányt mutatnak. Mindegyik vizsgálat alátámasztotta a módszer biztonságosságát. A tanulmányok limitációját képezi a betegpopuláció heterogenitása (beteg szelekció, homogenizátum elkészítési módja), az adagolás dózisa, módja, az utánkövetési idő és a kimenetek definiálása. Kevés adat áll rendelkezésünkre, mely az FMT hosszútávú hatékonyságát igazolná UC-ban. Egy közelmúltbeli randomizált vizsgálat adatai alapján hosszú távon is fenntartható a klinikai, endoszkópos és szövettani remisszió azokban az UC-s betegekben, akiknél az indukciós FMT remissziót eredményezett. A rendelkezésre álló adatok alapján bár a széklet-transzplantációnak lehet hatása az UC-ra, további vizsgálatok szükségesek az adagolás

módjára és mennyiségére, illetve a donor széklet optimális összetételének meghatározására vonatkozóan. Költséghatékonysági vizsgálatok nem történtek. [2, 6, 8, 9, 19, 20, 23, 24, 28, 32]

Crohn betegség (CD)

Ajánlás5

Nincs elegendő evidencia arra vonatkozóan, hogy az FMT javasolható lenne a CD kezelésére. Alkalmazása egyelőre tudományos céllal javasolható (2C).

Az FMT hatékonyságával kapcsolatban CD-ben kevesebb evidencia áll rendelkezésünkre, főleg esetbemutatók és kis elemszámú, nem-randomizált tanulmányok szólnak az effektivitás mellett. Randomizált kontrollált tanulmány nem történt ebben az indikációban. Egy metaanalízis 52%-os remissziós arányt talált Crohn betegek körében. D'Odorico és munkatársai összefoglaló közleményében a Crohn betegek körében végzett FMT hatékonysága 4-6 hét elteltével 40% körüli értéket mutatott. A mellékhatások döntően spontán szűntek. Egy beteg esetében az FMT felső tápcsatornán keresztül történő adagolási módjához köthetően számoltak be aspirációs pneumonia következtében fellépő halálesetről. A rendelkezésre álló tanulmányok a beteg szelekció, a homogenizátum elkészítési módja, az adagolás dózisa, módja, az utánkövetési idő és a kimenetek tekintetében heterogének. [10, 23, 24, 32]

Krónikus pouchitis

Ajánlás6

Nincs elegendő evidencia arra vonatkozóan, hogy az FMT javasolható lenne a krónikus pouchitis kezelésére. Alkalmazása egyelőre tudományos céllal javasolható (2C).

Két, kis elemszámú kohort vizsgálat eredményei állnak rendelkezésre az FMT krónikus pouchitisben való alkalmazásáról. Az egyik vizsgálatban a bevont 5 betegből 4-nél mutatkozott pozitív válasz az FMT-t követő 4. héten. 3 hónapnál 3 betegnél volt tartós klinikai válasz. A másik tanulmányban a bevont 8 beteg egyike sem került remisszióba, azonban 2, az FMT-t megelőzően ciprofloxacinnal kezelt beteg esetén visszatért a ciprofloxacinnal szembeni érzékenység lehetővé téve ezzel a hagyományos kezelés kivitelezhetőségét. [16, 30]

Irritábilis bél szindróma (IBS)

Ajánlás7

Nincs elegendő evidencia arra vonatkozóan, hogy az FMT javasolható lenne az irritábilis bél szindróma kezelésére. Alkalmazása egyelőre tudományos céllal javasolható (2C).

Növekvő számú evidencia utal a tápcsatornai mikrobiom irritábilis bél szindróma (IBS) pathogenesisében és pathophysiológiájában betöltött szerepére. Az IBS-ben szenvedő betegek egy részében megváltozott a bélflóra összetétele az egészséges kontrollhoz képest, illetve összefüggést is kimutattak már a panaszok súlyossága és mikrobiomban bekövetkezett változások között. Azonban a mai napig kérdéses, hogy a mikrobiom változása az IBS pathogenesisének része vagy egyéb, a betegséghez köthető tényezők (diéta, gyógyszerek, motilitás, immunvédekezés) következménye. Az FMT IBS-ben betöltött szerepét vizsgáló, randomizált kontrollált tanulmány egyelőre nem áll rendelkezésre. Korábbi közlemények azt találták, hogy az FMT az IBS-ben szenvedő betegek felében csökkentette a panaszokat, későbbi, kis elemszámú, nem kontrollált vizsgálatok akár 70-75%-os tüneti javulásról számoltak be. Borody és munkatársai nem kellő hatékonyságról számoltak be a hasmenés miatt IBS-ben szenvedő, több mint 300 beteg bevonásával készült FMT-t elemző vizsgálatukban. Összességében elmondható, hogy az IBS-ben szenvedő betegek egy része profitálhat az FMT-ből, azonban további vizsgálatokra van szükség az indikációs kör és módszer pontosítására. [3, 20, 23, 25, 26, 30, 31]

Metabolikus kórképek

Ajánlás8

Magasabb evidencia szükséges az FMT metabolikus betegségekben betöltött szerepének tisztázására. Alkalmazása egyelőre tudományos céllal javasolható (2C).

Felmerült, hogy az FMT előnyösen alkalmazható lehetne elhízásban. Alapját azok az adatok képezik, melyek amellet szólnak, hogy szignifikáns különbség van a normál testalkatú és az elhízott emberek bélflórája közt. Állatkísérletekben hatása volt az FMT kimenetelére, hogy milyen testalkatú (kövér vagy sovány) donortól származott a székletminták. Túlsúlyos egér donortól származó FMT után megnövekedett mennyiségű zsírszövetet figyeltek meg a recipienseken. Hasonló vizsgálat történt emberek bevonásával is: sovány donortól származó

FMT után az obes recipienseken átmenetileg az inzulin szenzitivitás javulását észlelték. Bár kevés és kis elemszámú vizsgálat történt az eddigiek során a témában, de egyértelműen felmerülnek kérdések arra vonatkozóan, hogy alkalmasak-e az elhízott egyének széklet donációra. Néhány kutatás az inzulin rezisztencia, obesitas, nem alkoholos zsírmáj és steatohepatitis, az atherosclerosis, a hypertonia és a dysbiosis között talált asszociációt, ezek még további megerősítésre várnak, nem mellesleg pedig a FMT-val kapcsolatos egyértelmű adatok jelenleg nem állnak rendelkezésünkre. Az inzulin rezisztencia csökkentésével a 2-es típusú cukorbetegség kezelésre is alkalmazható lehet az FMT, azonban még csak tudományos céllal. [13, 31, 37]

Az FMT kontraindikációi

Ajánlás9

Az FMT alkalmazása nem javasolt toxikus megacolon, terhesség vagy a nasogatrikus tubus levezetését, enteroscopia, illetve colonoscopia elvégzésének kontraindikációját képező állapotokban (1D).

FMT a kockázat-haszon mérlegelésével gyakorlott személyzet bevonásával jön szóba immunuszuprimált, illetve súlyos komorbiditásokkal élő betegek esetében. Nem javasolt továbbá az FMT után azonnal adandó széles spektrumú antimikrobiális kezelés várható igénye esetében. [27]

Beteg szelekció, a beteg felkészítése, a kezelés sikerességét meghatározó faktorok

Betegszelekció

Általános megfontolás

Ajánlás10

A FMT nem javasolt olyan betegekben, akiknél anaphylaxiát kiváltó ételallergia fennállása igazolt (1D).

A FMT kellő körültekintéssel javasolható dekompenzált májbetegséggel társult C. difficile infekció esetén (2D).

Immunszupresszív kezelés

Ajánlás11

Az FMT kellő körültekintéssel javasolható olyan immunszupresszív kezelésben részesülő betegek esetén, akiknél a beavatkozás hatékonynak tűnik, és nem jár jelentős mellékhatásokkal (1B).

Azon immunszupresszív kezelésben részesülő betegekben, akiknél a súlyos fertőzésekre (EBV, CMV) való fogékonyság magas, kizárólag olyan FMT alkalmazása javasolt, ahol a donor EBV és CMV fertőzésekre negatív (1D).

Egyéb társbetegségek

Ajánlás12

Az FMT javasolható IBD-vel társult rekuráló C. difficile infekció esetén, azonban a betegeket tájékoztatni kell, hogy az esetek kis hányadában az FMT az alapbetegség fellángolásához is vezethet (1B).

A FMT javasolt minden rekuráló C. difficile infekcióban szenvedő beteg esetén, társbetegségtől függetlenül (1B).

A kezelés sikerességét meghatározó tényezők

A donor személyére vonatkozó megfontolások

Ajánlás13

Rokon és nem rokon egyaránt alkalmas széklet donornak. Lehetőség szerint azonban központi székletbankból származó, egészséges, nem rokon donor széklet homogenizátum alkalmazása javasolt (1C). Ideális FMT donorok a 18 és 60 év közötti, 18 és 30 kg/m² BMI közötti személyek (2C).

