

# A székletmikrobiota-transzplantáció technológiájának és minőségirányítási hátterének újragondolása a SARS-CoV-2 víruspandémia kapcsán

Nagy Gergely György dr.\*<sup>1, 2, 3</sup> ■ Tudlik Zsuzsa dr.\*<sup>4</sup> ■ Gergely Lajos dr.<sup>1</sup>  
Kónya József dr.<sup>5</sup> ■ Orosi Piroska dr.<sup>6</sup> ■ Rákóczi Éva dr.<sup>1</sup> ■ Szabó Judit dr.<sup>5</sup>  
Várvölgyi Csaba dr.<sup>1</sup> ■ Vitális Eszter dr.<sup>6</sup> ■ Paragh György dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

<sup>2</sup>Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,

I. Belgyógyászat – Kardiológiai Osztály, Miskolc

<sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Rektori Hivatal, Debrecen

<sup>4</sup>Medyag Kft., Sejtterápia Laboratórium, Debrecen

<sup>5</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Debrecen

<sup>6</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Kórházhygiénés Osztály, Debrecen

A székletmikrobiota-transzplantáció (faecalismikrobiota-transzplantáció – FMT) a *Clostridioides difficile* fertőzés (CDI) kezelésében nemzetközileg széles körben elfogadott, megfelelő szakmai háttér mellett végezve biztonságos, potenciálisan életmentő, költséghatékony, valamint a hospitalizációs idő és az orvos-beteg találkozások jelentős redukálására képes eljárás. Az FMT elvégzésére egyes országokban magas szintű minőségirányítási háttérrel működő, célfeladatra szerveződött donor- és székletbankok rendezkedtek be. Másol, így például hazánkban, az eljáráshoz az egyértelmű jogi szabályozási környezet, a standardizált technológiai háttér és a finanszírozás hiánya miatt nem egy-séges a hozzáférés. Régóta időszerű továbbá, hogy a heterogén, nemegyszer háztartási eszközökkel előkészített be-avatozások helyett a nemzetközi és legújabbban már a hazai ajánlásokban is megfogalmazott, a betegbiztonságot legjobban garantáló elvárások mellett történjen a széklettranszplantáció. Az új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta pandémia megjelenése erőteljes szakmai érv országos szinten az FMT minőségirányítási környezetének és technológiai hátterének újragondolására, mert a SARS-CoV-2 egyszerre jelent kockázatot a CDI miatt kórházban kezelt sérülékeny betegpopulációnak, és egyben veszélyezteti az FMT biztonságosságát mind a recipiens, mind pedig az eljárást végző egészségügyi személyzet tekintetében. Ezekre a szakmai és társadalmi kihívásokra reagálva, a széles körű beteghozzáférés és a legmagasabb szintű betegbiztonság garantálására, a Debreceni Egyetemen új eljárásrendet dolgoztunk ki az FMT végzésére. Ezen eljárásrendnek a COVID-19-pandémia miatt módosított, a fagyasztottgraftbank üzemeltetése és a rendszerszemlélet tekintetében releváns elemeit ismertetjük. Javasolt, hogy országos szinten hasonló, megfelelő minőségirányítási és technológiai környezettel, a SARS-CoV-2-fertőzés kizárását is integráló donor-szűrési rendszerrel, továbbá fagyasztottgraft-banki háttérrel működő laboratóriumok vegyenek részt a széklet-transzplantációk végzésében. Felmerül továbbá, hogy az eljárást a számos analógia és a donor–recipiens koncepció alapján a sejt- és szövettranszplantációkra vonatkozó szabályozórendszer keretei közé ajánlott beágyazni. Orv Hetil. 2020; 161(44): 1858–1871.