Nem javasolt állattenyésztésben dolgozóktól, állattartással foglalkozóktól, valamint egészségügyi dolgozóktól származó minta felhasználása, a multirezisztens kórokozók átvitelének kerülésére.

A donor székletre vonatkozó általános megfontolások, FMT előkészületei, az FMT sikerességét meghatározó tényezők

Ajánlás14

A székletgyűjtés standardizált protokoll alapján javasolt, hogy történjen (1C).

A donor széklet felhasználása 6 órán belül javasolt (1C).

Az aerob és anaerob úton előkészített széklet homogenizátum egyaránt alkalmas a rekurráló *C. difficile* fertőzés kezelésére (1B).

0,9%-os steril sóoldat javasolt a széklet homogenizátum hígítására, fagyasztott széklet használata esetén glicerol hozzáadása javasolt (1B).

Fagyasztva szárított (liophylezett) széklet használata esetén a liophilizátum feloldása desztillált vízben történik (1C).

Legalább 50g donor széklet javasolt az egyes preparátumok elkészítéséhez (1B).

1:5 arányú hígítás javasolt a homogenizátum megfelelő állagának eléréséhez (2C).

A homogenizálás és szűrés lépéseit zárt, egyszer használatos vagy a helyi járványügyi hatóság által javasolt fertőtlenítési procedúra elvégzését követően többször használatos eszközökkel (tumrixgép vagy homogenizátor, szűrés) javasolt végezni (2C).

Az FMT megfelelő kivitelezését és a terápia sikerét is alapvetően meghatározza a megfelelő indikációval és technológiával végzett beavatkozás. Az FMT előkészítésének első lépése így tehát a megfelelő donor és recipiens szelekció (lásd A donor személyére vonatkozó megfontolások - FMT-t megelőző antibiotikus kezelés). Jobb eredmények érhetőek el colonoscopus beadás során és egészséges önkéntes donorokból kiválasztott székletbankból származó, fagyasztva tárolt székletkészítmények felhasználásával. A terápia sikerét azonban egyértelműen rontja, ha túl kis mennyiségű donor széklet felhasználásával történt a beavatkozás, a recipiens súlyos colitisben szenved és a folyamatban lévő antibiotikus kezelése nem volt elhagyható, valamint a kórtörténetében gyakori a *C. difficile* infekció miatti hospitalizáció.

Az FMT kizárólag standardizált, egészségügyi szakmai szervezet által jóváhagyott protokoll alapján végezhető. Az előkészületektől a kivitelezésen keresztül a betegek utókövetéséig ennek betartása javasolt.

Az egyik legfontosabb szempont a keresztfertőzés elkerülése érdekében a megfelelő higiéniai szabályok betartása. A beavatkozás során, a fertőzés továbbvitelének és a keresztfertőzés megelőzésének érdekében az összes korábbi, *C. difficile* infekció terápiai és infekciókontrollra vonatkozó ajánlásokban megfogalmazott, általános megfontolás betartása javasolt.

A beavatkozáshoz lehetőség szerint egyszer használatos eszközök alkalmazása javasolt, illetve felhasznált eszközök, endoszkópok antibakteriális, sporocid fertőtlenítő kezelése szükséges. A beavatkozást végző személyeknek általános higiéniai szabályok betartása mellett különös figyelmet kell fordítani a személyes védőeszközök használatára (egyszer használatos gumikesztyű, arcmaszk, védőköpeny) és a kézhigiéniá betartására.

A székletminták vétele, tárolása, feldolgozása, szállítása zárható gyűjtőedényekben történjen.

A nemzetközi irodalom alapján összességében leghatékonyabb kezelések a központok által végzett beavatkozások bizonyultak, emiatt ilyen centrumok kialakítása javasolt, ahol mind az alábbi tárgyi, mind a személyi feltételek megteremthetőek.

A donoroktól származó széklet feldolgozása és a székletkészítmény anaerob tárolása preferálandó, amennyiben az megoldható, de aerob vagy anaerob módszerű előkészítéssel egyaránt lehetséges a helyi infrastrukturális viszonyok figyelembevételével, mivel irodalmi adatok alapján az egyszerűbben kivitelezhető aerob előkészítés is kellően hatékony, hasonló terápiai eredmények normál szobalevegőn feldolgozással is elérhetőek.

A székletbankból választott, előszűrt donoroktól származó és fagyasztva tárolt székletkészítmények felhasználásával jobb kimenetel és a logisztikai szempontokat is figyelembe véve, összességében nagyobb költséghatékonyság is érhető el, így ennek létrehozása is javasolt. A székletbank 24-48 órával a tervezett felhasználás előtt történő értesítésével sürgős esetben ügyleti rendszerben is felhasználhatónak kell lennie a készleteknek.

A fagyasztott készítmények előállításához és tárolásához cryoprotekció céljából glicerol hozzáadása javasolt még a fagyasztás előtt (végleges koncentráció 10%). Az elkészített keveréket, azonosítóval felcímkézve, külön-külön, zárható edényekben szükséges tárolni. A tárolás optimális hőmérséklete: -80°C.

A tárolt készítmények beadási helyre történő megfelelő (fagyasztva) szállítását is biztosítani szükséges, mivel a készítmény felolvasztását az endoszkópos egységben javasolt végezni közvetlenül a felhasználás, beadás előtt.

Az alkalmazás előtti olvasztás során is a higiéniai szabályok betartása javasolt a keresztfertőződés elkerülésére.

Az olvasztás szobahőmérsékleten, felhasználása 6 órán belül javasolt. Felolvasztás után nem javasolt a készítmény visszafagyasztása. A felolvasztott készítmény szükséges térfogatra hígításhoz fiziológiás sóoldat hozzáadása javasolt.

Frissen felhasználására kerülő székletkészítmények hígításához és homogenizálásához steril, tartósítószermentes, fiziológiás (0,9%) sóoldat és megfelelő szűrők, valamint zárt rendszer alkalmazása javasolt. A készítmény végleges koncentrációját 1:5 arányú hígításra javasolt beállítani. A székletkészítmény manuális vagy eszközös oldása, homogenizálása, majd szűrése javasolt a fecskendők, szondák elzáródásának elkerülése érdekében.

A friss donor széklet feldolgozása minél hamarabb, de legkésőbb 6 órán belül szükséges, a mikrobiota változás, bomlás elkerülésére és különösen az anaerob törzsek megőrzése érdekében. A felhasználásig szobahőmérsékleten, de inkább hűtve 4°C-on történő tárolható, mely a baktérium törzsek nagyobb túlélését biztosítja.

Liophilizált készítmények előállításához a friss készítmény gyors fagyasztását követően történik a liophilizálás. A liophilizált készítmény jól záró edényben (pára és légmentes) szobahőmérsékleten vagy -20°C vagy -80°C-on csaknem korlátlan ideig tárolhatók. Felhasználás előtt desztillált vízben oldható, azonnal beadásra alkalmas állapotba kerül. [12, 21, 34, 35, 36, 38]

Friss vs. fagyasztott széklet alkalmazása

Ajánlás15

A fagyasztott széklet homogenizátum előnyben részesítendő a friss széklet homogenizátummal szemben *C. difficile* infekcióban (1A).

A -80°C-on tartott széklet homogenizátumot maximum 6 hónapig javasolt tárolni (1C).

A fagyasztott homogenizátum kiolvadását követő 6 órán belül javasolt felhasználása (2C).

Nem javasolt a homogenizátum meleg vizes fürdőben való kiolvasztása egyrészt a csökkenő bakterialis viabilitás, másrészt a *Pseudomonas aeruginosa* vagy egyéb kórokozók által történő kontamináció veszélye miatt (2D).

Hatékonyágát tekintve a friss és fagyasztott székletkészítmények felhasználásával hasonlóan jó eredmények érhetőek el. Logisztikai és költséghatékonysági vonatkozásokat figyelembe véve azonban a fagyasztott, önkéntes donorok mintáiból kialakított székletbankokból származó készítmények felhasználása javasolható. A liophilizált széklet homogenizátum logisztikai szempontból a legideálisabb, mivel megfelelően zárt (pára és oxigénzáró edényben) rendszerben szobahőmérsékleten hónapokig tárolható, szállítás során nem igényel hűtést, beadást megelőzően desztillált vízben azonnal oldódik. [21]

A recipiensre vonatkozó általános megfontolások

Ajánlás16

Bélelkészítés alsó tápcsatornai, colonoscopus beadás előtt mindenképp szükséges, de ugyanebből az indokból az előkészítés a székletkészítmény felső tápcsatornán keresztüli alkalmazási módja esetén is megfontolandó (1C). Egyszeri loperamid adása javasolt az FMT vastagbélben keresztül történő beadását követően (2C).

A felső tápcsatornai beadás esetén protonpumpa gátló kezelés (előző este és a beadás reggelén standard dózisban), valamint prokinetikum (metoclopramid) adása javasolható. Ezen gyógyszerek alkalmazása azonban a mikrobiotát befolyásoló mellékhatásuk miatt mindig egyedi megfontolást igényel (2C).