**Kulcsszavak:** széklettranszplantáció, FMT, COVID-19, *Clostridioides difficile* fertőzés (CDI), minőségirányítás

## Reconsidering the technical aspects and quality management background of faecal microbiota transplantation due to the novel coronavirus pandemic

Stool transplantation (faecal microbiota transplantation – FMT) is a widely accepted, potentially life-saving, cost-effective medical intervention for the treatment of *Clostridioides difficile* infection (CDI), which has an acceptable safety profile if performed with an appropriate professional background. FMT can significantly reduce hospitalization

\*Megosztott első szerzők.

time and the number of patient visits. National donor and stool banks with high-standard quality management systems were established in certain countries for supporting the procedures. In other regions, including Hungary, patient access is not uniform due to the lack of clear legal regulations, standardized technology or financial reimbursement. It has been expected for a long time to replace the heterogeneous techniques, occasionally utilizing household equipment with a technology providing improved patient safety and fulfilling international and recently published local FMT guidelines. The emergence of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic is a very powerful argument in favour of urgently reconsidering the quality management and technological background of FMT procedures. SARS-CoV-2 is a major threat to the vulnerable patients suffering from CDI and also impose risks for the recipient and healthcare personnel involved in carrying out the transplantation. New FMT guidelines were implemented at the University of Debrecen to address these professional and public challenges, to provide wide patient access and to guarantee the highest achievable patient safety. Relevant elements of this new protocol are presented, focusing on a systemic quality management approach, on the operation of a frozen stool bank and on a modified donor screening algorithm taking the risks of COVID-19 into consideration. We suggest that laboratories with proper quality assurance and technological conditions, implementing SARS-CoV-2 donor screening and operating a frozen graft bank should participate in faecal microbiota transplantations. It is also recommended that, based on the analogies and the similar donor–recipient concept, FMT should be embedded under the organ tissue and cell transplantation policies in Hungary.

**Keywords:** stool transplantation, faecal microbiota transplantation (FMT), COVID-19, *Clostridioides difficile* infection (CDI), quality management

Nagy GGy, Tudlik Zs, Gergely L, Kónya J, Orosi P, Rákóczi É, Szabó J, Várvölgyi Cs, Vitális E, Paragh Gy. [Reconsidering the technical aspects and quality management background of faecal microbiota transplantation due to the novel coronavirus pandemic]. Orv Hetil. 2020; 161(44): 1858–1871.

(Beérkezett: 2020. augusztus 6.; elfogadva: 2020. szeptember 3.)

#### Rövidítések

CD = *Clostridioides (Clostridium) difficile*; CDI = *Clostridioides (Clostridium) difficile* infekció; CMV = cytomegalovírus; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; EBV = Epstein–Barr-vírus; EC = (European Commission) Európai Bizottság; EMMI = Emberi Erőforrások Minisztériuma; EU = Európai Unió; EUTC = (EU Tissue and Cell Product Compendium) az EU által a szövetekre és sejtekre vonatkozóan kifejlesztett termékkódrendszer, amely az EU-ban megtalálható szövetek és sejtek valamennyi típusát és a megfelelő termékkódokat tartja nyilván; EüM = Egészségügyi Minisztérium; FFP = (filtering facepiece) szűrővel ellátott arcmaszk; FMT = (faecal microbiota transplantation) székletmikrobiota-transzplantáció; GDPR = (General Data Protection Regulation) az EU általános adatvédelmi rendelete; GMP = (good manufacturing practice) helyes gyógyszergyártási gyakorlat; HAV = hepatitis A-vírus; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HEPA = (high-efficiency particulate absorbing) nagy hatékonyságú részecskeszűrő; HIV = humán immundeficiencia-vírus; HTLV = humán T-lymphotrop vírus; Ig = immunglobulin; ISBT = (International Society of Blood Transfusion) Nemzetközi Vértanszfúziós Szövetség; KHO = kórházhygiénés osztály; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; RT-PCR = (reverse transcription PCR) reverztranszkripció PCR; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légzőszervi tünetegyüttest okozó koronavírus-2; SEC = (Single European Coding) egyedi európai kódrendszer; VRE = vankomicinrezisztens *Enterococcus faecalis*; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Az antiinfektív gyógyszeres kezelési lehetőségek bővülésének dacára a 21. század elejére több súlyos, esetenként addig ismeretlen fertőző betegség bukkant fel megváltozott epidemiológiai jellemzőkkel [1–8]. Ezzel párhuzamosan új entitásként okoznak magas morbiditást azok a multirezisztens kórokozók, melyek a terjedő széles spektrumú antibiotikumterápiák eredményeként jelentek meg.

A feltörekvő fertőző betegségek erodálták azt a hamis biztonságérzetet, amelyet a modern terápiák jelentettek az infekciók elleni küzdelemben, és számos területen az addigi gyakorlat megváltoztatására készítették az orvostársadalmat. Ennek egyik példája a terápiarefrakter vagy recidiváló *Clostridioides (Clostridium) difficile* (CD) fertőzés (CDI) széklettranszplantációval történő kezelésének térnyerése az elmúlt évtized során. A CD egy spóráképző kórokozó, melynek egyes törzsei toxinjakkal károsítják a vastagbél nyálkahártyáját, lokálisan gyulladást, sejtelhalást kiváltva, aminek következményeként hasmenés, testi leromlás, súlyos esetben bélelhalás és szepszis jöhet létre. Fiziológiás esetben a rendkívül heterogén és nagy biodiverzitású bélflóra ún. kolonizációs rezisztenciát képez a CD ellen. Az utóbbi megbetegedést akkor okoz, ha a bélflóra egyensúlya megbomlik, és a vastagbélben a CD kolonizálódik, túlszaporodik. A bélflóra károsodása a leggyakrabban antibiotikumkezelés hatására jön létre [9].

A CDI első vonalbeli kezelése során az antibiotikum kiváltotta fertőzést más, speciális antibiotikum adásával próbálják gyógyítani (elsősorban metronidazol, vankomicin, fidaxomicin), melyek mellett jelentős (12–22%) terápiás kudarc, illetve magas recidívárata (13–57%) tapasztalható.

A széklettranszplantáció (intestinalis vagy faecalis mikrobiota transzplantációja – FMT) egy kiváló hatékonyságú és a CDI magas kórházi letalitásához viszonyítva biztonságos eljárás, melynek során egészséges donorból készített székletsuszpenziót juttatnak a beteg (recipiens) bélrendszerébe. Az élő baktériumok az FMT során helyreállítják a bélflórát, ezzel eliminálva a CDI-t. Mivel az FMT a recidiváló esetek kezelésében randomizált tanulmányokban szignifikánsan felülmúlta az antibiotikumterápia hatékonyságát [10, 11], az európai és a hazai irányelvek magas, I.A evidenciaszinten ajánlják az FMT-t a CDI egyes eseteinek kezelésére [12–14]. Sikeresen alkalmazták az FMT-t egyéb betegségek, például a colitis ulcerosa és az irritábilisbél-szindróma bizonyos eseteinek adjuváns terápiájára [15–17], valamint allogén haemopoieticus őssejt transzplantációja után „graft *versus* host” betegség kialakulásának csökkentésére [18]. Ezenkívül multirezisztens baktériumok intestinalis kolonizációjának eradikálásában is jelentős hatást értek el [19]. A kedvező eredmények, továbbá egyes betegségek kialakulásában a mikrobiom szerepének egyre szélesebb körű felismerése [20, 21] az FMT indikációjának bővüléséhez vezethet.

Az FMT hazai elterjesztésében elsősorban országos és egyetemi központok járnak élen [22–24], köztük a Debreceni Egyetem, ahol számos sikeres kezelés mellett [25] korábban részletes egyetemi módszertani ajánlás is született [26]. Az eljárás megfelelő szakmai háttér mellett életmentő, jelentősen rövidíti a kórházi ápolási időt, és csökkenti a társbeteg-expozíciót. Ezek együttesen a megmentett életévek növekedését és a költséghatékonyság javulását eredményezik, melyek mind a finanszírozó, mind a társadalom érdekei. Ezt támasztja alá a frissen megjelent, az Emberi Erőforrások Minisztériuma (EMMI) által kiadott, hiánypótló hazai irányelv is a „hagyományos széklettranszplantációs eljárás kivitelezéséről” [27].