A *C. difficile* fertőzés transzmissziójának megelőzése érdekében higiénés szabályok betartása, rendszeres fertőtlenítési eljárások (endoszkópos fertőtlenítés, személyzet védelme) javasoltak (1A). [21]

Az FMT beadása előtt a *C. difficile* baktérium csíraszámának és a béltraktusban előforduló esetleges antibiotikum maradványok csökkentésére előkészítő, purgatív béltisztítás javasolt a polietilén-glikol (PEG 4liter, MoviPrep, macrogol) felhasználásával vagy lehetőség szerint 2 napos előkészítés bisacodyl felhasználásával. A beteg általános állapotát is figyelembe kell venni a colonoscopia indikálása esetén.

FMT-t megelőző antibiotikus kezelés

Ajánlás17

Az FMT előtt *C. difficile* ellenes specifikus antibiotikus előkészítés javasolt, a vegetatív *C. difficile* spórák számának csökkentésére. Az indukciós antibiotikus kezelés FMT előtt 3-4 napig adott metronidazol, vancomycin (vagy kombinációik) alkalmazása vagy fidaxomixin, melyeket 24-48 órával a beadás előtt javasolt leállítani (1C). Az FMT alkalmazását követően 8 hétig az antibiotikus kezelések kerülendők,

indokolt esetben, bakteriális fertőzésben, lehetőleg pozitív tenyésztés birtokában, infektológus bevonásával jön szóba adásuk (2D). [4, 21]

Az antibiotikus kezelés leállítását a beteg általános állapotához kell, hogy illeszkedjen ezen időtartamokon belül. Sürgős esetben, ha fagyasztott székletminta elérhető, akkor kihagyható az antibiotikus indukció.

Donor szelekció, szűrővizsgálatok

Ajánlás18

A donorok szűrése személyes- orvos beteg interjú során és kérdőívvel kell, hogy történjen, a fertőző-átvihető betegségek és a mikrobiom összetételét érintő tényezők irányában. A szűrést a donor szelekció kezdetén és a donáció napján is javasolt elvégezni (1C) [18]. Szűrni szükséges korábbi, illetve potenciális átvihető akut és krónikus fertőző betegségek irányában fizikális vizsgálatokkal, valamint vérből és székletből történő laboratóriumi vizsgálatokkal is (1C).

Első lépésként írásos anamnézis szükséges a korábbi betegségekről, életmódról, rizikófaktorokról. A komorbidityások valószínűségének csökkentése érdekében a 60 év alattiak preferáltak. A minta leadásának napján ismételt kérdőíves szűrés javasolt a potenciálisan káros közelmúltbeli események kizárása céljából. [4, 18, 21, 33]

Ajánlás19

A donorok kérdőív alapú szűrésének tartalmaznia kell a leggyakoribb fertőző, gasztrointesztinális, metabolikus és neurológiai betegségekre, valamint bélflóra károsító gyógyszerekre vonatkozó kérdéseket. A potenciális donorválasztás fő szempontjai a felvételi interjúban az alábbiak (1C):

FERTŐZŐ BETEGSÉGEK

- anamnézisben HIV, HBV, HCV, szifilisz, humán T-lymphotrop vírus I-II, TBC fertőzés
- ismert, kezeletlen szisztémás fertőzés a donáció időpontjában
- illegális droghasználat
- promiszkuitás (ismeretlen partnerrel/ prostituálttal/ szerhasználóval/ HIV fertőzőttel/virális hepatitiszessel/ szifiliszszel folytatott szexuális viszony; anamnézisben STD)
- szövet/szervtranszplantáció recipiense
- 12 hónapon belül transzfúzió
- 6 hónapon belül balesetből történő tüszúrás
- 6 hónapon belüli tetoválás, piercing, fülbevaló, akupunktúra
- közelmúltban kórházi ellátás rossz higiéniai körülmények között
- prion fertőzés továbbadásának veszélye
- közelmúltban parazitózis, rotavírus/Gardia lamblia vagy egyéb mikroba fertőzés gasztrointesztinális érintettséggel
- 6 hónapon belül trópusi/ járványügyi szempontból magas rizikójú ország látogatása (utazók hasmenése)
- 6 hónapon belüli élő attenuált vírus vakcináció (ha van esély transzmisszióra)
- egészségügyi dolgozó (multidrug rezisztens kórokozók átvitelének lehetősége miatt)
- állatgondozók/ állatokkal dolgozók (zoonózis átvitelének lehetősége miatt)

GASZTROINTESZTINÁLIS, METABOLIKUS ÉS NEUROLÓGIAI BETEGSÉGEK

- anamnézisben IBS, IBD, funkcionális krónikus konstipáció, coeliákia, egyéb krónikus GI betegség
- anamnézisben krónikus, szisztémás autoimmun betegség GI érintettséggel
- anamnézisben GI tumor/polyposis ill. ezek rizikója
- közelmúltban hasmenés, hematokézia
- anamnézisben neurológiai/neurodegeneratív betegség
- anamnézisben pszichiátriai betegség
- túlsúly vagy elhízás (BMI >30)

BÉLFLÓRA KÁROSÍTÓ GYÓGYSZEREK

- 3 hónapon belül antibiotikum, immunszuppresszív kezelés, kemoterápia
- krónikus PPI terápia

Ajánlás20

A donáció napján az alábbi ellenőrizendő kérdéseket javasolt feltenni (pozitív válasz esetén nem javasolt a donáció) (1C):

- újonnan fellépő GI tünetek (hasmenés, émelygés, hányás, hasi fájdalom, sárgaság)
- újonnan fellépő általános tünetek (láz, torokfájás, duzzadt nyirokcsomók)
- utolsó felmérés óta antibiotikum/ egyéb bélflórára ható gyógyszeresedés, új szexuális partner, külföldi utazás
- a közelmúltban bármilyen, a recipiens számára potenciálisan káros anyag fogyasztása
- trópusi ország látogatás, kontaktusba kerülés emberi vérrrel (tűszúrás, seb, piercing, tetoválás), promiszkuitás
- hasmenés (háromnál több laza széklet egy nap) a donorral egy háztartásban élők/kísérői között (beleértve a gyerekeket is) a donáció előtti 4 hétben

Alternatív megoldás lehet, ha a donortól székletminta vétel történik közvetlenül a vizsgálatok eredménye után, és azt, amennyiben a tárgyi feltételek adottak, fagyasztva vagy liophylezve tárolják. Fagyasztott széklet felhasználása esetén a széklet minta felhasználása, az abból készült székletkészítmény beadása előtt szükséges a donor szűrővizsgálatok (donor kérdőív, laboratóriumi és fizikális vizsgálat) elvégzése, addig a készítmény karanténban tartása javasolt. A friss széklet készítmény felhasználása esetén a donorok ismételt szűrése minden újabb donáció előtt szükséges, továbbá a székletbank rendszerében donorként való nyilvántartás feltétele, az időszakosan ismételt vizsgálatok teljesítése is kell legyen.

Bizonyos vizsgálatok kötelezőek, mások ajánlottak a földrajzi helytől, a recipiens klinikai állapotától, vagy a donor anamnéziséstől függően. Ismételt szűrésnéként egy általános állapotra, rizikófaktorokra és esetleges tünetekre való kérdőív kitöltése szükséges. [4, 18, 21, 33]

Vér és székletvizsgálat

Ajánlás21

Általános vérvizsgálat (1C):

- CMV IgM pozitivitás
- EBV IgM pozitivitás
- Hepatitis A, B, E IgM pozitivitás
- Anti HCV pozitivitás
- Szifilisz - VDRL, Treponema pallidum IgM, IgG (illetve ezzel egyenértékű, az adott intézményben elérhető mikrobiológiai vizsgálat)
- HIV 1,2
- teljes vérkép
- CRP, süllyedés
- albumin
- kreatinin, ionok
- aminosztransferázok, bilirubin, gamma-glutamil transzferáz, alkalikus foszfatáz

Általános széklet vizsgálat (1C):

- C. difficile
- Salmonella, Shigella és egyéb enterális baktériumok
- Campylobacter, E.coli O157 H7, vancomycin rezisztens Enterococcusok, MRSA, egyéb Gram-negatív multidrog-rezisztens baktériumok
- Norovírus
- Giardia lamblia és Criptosporidium parvum kimutatására antigén kimutatás és/vagy Ziehl-Neelsen festés
- Entamoeba histolytica
- protozoon (Blastocystis hominis), élősködők, bélférgek
- rejtett vérzés

Speciális eset:

- Vibrio cholerae vagy Listeria monocytogenes kimutatása
- Isospora és Microsporidia kimutatására szerológia és Ziehl-Nielsen festés
- Calprotectin
- Helicobacter pylori feacalis antigén
- Rotavírus

FMT alkalmazási módja

A széklet homogenizátum beadása történhet fekvő és járóbeteg ellátás keretében is szakképzett személyzet felügyeletében. A FMT alkalmazási módja indikáció szerint is különböző módszerrel történhet, felső és alsó tápcsatornai úton.

Alsó tápcsatornai beadás

Ajánlás22

Recidív vagy refrakter C. difficile infekció esetén az FMT colonoscopos úton történő alkalmazása preferálandó (1A). Colonoscopos úton történő beadás esetén javasolt a székletkészítmény a coecumba vagy terminalis ileumba való juttatása (2C). Amennyiben colonoscopia vagy sigmoideoscopia nem kivitelezhető, a széklet homogenizátum enema formájában történő alkalmazása javasolt (1A).

Alsó tápcsatornai alkalmazás esetén a recipiens számára külön fürdőszobát tartalmazó helyiség biztosítása javasolt és az endoszkópos beavatkozásokat a napi endoszkópos program végén javasolt elvégezni. A colonoscopia során, az endoszkóp munkacsatornáján keresztül történik a széklet homogenizátum beadása. A székletkészítményt a coecumba vagy terminalis ileumba juttatva érhető el a legjobb eredmény. Súlyos C. difficile infekció esetén is alkalmazható a beadási mód, mivel az egyéb beadási módszerekkel megegyezően biztonságos és hatékonysága meghaladja azokét. Ilyen esetekben azonban a bal colonfélbe történő beadás javasolt.

Egyes irodalmi adatok az aspirációs pneumonia, illetve a vékonybél bakteriális túlnövekedés elkerülése céljából is az alsó tápcsatornai beadást javasolják.

Alsó tápcsatornán keresztül történő beadás során általánosságban 50g székletminta felhasználásával készült, összesen 250 ml székletkészítmény beadása javasolt colonoscopia alkalmazásával. Ez a mennyiség származhat egy donortól, illetve keverten több donortól is, mely a hatékonyságot javíthatja, a nagyobb bakteriális diverzitás révén. A felhasználáshoz a székletkészítmény 1:5 arányú hígítása javasolt. Irodalmi adatok alapján 20-100g friss székletből elkészített összesen 200-500 ml szuszpenzió alkalmazása is eredményes lehet, ennek megfontolása és megválasztása minden esetben egyedi mérlegelést igényel.

Alsó tápcsatornai beadás során a székletkészítmény a bélperisztaltikával eloszlik, így nem szükséges több kisebb adagra osztott adagolásban beadni.

Amennyiben a colonoscopia vagy flexibilis sigmoideoscopia nagy rizikójú vagy nem kivitelezhető, illetve a beteg immunszupprimált, gyenge/kritikus általános állapotú, úgy enema formájában történő alkalmazás javasolt. Az enema beadása háton fekvő javasolt, a székelési inger csökkentése érdekében, mivel a széklet készítmény minél hosszabb ideig, de legalább 30 percig bélrendszerben történő bent tartása szükséges az eredményes bélexpozíció eléréséhez. [4, 18, 21, 33]

Felső tápcsatornai beadás

Ajánlás23

Recidív vagy refrakter C. difficile infekció esetén az FMT felső tápcsatornán keresztüli alkalmazása adott esetben javasolható (1A). Felső tápcsatornai beadás esetén nasogastricus, nasoduodenalis, nasojejunalis szondán keresztüli, alternatív esetben gastroscopos alkalmazás preferálandó (1A). A felső tápcsatornai beadás alkalmazásával egyidejűleg általában 20-50 ml, de az aspiráció, regurgitáció megelőzésére, max. 100 ml székletkészítmény beadása javasolt alkalmanként (25-50 g széklet) (1C).

A felső tápcsatornai beadás nasogastricus, nasoduodenalis, nasojejunalis szondán/tápszondán, gastrostomán keresztül vagy gastroscopia során, a munkacsatornán keresztül történhet, amennyiben klinikailag nincs nyelészavarra utaló tünet és nem áll fenn az aspiráció, regurgitáció veszélye. Mellékhatások gyakrabban figyelhetőek meg ezen beadási mód mellett (aspirációs pneumonia, hányinger, hányás miatt, láz). Felső tápcsatornai beadásnál a kisebb mennyiségekre osztott beadás elsősorban a szövődmények elkerülése miatt javasolt, de a pontos mennyiségek megválasztása szintén egyedi megfontolást igényel.

A kapszulázott székletkészítmények alkalmazása egyelőre nem terjedt el széles körben, noha ígéretesnek tűnik a jövőben. Az eddigi tapasztalatok alapján mellékhatások előfordulási gyakorisága igen ritka. A betegek jobban tolerálják, kontaminált vékonybél szindróma kialakulásával, aspiráció veszélyével nagyon ritka esetben lehet számolni, mivel a kapszulák szétesése, az életképes baktériumok kiszabadulása már a terminális ileumban történik. Egyelőre korlátozottan érhetőek el irodalmi adatok ezen kivitelezési módszerrel kapcsolatban.

A felső tápcsatornai beadás során a recipiens speciális pozicionálása javasolt az aspiráció veszélyének elkerülésére. Az ágytámla megemelésével, 45 fokban megemelt felső testféllel javasolt a beadást elvégezni az aspiráció elkerülésére, ennek a testhelyzetnek megtartása javasolt a beadást követően még 4 órán keresztül. [4, 18, 21, 33]

FMT alkalmazásának gyakorisága

Ajánlás24

Az FMT ismételhető a kezelés sikertelensége vagy a C. difficile infekció recidívája esetén (1A).

FMT kezelés megfelelő beteg szelekció és kivitelezés mellett általában már az első alkalmazást követően jelentősen javítja a beteg tüneteit. Visszatérő, súlyos C. difficile infekciós esetekben, illetve amennyiben endoszkópia során álhártyás colitis látható, a beadás ismétlése javasolt a hatékonyság növelésére. [4]

FMT központok

Ajánlás25

A C. difficile FMT-vel történő kezelésére specializálódott központok létrehozása javasolt. A központokat jól felszerelt, szakképzett dolgozókkal rendelkező egészségügyi ellátó rendszeren belül javasolt létrehozni (1B).

A társszakmák együttműködése az FMT minden lépésében szükséges. Eredményes és biztonságos kezelések érdekében a társszakmákat (gasztroenterológia, infektológia, klinikai mikrobiológia) is összefogó, képzett, jól felszerelt szakmai központok kialakítása szükséges. Javasolt specializált központok, referált centrumok kialakítása a nemzeti egészségügyi törvényi szabályozásnak megfelelően, ahol speciális tapasztalattal rendelkező, kijelölt orvosi csapat vesz részt a beteg ellátásában a donor és recipiens szűrésétől az FMT kezelést kapott betegek utókövetéséig. A székletkészítmény beadása szakképzett egészségügyi dolgozók feladata minden esetben gasztroenterológus és/vagy infektológus orvos felügyeletével, a helyi kórházi infrastruktúra figyelembevételével javasolt több szakemberből álló, képzett csapat kialakítása.

A teljes csapat (orvosok, ápolók, asszisztensek) specializált képzését és továbbképzését biztosítani szükséges, a megfelelő előkészítés, beadás és mikrobiológiai, infektológiai ismeretek irányában. [4]

Szakmailag jól és hatékonyan működő FMT központ működésére jellemző tényezők:

- megfelelő eszközpark, laboratóriumi háttér, infrastruktúra az FMT beavatkozási lépéseinek kivitelezéséhez. Biosafety level 2 biztonságossági felszereltség szükséges a donor és recipiens ellátásban, vér, székletminták kezelésében is
- összes donor szűrése (vér, székletminta, kérdőívek, belgyógyászati fizikális vizsgálat) megtörténik
- a recipiensek szűrése és a megfelelő FMT beavatkozási indikáció kerül megállapításra (ezekben a kérdésekben mindig gasztroenterológussal, infektológussal való konzultáció szükséges)
- székletbank és donor, recipiens regiszter kialakítása javasolt (amennyiben az infrastruktúra lehetővé teszi)
- egységes dokumentáció és terminológia (betegség korábbi lefolyása, előkészítés, antibiotikus kezelés, recipiens előkezelése, FMT beadási módja, felhasznált készítmény típusa, felhasználás/tárolás módja, mennyisége) használata, pontos adminisztráció és dokumentáció vezetése szükséges
- minta végigkövethetősége biztosított a teljes feldolgozás alatt, a donortól recipiensig
- a központ felkészült a beavatkozással összefüggő, rövid és hosszú távú szövödmények, mellékhatások felismerésére és szakmai ellátására
- egységes beteg utókövetési rendszerrel rendelkeznek, a hatékonyság felmérésére szövödmények felismerése érdekében (rövidtávon a beadási procedúra szövödményeinek mielőbbi felismerése és ellátása szükséges, továbbá hosszú távú követés is javasolt legalább 8 hétig; a követés során szükséges a minőségi indikátorokban megnevezett paraméterek rögzítése és jelentése is)
- az FMT központ feladata egyben a beavatkozásra vonatkozó szakmai figyelem felhívása is, a megfelelő szakmai felületeken (konferenciák, publikációk formájában) a beavatkozás és az elért eredmények ismertetésével
- FMT központok együttműködésével és további egységes randomizált kontrollált vizsgálatok szervezése is megvalósítható - a terápia hatékonyságának növelése, valamint az esetleges egyéb indikációk megtalálásának, optimálisabb kivitelezési módszerek fejlesztésének érdekében

Minőségi indikátorok, betegtájékoztató

Ajánlás26

Javasolt minden donor esetében az esetleges adverz események és FMT-hez köthető reakciók monitorozása, kivizsgálása (1D).