Az új módszer a terjedése és előnye ellenére hazánkban nem férhető hozzá egyformán a rászorulóknak. Problémás, hogy a graft előállítása sok helyen nem megoldott vagy nem standardizált. Nincs lehetőség a graftok megfelelő fagyasztottgraft-banki tárolására. Hiányzik a finanszírozói, és nem teljes körű a szabályozói háttér. Eltérő a donorszűrés algoritmus, valamint hiányos és szakmai körökben is vitatott, hogy milyen szintű technológiai és minőségirányítási környezet szükséges az eljárás végzéséhez. A fentiek miatt az EMMI-irányelv gyakorlati megvalósítása csak szelektált centrumokban tudott megtörténni, így nem teljes körű az országos lefedettség.

Ezen forrongó helyzetben és perspektivikus hazai szakmai környezetben jelent meg és idézett elő globális

egészségügyi veszélyhelyzetet a SARS-CoV-2 új koronavírus okozta megbetegedés (COVID-19). Az FMT szempontjából releváns probléma, hogy a COVID-19 markáns gastrointestinalis tüneteket is okozhat hasmenéssel, a SARS-CoV-2 a székletben megtalálható, a vírus kimutatására szolgáló PCR-teszt szenzitivitása 70% körüli, magas a tünetmentes hordozók aránya, ugyanakkor a manifesztálódó COVID-19 esethalálása akár a 15%-ot is elérheti. Nehezen megkérdőjelezhető, hogy mindez az eddigi gyakorlat ártértékelésére fogja kényszeríteni az FMT-t végző szakembereket [28, 29].

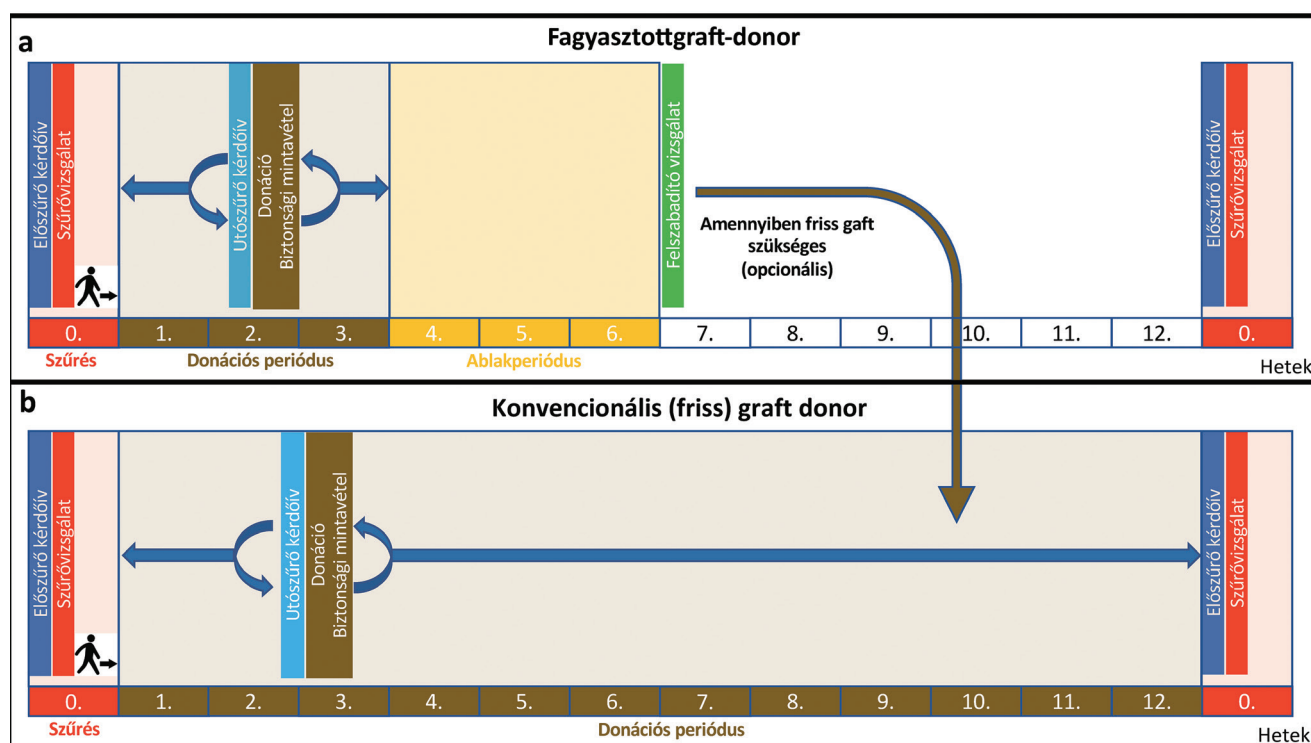
A fenti szakmai és társadalmi kihívásokra reagálva, a széles körű beteghozzáférés és a legmagasabb szintű betegbiztonság garantálására, a Debreceni Egyetemen helyi multidiszciplináris szakmai konszenzus született, és a nemzetközi ajánlások figyelembevételével új eljárásrendet dolgoztunk ki az FMT végzésére. Ezen eljárásrendnek a COVID-19-pandémia miatt módosított, a fagyasztottgraft-bank üzemeltetése és a rendszerszemlélet tekintetében releváns elemeit a szerzők az alábbiakban ismertetik.