Az FMT központ működésének minőségi jellemzői: súlyos szövődmények százalékos előfordulási gyakorisága, vastagbél perforáció, aspirációs pneumonia, a nem tervezett kórházi felvételek és a visszatérő *C. difficile* infekció miatt igényelt colectomia aránya, továbbá a 6 hónapon belül igényelt újabb FMT kezelés, illetve az ismételt vancomycin, fidaxomicin kezelés szükségének aránya az FMT kezelést követően.

A donor és recipiens teljes körű tájékoztatása nélkülözhetetlen a beavatkozás célja, módszere, várható eredményessége, szövődmények lehetősége és utánkötés vonatkozásában. A beavatkozás előtt írásos betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozatok két példányban történő aláírása javasolt. [21]

Post FMT, utánkötés, relapszus kezelése

Rövid távú követés

Ajánlás27

Javasolt a betegek követése az esetleges FMT alkalmazásával összefüggésbe hozható akut komplikációk előfordulásának monitorozása céljából (2C). Javasolt a betegek figyelmét felhívni a rövid távú mellékhatásokra, különösen a gyomor-bélrendszeri tünetek lehetőségére. Fel kell hívni a figyelmet arra is, hogy a súlyos nemkívánatos események ritkán fordulnak elő (1C). Az enterális szondán történő FMT után ajánlott, hogy a szonda eltávolítását követően 30 perccel vizet igyon a beteg (1D).

A leggyakoribb rövid távú nem várt szövődmények FMT-t követően: diarrhoea, hasi görcsök, bőfűgés, székrekedés, láz, Gram negatív bacteraemia, perforatio. IBD fennállása esetén diarrhoea, hasi puffadás, görcsölés, láz, illetve az alapbetegség progressziója került leírásra. Mortalitás a szedáció alatti aspiráció következtében fordult elő colonoscopiával végzett FMT során. Előfordult a transzplantációs technikák miatti szövődmény is (felső gasztrointesztinális vérzés a nasogastrikus tubus bevezetések, colon perforatio colonoscopy során), de hasonló gyakorisággal fordulnak elő ezen szövődmények más betegségek esetén ugyanezen beavatkozások alkalmazásakor is. A feltételezhető hosszú távú fertőzőes és nem fertőzőes szövődmények még ismeretlenek a nagy betegszámú, kontrollált klinikai kutatások hiánya miatt.

FMT-t követően *C. difficile* elleni antibiotikus kezelés nem szükséges. FMT-t követően járóbetegknél 2-3 óra, fekvőbetegek esetén 4-5 óra ágynyugalom javasolt (a beteg a jobb oldalán fekszik csökkentve ezzel a korai bélmotilitást).

A beavatkozást követő 8 órában csak vizet ihat a beteg, étkezni 8 óra elteltével lehet.

Amennyiben a betegnek bármilyen tünete jelentkezne, az FMT-t végző egészségügyi egységben kell jelentkeznie. [4, 11, 18, 27, 39, 40]

Hosszú távú követés

Ajánlás28

Minden FMT recipienst követni kell legalább 8 hétig, hogy a megfelelő hatékonyságot, az esetleges szövődményeket meg lehessen határozni (1C). A betegek hosszú távú követésének gyakorisága és ideje nincs meghatározva. A követés során javasolt a klinikai és az analitikai adatgyűjtés is (2C).

A követés idejére vonatkozó nemzetközi ajánlások nagyon változatosak, de legalább 8 hét javasolt. A követés történhet telefonon keresztül is, javasolt hetente. Minden szövődményt dokumentálni kell.

A hasmenés megszűnését követő néhány hétben tejmentes, zsírszegény diéta tartása javasolt, valamint javasolt a megfelelő rostbevitel, teljes kiőrlésű gabona, gyümölcs, zöldség fogyasztása.

Heti 120-180 perc testmozgás javasolt.

Javasolt a dohányzás és NSAID készítmények alkalmazásának kerülése.

Antibiotikum kezelés kerülése (főleg clindamycin, fluorokinolonok, cephalosporinok) legideálisabb esetben legalább 12 hónapig javasolt.

Jelenleg nincs elég adatunk a hosszú távú követéssel kapcsolatban, hogy megbecsülhessük az FMT-hez társuló lehetséges megbetegedéseket. Egy esetben számoltak be súlygyarapodásról, a perifériás neuropathia javulásáról, Sjögren-betegség, ITP, RA regressziójáról. Léteznek beszámolók a nem *C. difficile* fertőzéssel kapcsolatos megbetegedések FMT kezelésével kapcsolatban is, mint az IBS, krónikus székrekedés, antibiotikum indukálta

nem fertőző colitis, extraintestinalis kórképek, úgy, mint a Parkinson-kór, SM és ITP. Habár az FMT oki szerepe/mechanizmusa ezeknél a kórképeknél még nem tisztázott. A malignus, autoimmun, metabolikus vagy neuropszichiátriai megbetegedések transzplantáció általi átvitelét állatkísérletes modellekben kimutatták. C. difficile fertőzött betegeknél magas a postinfekciós IBS kialakulásának kockázata. [4, 11, 18, 27, 39, 40]

Relapszus, hatástalan FMT

Ajánlás29

C. difficile toxin rutinszerű vizsgálata az FMT alkalmazása után nem ajánlott, de tartós CDI tünetek/visszaesés gyanúja esetén indokolt (1C). Az első beavatkozás sikertelensége esetén az FMT ismétlése javasolt (1A).

A második FMT sikeressége nagyobb az első kezelésre nem reagálók és a későbbi relapszusok esetén is.

A második FMT 24-72 órával az elsőt követően ismételhető meg.

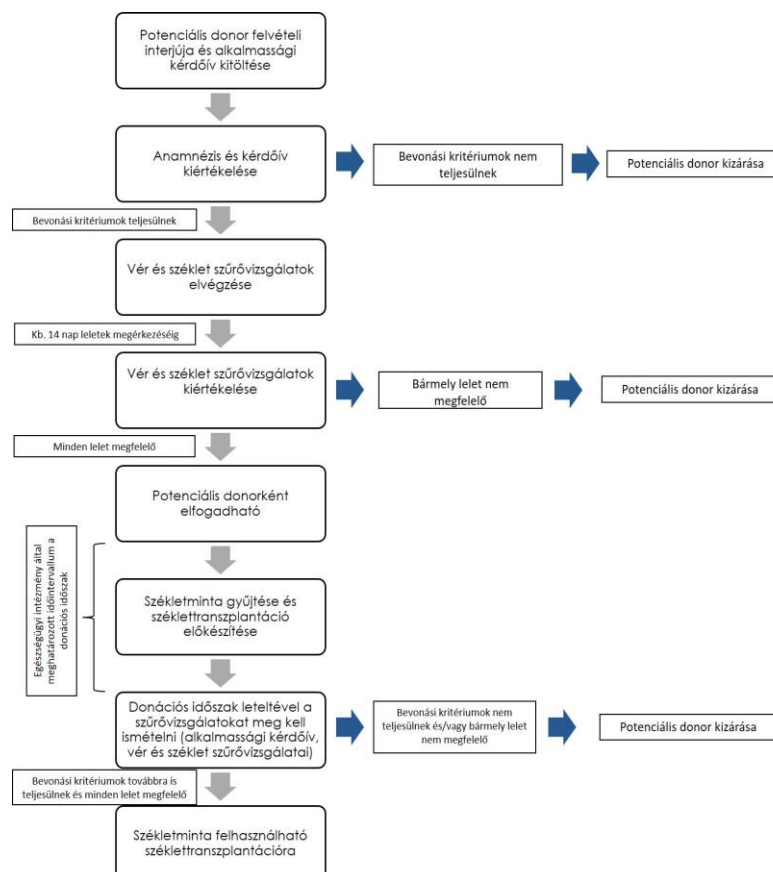
Pseudomembranosus colitis esetén 3 naponta ismételhető a kezelés, amíg javulást nem mutat a klinikai kép.

Jó eredményűnek bizonyult pseudomembranosus colitis esetén az a protokoll, ahol 5 napos per os vancomycin kezelést alkalmaztak az FMT megismétlése előtt (amennyiben nem reagált az első FMT kezelésre). Egyes tanulmányok az antibiotikus kezelések (pl. vancomycin) hatékonyságát írták le sikertelen FMT-t követően.

Azon betegeknél, akik a második FMT-ra sem reagálnak, az FMT ismétlése/antibiotikus kezelést/iv. immunglobulin kezelést javasolt. [4, 18, 21, 27]

Ellátási folyamat algoritmus (ábrák):

Hagyományos széklet- transzplantációs eljárás kivitelezés folyamatábrája, saját forrás



VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Az irányelv alkalmazása általános orvosi diplomához, infektológia vagy gasztroenterológia szakvizsgához kötött és intézményi ellátás (ambuláns- és fekvőbeteg ellátás) keretein belül alkalmazandó.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Kémiai és mikrobiológiai laboratóriumi háttér, endoszkópos labor (opcionális), turmixgép, fertőtlenítőszer, széklet tárolására alkalmas -80 °C-os fagyasztó (opcionális).

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Az irányelv a magyarországi felnőtt populáció ellátására vonatkozik, speciális egyéni elvárás nincs.

1.4. Egyéb feltételek

Egyéb feltétel nincs.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

- Betegtájékoztató: Mi a széklettranszplantáció?
- Beteg beleegyező nyilatkozat

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Székletdonor kérdőív I. -II.

2.3. Táblázatok

Nincsenek.

2.4. Algoritmusok

Hagyományos széklet- transzplantációs eljárás kivitelezés folyamatábrája, saját forrás.

2.5. Egyéb dokumentumok

Nincsenek

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Indikátor1: adott szervezeti egység által, az adott időszakban elvégzett sikeres FMT száma/összes elvégzett FMT száma.

Indikátor2: FMT recipiens száma, akit legalább 8 hetes utánkövetéssel figyelnek/az adott időszak összes FMT recipiens száma.

Indikátor3: súlyos szövödmények száma (colon perforáció, aspirációs pneumonia, nem tervezett hospitalizáció)/összes szövödmény száma.

Indikátor4: 6 hónapon belül ismételt FMT száma/összes elvégzett FMT száma.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik. A felülvizsgálat folyamata, az érvényesség lejártá előtt fél évvel kezdődik el. Az egészségügyi szakmai irányelvek felülvizsgálatát általában az ajánlások alátámasztását biztosító bizonyítékokban bekövetkezett változás, vagy a jogszabályokban, a hazai ellátórendszerben, körülményekben bekövetkezett változás indokolja.

A Gasztroenterológia és hepatológia Tagozat tagozatvezetője kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket.

Az aktuális irányelv kidolgozásában résztvevő, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátókörnyezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

Soron kívüli felülvizsgálat: ha a szakirodalom és az ellátási eredmények folyamatos nyomon követése során az egészségügyi szakmai irányelv hatókörében a tudományos és/vagy tapasztalati bizonyítékokban és/vagy a hazai ellátórendszerben, ellátási körülményekben releváns és szignifikáns változás következik be, az irányelvben meghatározott időpontnál korábban kell elvégezni annak bizonyos mértékű felülvizsgálatát. A felülvizsgálat mértékét a felmerülő változás jellege és mértéke határozza meg.

Ha a soron kívüli felülvizsgálat csak bizonyos ajánlásokat érintett, és az egész egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálata nem történt meg, akkor a tervezett időpontban a teljes körű felülvizsgálatot is el kell végezni.

IX. IRODALOM

1. Az Országos Epidemiológiai Központ Módszertani Levele A Clostridium difficile fertőzések diagnosztikájáról, terápiájáról és megelőzéséről (2. átdolgozott kiadás), 2016 Elérhető: https://www.antsz.hu/data/cms76397/OEK_CDI_ML_2016_07_08.pdf
2. Basso PJ, Câmara NOS, Sales-Campos H. Microbial-Based Therapies in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease - An Overview of Human Studies. Front Pharmacol [Internet]. 2019. január 10. [idézi 2019. március 22.];9. Elérhető: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.01571/full>
3. Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal Microbiota Transplantation: Indications, Methods, Evidence, and Future Directions. Curr Gastroenterol Rep [Internet]. 2013. augusztus [idézi 2019. március 18.];15(8). Elérhető: <http://link.springer.com/10.1007/s11894-013-0337-1>
4. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H és mtsai. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut. 2017;66:569-580. doi:10.1136/gutjnl-2016-313017 Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28087657>
5. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G és mtsai. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:835-43. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25728808>
6. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis. 2014. december;8(12):1569-81. Elérhető: <https://www.ccace.ed.ac.uk/research/software-resources/systematic-reviews-and-meta-analyses>
7. Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells. Elérhető: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02006L0017-20121217>
8. Costello SP, Soo W, Bryant RV és mtsai. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2017. augusztus;46(3):213-24. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28612983>
9. Costello SP, Hughes PA, Waters O és mtsai. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: A randomized clinical trial. JAMA. 2019. január 15; 321(2):156. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30644982>
10. D'Odorico I, Di Bella S, Monticelli J és mtsai. Role of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: Role of FMT in IBD. J Dig Dis. 2018. június;19(6):322-34. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29696802>
11. Fischer M, Sipe BW, Rogers NA és mtsai. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated Clostridium difficile infection: description of a protocol with high success rate. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:470-6. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096320>
12. Filip M, Tzaneva V, Dumitrascu DL. Fecal transplantation: digestive and extradigestive clinical applications. Med Pharm Rep. 2018. július 24.;91(3):259-65. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6082619/>

13. de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes*. 2017. május 4.;8(3):253-67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479392/>
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE és mtsai. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 Apr 26; 336(7650):924-926. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R és mtsai. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008 May 17; 336 (7652):1049-1051. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413>
16. Landy J, Walker AW, Li JV és mtsai. Variable alterations of the microbiota, without metabolic or immunological change, following faecal microbiota transplantation in patients with chronic pouchitis. *Sci Rep*. 2015; 5:12955. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26264409>
17. Lee CH, Steiner T, Petrof EO és mtsai. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:142-9. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26757463>
18. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S és mtsai. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), Clinical Practice Guidelines for *Clostridioides difficile* Infection. *CID*. 2018;66:4:1-48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29462280>
19. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT és mtsai. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149:102-9. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25857665>
20. Mo R, Ren RR, Zhang XW, Yang YS. Fecal microbiota transplantation for the treatment of ulcerative colitis: a Meta-analysis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2019. március 1.;58(3):202-8. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30803179>
21. Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut*. 2018;67:1920–1941. doi:10.1136/gutjnl-2018-316818 Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30154172>
22. Els van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M és mtsai. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407-15. Elérhető: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1205037>
23. Ooijselaar RE, Terveer EM, Verspaget HW és mtsai. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu Rev Med*. 2019. január 27.;70(1):335-51. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30403550>
24. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT és mtsai. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017. október;11(10):1180-99. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28486648>
25. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single-Center experience. *Am J Gastroenterol*. 2014. november;109(11):1831-2. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373585>
26. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? *Neurogastroenterol Motil*. 2015. január;27(1):19-29. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424663>
27. Reed E, Lustberg M, Hussan H, Pratt C. Fecal microbiota transplant (FMT) for the treatment of *Clostridium difficile* infection, The Ohio State University Wexner Medical Center (OSUWMC) practice Guideline. June 27, 2018. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24890442>
28. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ és mtsai. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149:110-18. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25836986>
29. Stallmach A, Lange K, Buening J és mtsai. Fecal microbiota transfer in patients with chronic antibiotic-refractory pouchitis. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111:441-3. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fecal+microbiota+transfer+in+patients+with+chronic+antibiotic-refractory+pouchitis.+Am+J+Gastroenterol+2016%3B111%3A441%E2%80%93442>

30. Simrén M, Barbara G, Flint HJ és mtsai. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013. január;62(1):159-76. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22730468>
31. Smits LP, Bouter KEC, de Vos WM és mtsai. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013. november;145(5):946-53. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018052>
32. Sood A, Mahajan R, Singh A és mtsai. Role of fecal microbiota transplantation for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: A pilot study. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2019. március 11. [idézi 2019. március 18.]; Elérhető: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article/doi/10.1093/ecco-jcc/jjz060/5381070>
33. The Ohio State University Wexner Medical Center Guideline - 2014-Fecal Microbiota Transplant (FMT) for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24890442>
34. Vigvari S, Sipos D, Solt J és mtsai. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection using a lyophilized inoculum from non-related donors: A case series involving 19 patients. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 2019. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29239198>
35. Vigvári S, Nemes Z, Vincze A és mtsai. Faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infections. *Infectious Diseases*, 2015; 47: 114-116. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6386733/>
36. Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal microbiota transplantation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017. március;46(1):171-85. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28164849>
37. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F és mtsai. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143:913-16. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22728514>
38. Youngster I, Sauk J, Pindar C és mtsai. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1515-22. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24762631>
39. Youngster I, Russell GH, Pindar C és mtsai. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2014;312:1772-8 Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25322359>
40. Zainah H, Hassan M, Shiekh-Sroujeh L és mtsai. Intestinal microbiota transplantation, a simple and effective treatment for severe and refractory *Clostridium difficile* infection. *Dig Dis Sci*. 2015;60:181-5. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25052150>

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv kidolgozását a Gasztroenterológia és hepatológia Tagozat kezdeményezte. A felülvizsgálat megkezdésekor a tagozatvezető kijelölte az irányelvfejlesztés felelősét. Az irányelvfejlesztés-felelős kijelölte a fejlesztőcsoport tagjait és meghatározta a tagok feladatait. Az irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg. A véleményező tagozat véleményezte az irányelvet a szakmai konszenzus elérése céljából.