## Donorok toborzása, szűrése és gondozása

Intestinalismikrobiota-donor részletes kivizsgáláson és mikrobiológiai szűrésen átesett, 18–60 év közötti, 18,5–29,9 kg/m<sup>2</sup> közötti testtömegindexű egészséges felnőtt lehet, aki a tájékoztatáson alapuló beleegyezés után vállalja a donorszűréssel kapcsolatos vizsgálatokat és szükség esetén a donorgondozást. Speciális klinikai helyzetekben ettől eltérő életkorú donorok alkalmazása is szóba jöhet, ha ez a recipiens preferenciája, vagy súlyosan immunszupprimált beteg részére egyező vírusszerológiai statusszal rendelkező donort egyéb úton találni nem lehet. A donorok toborzása önkéntes alapon történik.

A székletdonációs programba 4 típusú donor kerülhet, s ezek közül betegbiztonsági és költséghatékonysági okokból szigorúan törekedni kell az alábbi (1.) pontban részletezett fagyasztottgraft-donorok használatára; a többi lehetőség (2–4.) csak speciális helyzetekben jöhet szóba.

**1. Fagyasztottgraft-donor:** donor, aki önként vállalja, hogy egy max. 21 napos periódus alatt a lehető legtöbb alkalommal ad székletet, mely standardizált eljárással feldolgozásra, majd krioprotekció után –70 – –90 °C-on fagyasztásra kerül. Az ún. donációs periódusban minden egyes donáció előtt a donor újabb állapotfelmérésen esik át egy írásos, ún. utószűrő kérdőív alkalmazásával, és csak akkor adhat székletet, ha egészségi állapotában nincs változás. A donációs periódusban adott székletminták egy meghatározott algoritmus alapján ún. biztonsági székletvizsgálaton esnek át. Az így előállított FMT-graftok további 21 napra karanténba kerülnek, melyet követően a donor újabb szűrésen esik át, és ennek negativitása esetén



1. ábra Vázlatos donorszűrési protokoll fagyasztott (a) és konvencionális (friss) graft (b) donorjai részére

Magyarázó szöveg: vázlatos donorszűrési protokoll fagyasztott (a) és konvencionális (friss) graft (b) donorjai részére

lehet felszabadítani a fagyasztott graftokat (1/a ábra). Ez az eljárásrend megfelel az európai konszenzusajánlásban foglaltaknak [13]. Klinikai kutatásfejlesztés keretei között a mintákból liofilizált mikrobiota graft előállítása is lehetséges, melynek részletezése túlmutat jelen tanulmány keretein.

2. **Konvencionális (friss) graft donor:** donor, aki a minősítés érvényessége (12 hét) alatt friss graft előállításában közreműködik. Minden egyes donáció előtt újabb állapotfelmérésen esik át egy írásos, ún. utószűrő kérdőív és COVID-19-szűrőteszt alkalmazásával. A donáció alkalmával adott minta a friss FMT-graft kiadása előtt biztonsági széketvizsgálaton esik át (1/b ábra).

A konvencionális (friss) graft donor rendszer hátránya, hogy a 12 hetes periódus alatt bekövetkező fertőzések átvitelének rizikója magasabb, mint a fagyasztottgraft-donorok esetében. A 12 hetes donációs periódus összhangban áll a főbb klinikai tanulmányokban alkalmazott keretidőszakkal [10], és nagyságrendileg megfelel az európai ajánlásban szereplő 8 hetes [13] intervallumnak.