A felülvizsgálati eljárás a releváns nemzetközi irányelvek áttekintésével és intenzív irodalomkereséssel kezdődött, a naprakész ajánlások megfogalmazása és a szakmailag indokolt tartalombővítés megvalósítása érdekében.

A fejlesztési folyamat során, napi szinten kommunikáltak egymással a szakemberek, illetve heti rendszerességgel strukturált formában az addig elkészült munkáról, illetve a folyamatról visszajelzést adtak. Az irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján, és többszöri konzultáción keresztül valósult meg. A tartalom aktualizálása nem változtatta meg a korábban meghatározott irányelv szerkezetét.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Az irányelv a témában meghatározó jelentőségű nemzetközi ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) 2018-ban érvényben lévő ajánlásait és a hazai rendelkezéseket vette figyelembe. Az irodalomkeresés 2019. augusztusában zárult le.

Az irodalomkeresés a Magyar Orvosi Bibliográfia, a PubMed adatbázisban fellelhető, az utóbbi 10 év nyilvántartott publikációi, közleményei alapján történt. A keresés az alábbi kereső szavak (és ezek magyar megfelelője), valamint ezek kombinációjának segítségével valósult meg: Clostridium/ Clostridioides difficile infection (Clostridium/Clostridioides difficile fertőzés), fecal microbiota transplantation (széklet mikrobióta transzplantáció), therapy (terápia).

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A hazai irányelv a külföldi irányelvek ajánlásainak adaptációjával és eredeti evidenciák feldolgozásával készült, amelyekben a bizonyítékok erősségi szintjének meghatározása a Grade módszertanon alapul (lásd: Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel). A hazai irányelv is ezt a módszertant követi, melynek segítségével megállapításra kerültek a bizonyítékok megbízhatósági szintjei. A nemzetközi irányelvek által megállapított bizonyítékerősségi szinteket a fejlesztőcsoport elfogadta. A fejlesztőcsoport mindig ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti relevanciáját. Amennyiben a bizonyíték nem a magyarországi viszonyoknak megfelelő kiindulási adatokra támaszkodott, ott a fejlesztőcsoport konszenzusa volt mérvadó.

4. Ajánlások kialakításának módszere

2016-ban Európai Konszenzus Konferencia került megrendezésre, mely a széklet-transzplantáció gyakorlati alkalmazásának evidencia alapú ajánlásának elkészítését tűzte ki céljául. A konszenzus konferencián 10 európai ország 28 expertje fogalmazta meg a széklet-transzplantáció kivitelezésével kapcsolatos evidencia alapú ajánlását. 2018-ban elérhetővé vált a Brit Gasztroenterológiai Társaság és az Egészségügyi Infekciós Társaság szakmai ajánlása a visszatérő vagy refrakter Clostridioides difficile fertőzések és egyéb potenciális indikációk kezelésében. Ez a két dokumentum, mely a „European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice” és a „The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory Clostridium difficile infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines” magyarra fordított tömör változatán alapul, a hagyományos széklet-transzplantációs eljárás részletes kivitelezésére vonatkozó ajánlásokat tartalmazza. Az ajánlások besorolása az azokat alátámasztó bizonyítékokon alapul. A fejlesztőcsoport döntése alapján az ajánlások besorolása az adaptált irányelv besorolási rendszerén alapul. A magyarországi sajátosságokat, a hazai adaptálhatóságot minden ajánlásnál figyelembe vette a fejlesztőcsoport és ezeknek megfelelő szakmai ajánlásokat fogalmazott meg.

5. Véleményezés módszere

A különböző fejezetek megírása, valamint a részfolyamatok befejezése során a szerzők egymás munkáit többlépcsős folyamat során véleményezték és módosításokra tettek javaslatot, mely korrigálását követően újabb véleményezésre, majd pontosításra került sor, ezt követően került az irányelv véglegesítésre.

Az irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, a dokumentum megküldésre került a fejlesztőcsoport véleményezői felkérését elfogadó szakmai tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

1.1.1. Betegtájékoztató

Mi a széklettranszplantáció?

A széklet-transzplantáció vagy széklet mikrobióta transzplantáció alatt az egészséges egyéntől származó széklet homogenizátum bejuttatását értjük a beteg tápcsatornájába abból a célból, hogy bélflóra megváltozásához köthető betegségeket annak helyreállítása révén meggyógyítsuk. Sikeres alkalmazása elsősorban Clostridioides difficile nevű baktérium okozta bélfertőzések kezeléséhez köthető, de gyulladással és irritábilis bélbetegségek, illetve egyéb, bélrendszeren kívüli betegségekben is vizsgálják hatékonyságát. A széklet-transzplantáció visszatérő Clostridioides difficile fertőzésben mutatott kifejezett hatékonyságát nagy elemszámú, randomizált kontrollált tanulmányok, szisztematikus összefoglaló közlemények és metaanalízisek igazolták.

Az eljárás egyszerű, gyors, biztonságos és jelentősen költséghatékony az eddig ismert gyógyszeres kezeléshez képest.

Miért szükséges a széklet-transzplantáció?

A széklet-transzplantáció javallata elsősorban a visszatérő vagy a szokásos kezelésre nem reagáló Clostridioides difficile okozta bélgyulladás.

Kinek nem javasolt a széklettranszplantáció?

A széklet-transzplantáció alkalmazása nem javasolt toxikus megacolon, terhesség, széles spektrumú antimikrobiális kezelés vagy a tápcsatornai szonda levezetését, enteroscopia, illetve colonoscopia elvégzésének ellenjavallatát képező állapotokban. Mérlegelni kell a haszon-kockázat arányát immunszupprimáns gyógyszerek szedése esetén vagy ha nagyon súlyos betegségben szenved a beteg.

Milyen előkészületekkel jár a beavatkozás?

Minden esetben orvosi kivizsgálás előzi meg a beavatkozást mind a beteg, mind pedig a donor részéről. Donornak nevezzük azt az egészséges személyt, aki a széklet-transzplantációhoz szükséges székletmintát szolgáltatja. Kezelőorvosa a donor szűrővizsgálatát fogja kérni, hogy kizárhatóak legyenek a leggyakrabban előforduló fertőzések, krónikus megbetegedések. Ha minden lelet megfelelő, akkor a donor leadja az egészségügyi intézményben a székletmintát, melyet a széklet-transzplantációhoz fognak felhasználni. Attól függően, hogy milyen módszerrel történik a széklet-transzplantáció, szükség lehet a beteg előkészítésére is. Amennyiben colonoscopia során történik a széklet-transzplantáció, előfordulhat, hogy az Ön kezelőorvosa a vizsgálatához szükséges bélelőkészítést rendel el.

Hogyan történik a széklet-transzplantáció?

A széklet homogenizátum beadása történhet fekvő és járóbeteg ellátás keretében is szakképzett személyzet felügyeletében. A széklet-transzplantáció alkalmazási módja javallat szerint is különböző módszerrel történhet, felső és alsó tápcsatornai úton, melyek kellemetlenséggel járhatnak. A colonoscopia során, az endoszkóp munkacsatornáján keresztül történik a széklet homogenizátum beadása. Amennyiben a colonoscopia vagy flexibilis sigmoideoscopia nagy rizikójú vagy nem kivitelezhető, illetve a beteg immunszupprimált, gyenge/kritikus általános állapotú, úgy beöntés formájában történő alkalmazás javasolt. A felső tápcsatornai beadás különböző szondán/ tápszondán (nasogastricus, nasoduodenalis, nasojejunalis), gastrostomán keresztül vagy gastroscopia során, a munkacsatornán keresztül történhet, amennyiben klinikailag nincs nyelészavarra utaló tünet és nem áll fenn a félrenyelés lehetősége.

Lehet szövődménye a széklet-transzplantációnak?

Mint minden beavatkozásnak, a széklet-transzplantációnak is lehetnek szövődményei a legnagyobb körültekintés ellenére is. A leggyakoribb rövid távú nem várt szövődmények: hasmenés, hasi görcsök, bőfűgés, székrekedés, láz, Gram negatív bacteraemia (azaz baktérium jelenléte a véráramban), üreges szerv átfűródása. A beadási módtól függően, módszer-specifikus szövődmények előfordulhatnak.

Széklet-transzplantáció utáni teendők

Járóbetegknél 2-3 óra, fekvőbetegek esetén 4-5 óra ágynyugalom javasolt a beteg a jobb oldalán fekvve. A beavatkozást követő 8 órában csak vizet ihat a beteg, étkezni 8 óra elteltével lehet. A tápszondán történő széklet-transzplantáció után ajánlott, hogy a szonda eltávolítását követően 30 perccel vizet igyon a beteg. Amennyiben a betegnek bármilyen nem várt tünete jelentkezne, a széklet-transzplantációt végző egészségügyi egységben kell jelentkeznie.

A résztvevők beleegyezése a kezelésbe történő részvételbe önkéntes és minden befolyástól mentes. A beleegyezés bármikor, akár szóban, akár írásban indoklás nélkül visszavonható.

A tájékoztatót elolvastam és megértettem, a kérdéseimre megfelelő válaszokat kaptam. A tájékoztató egy példányát átvettem.