3. **Ad hoc donor (irányított széketdonor):** olyan donor, akit a recipiens választott közeli hozzátartozói közül. *Ad hoc* donor bármilyen életkorú személy lehet, de kedvező, ha 60 év alatti. Az *ad hoc* donor kivizsgálása hosszabb időt vesz igénybe, ami késlelteti a transplantáció elvégzését. Az irányított széketdonorok kivizsgálása nem költséghatékony, mert korlátozott

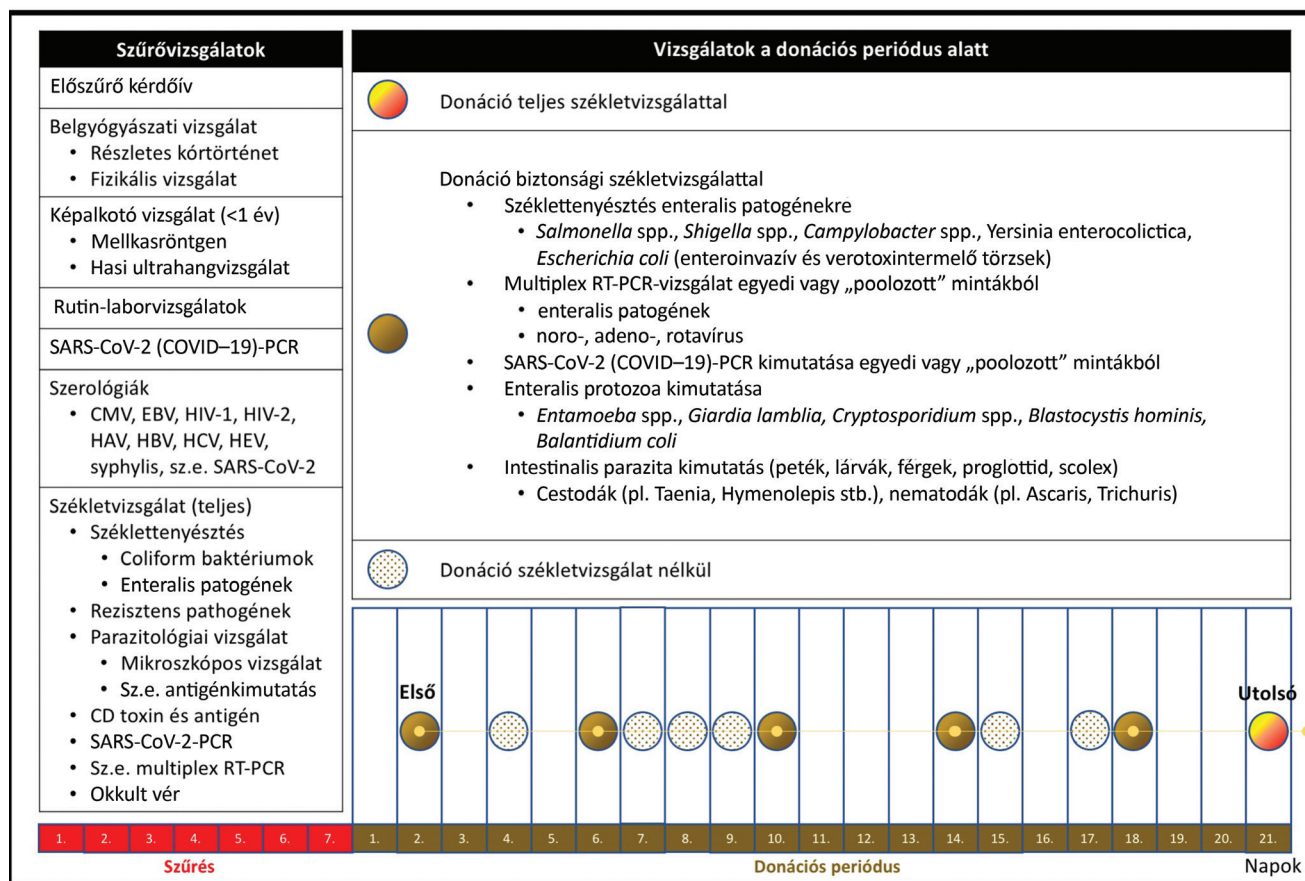
számú donációért el kell végezni a költséges teljes kivizsgálást.