....., 20 hó nap

.....
tájékoztatót adó orvos

.....
résztvevő aláírása

.....
törvényes képviselő aláírása¹

1.1.2. Beteg beleegyező nyilatkozat

A résztvevő, illetve törvényes képviselőjének adatai

Név:

Anyja neve:

Szül. hely és idő:

TAJ szám:

Lakcím:

¹ Amennyiben a résztvevő korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen, úgy a tájékoztatót a törvényes képviselője is aláírja a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 4. § (6) bekezdése szerint.

Korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen résztvevő esetén a hozzájárulást adó törvényes képviselő azonosító adatai:

Név:

Anyja neve:

Születési hely és idő:.....

TAJ szám:

Lakcím:

Kijelentem (korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen résztvevő esetén a törvényes képviselőmmel együtt kijelentjük), hogy kezelőorvosom személyes megbeszélés alkalmával részletesen és személyre szabottan tájékoztatott széklettranszplantáció javallatáról, a beavatkozás menetéről, esetleges szövődményekről. A magyarázatokat megértettem, a beavatkozással kapcsolatos kérdéseimre érthető válaszokat kaptam. A körülményekhez képest kellő idő állt rendelkezésemre, hogy szabadon eldöntsem, hogy vállalom-e a beavatkozást. A széklettranszplantációban történő részvételre vonatkozó beleegyezést előzetes tájékoztatást követően, önként, befolyástól mentesen adtam meg annak tudatában, hogy az bármikor, szóban vagy írásban indoklás nélkül visszavonható.

Az aláírással egyidejűleg a beleegyező nyilatkozat és a tájékoztató egy-egy eredeti példányát átvettem.

....., 20 hó nap.

.....
tájékoztatót adó orvos

.....
résztvevő aláírása

.....
törvényes képviselő aláírása²

² Amennyiben a résztvevő korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen, úgy a beleegyező nyilatkozatot a törvényes képviselője is aláírja.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Székletdonor kérdőív I.

Kérjük válaszoljon az alábbi kérdésekre, mely az Ön alkalmasságát és székletmintájának felhasználhatóságát segítenek eldönteni. Kérjük a megfelelő helyre írjon x-et. Válaszait és adatait bizalmasan kezeljük.

1. Általános megfontolások

Kérdés	Igen	Nem
Ön túlsúlyos vagy elhízott (BMI >30)?		
Ön egészségügyi dolgozó?		
Ön állatgondozó vagy állatokkal kapcsolatos a munkája?		
A közelmúltban részesült-e egészségügyi ellátásban rossz higiéniai körülmények között (pl. sebkötözés)?		
6 hónapon belül trópusi/ járványügyi szempontból magas rizikójú országot látogatott-e?		
Használt-e illegális drogot a közelmúltban?		
Fogyaszt-e rendszeresen alkoholt?		
Volt-e fertőzés átvitele szempontjából kockázatos nemi kapcsolata valaha? (ismeretlen partnerrel/ prostituálttal/ szerhasználóval/ HIV fertőzőttel/virális hepatitiszesszel/ szifiliszesszel folytatott szexuális viszony)		
Korábban átesett már szövet vagy szervtranszplantáción?		
Kapott-e 12 hónapon belül vértranszfúziót?		
6 hónapon belül előfordult-e balesetből történő tűszúrása?		
6 hónapon belül kapott-e tetoválást, testékszert, akupunktúrás kezelést vagy átesett-e fülbelövésen?		
6 hónapon belül kapott-e védőoltást?		

2. Korábbi vagy jelenlegi betegségei:

Betegség	Igen	Nem
HIV		
Hepatitis B vagy C		
Szifilisz		
Humán T-lymphotrop vírus I-II fertőzés		
TBC fertőzés		
Közelmúltban parazita, rotavírus/ Gardia lamblia vagy egyéb mikroba fertőzés tápcsatornai érintettséggel (pl. hányás, hasmenés)		
Prion fertőzés vagy annak veszélye (pl. Creutzfeldt-Jakob betegség, Gerstmann-Straussler-Scheinker szindróma, kergemarhakór vagy szarvasmarha szivacsos agyosorvadás)		
Volt-e állatharapása a közelmúltban?		
Volt-e valaha kullancscsípése?		
Bármilyen ismert, kezeletlen a szervezet egészét érintő fertőzés a donáció időpontjában		
IBS, IBD, funkcionális krónikus székrekedés, coeliákia, egyéb krónikus tápcsatornai betegség		
Vékony- vagy vastagbél eltávolító műtét		
Krónikus, szisztémás autoimmun betegség tápcsatornai érintettséggel		
Tápcsatornai tumor/polyposis ill. ezek rizikója		
Közelmúltban hasmenés, vérszékelés		
Neurológiai betegség		
Pszichiátriai betegség		
Asthma vagy atópiás dermatitis		
Cukorbetegség		
Áll-e kivizsgálás alatt tisztázatlan eredetű betegség miatt?		

3. Korábbi vagy jelenlegi gyógyszerei

3 hónapon belül részesült-e	Igen	Nem
antibiotikus kezelésben?		
immunszuppresszív kezelésben?		
kemoterápiában?		
savcsökkentő ún. proton pumpa inhibitor kezelésben (pl. Pantoprazol, Controloc, Emozul)?		
növekedési hormon terápiában?		

Székletdonor kérdőív II.

Ön alkalmasnak bizonyult székletdonációra az eddigi vizsgálatok alapján. Mai napon történő székletdonáció előtt kérjük, válaszoljon az alábbi kérdésekre. Kérjük a megfelelő helyre írjon x-et. Válaszait és adatait bizalmasan kezeljük.

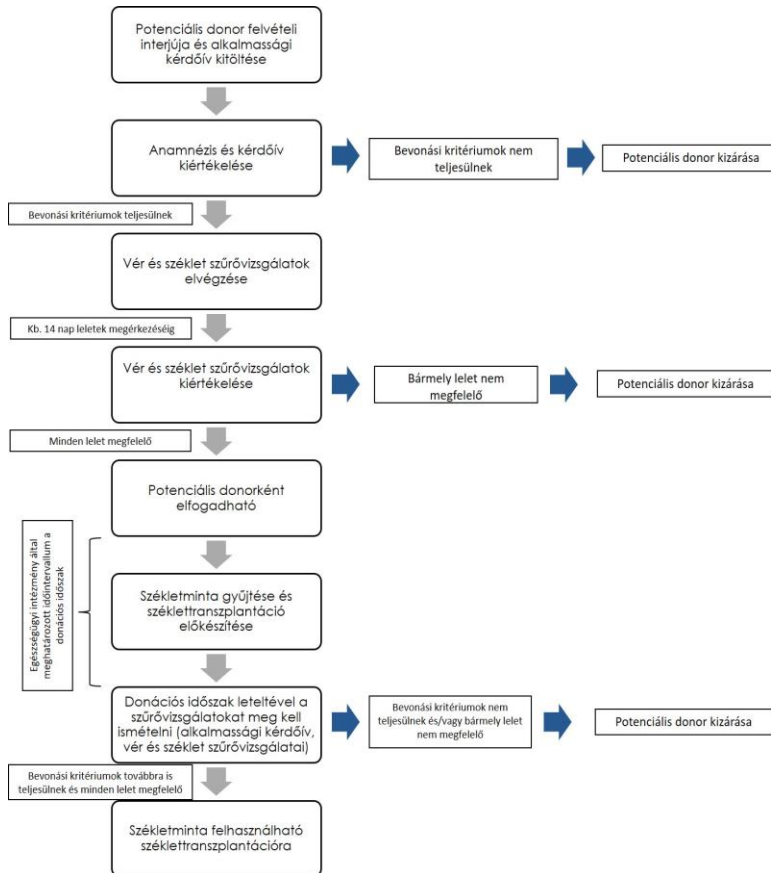
Kérdés	Igen	Nem
Észlelt-e az utolsó felmérés óta újonnan fellépő tápcsatornai tüneteket (hasmenés, émelygés, hányás, hasi fájdalom, sárgaság)?		
Észlelt-e az utolsó felmérés óta újonnan fellépő általános tüneteket (láz, torokfájás, duzzadt nyirokcsomók)?		
Részesült-e antibiotikus kezelésben az utolsó felmérés óta?		
Részesült-e immunszuppresszív kezelésben az utolsó felmérés óta?		
Részesült-e kemoterápiában az utolsó felmérés óta?		
Volt-e fertőzés átvitele szempontjából kockázatos nemi kapcsolata az utolsó felmérés óta?		
Járt-e járványügyi szempontból magas rizikójú országban/külföldön az utolsó felmérés óta?		
Kapott-e tetoválást, testékszert, akupunktúrás kezelést vagy átesett-e fülbelövésen az utolsó felmérés óta?		

1.3. Táblázatok

Nincsenek.

1.4. Algoritmusok

Hagyományos széklet- transzplantációs eljárás kivitelezés folyamatábrája, saját forrás



1.5. Egyéb dokumentumok

Nincsenek.