4. **Autodonor:** egyéni megkereséskor van elvi lehetőség a CDI kialakulása szempontjából rizikós beavatkozás esetén (szolid szerv- és összejt-transzplantáció, kemoterápia, sebészeti beavatkozás) széketgraft tárolására és igény esetén autotranszplantációra.

A donorok szűrése kronológiai sorrendben többlépcsős folyamat:

0. **A donorok tájékoztatója, beleegyező nyilatkozat aláírása:** részletes tájékoztatás után és aláírt beleegyező nyilatkozattal kezdhető meg a donorok szűrése, akik ekkor kapják meg egyéni azonosító kódjukat az anonimitás biztosítása érdekében.
1. **Előszűrés:** a felmerülő donorok írásos kérdőívet kapnak, melyet kitöltenek és aláírnak. A kérdőív olyan rizikótényezőket, társbetegségeket vizsgál, melyek pozitívítása esetén az egyén nem kerülhet be a donorprogramba. Az előszűrő kérdőív megfelel az Európai Bizottság 2006/17/EC számú, „Emberi szövetek és sejtek adományozására, gyűjtésére, vizsgálatára vonatkozó egyes technikai követelmények” című irányelvben foglalt, az allogén humán szövettranszplantáció donorjaival szemben támasztott elvárásoknak [30], az európai FMT-konszenzusajánlásnak [13], továbbá COVID-19-specifikus kérdéseket is tartalmaz.
2. **Orvosi alkalmassági vizsgálat:** részletes belgyógyászati vizsgálat (2. ábra), melynek során legalább két





2. ábra

Donorszűrési protokoll fagyaszottgraft-donorok részére

**Magyarázó szöveg:** A fagyaszottgraft-donorok részletes donorszűrési protokollját illusztráló minta a maximális, 21 napos donációs periódusra vetítve. A donációs periódus hossza és az egyes donációk időpontja a donorhoz és az egyéb külső körülményekhez igazodva változhat. A minősítő szűrővizsgálat során SARS-CoV-2-PCR-vizsgálat az országos hivatalos eljárásrend szerint konvencionális technikával légúti mintából, valamint helyi laboratóriumi módszertannal székletmintából történik. A PCR mellett a minősítő szűrés része a SARS-CoV-2-IgM szerológiai vizsgálat [29]. A minősített donorok „poolozott” székletmintáiból a donációs periódus végén ismételt SARS-CoV-2-PCR-vizsgálat szükséges

CD = *Clostridioides (Clostridium) difficile*; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; EBV = Epstein-Barr-vírus; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HEV = hepatitis E-vírus; HIV = humán immundeficiencia-vírus; IgM = immunglobulin-M; PCR = polimeráz-láncreakció; RT-PCR = reverztranszkripció PCR; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi tünetegyüttest okozó koronavírus-2; sz.e. = szükség esetén

orvos-donor találkozásra kerül sor: az elsőre a vizsgálatok megindításakor, a másodikkra az eredmények beérkezésekor. Panaszmentes, alacsony rizikójú egyénnél egy éven belüli negatív képzővizsgálati lelet elfogadható. Az orvos a protokollban előírt vizsgálatokon felül minden olyan kiegészítő vizsgálatot is kérhet, mely a donor egészségi állapotában felmerülő, az FMT szempontjából releváns kórkép kiszűrésére irányul. A vizsgálati összefoglalóban a belgyógyász szakorvos konkrét állásfoglalást ad, hogy a donor székletdonációra alkalmas-e.

3. **Mikrobiológiai szűrés:** tekintettel arra, hogy a CDI kezelésében az FMT életmentő eljárás, a mikrobiológiai vizsgálatok során biztosítani kell az egyensúlyt a betegbiztonság és az eljáráshoz való széles körű hozzáférhetőség között. A mikrobiológiai vizsgálatoknak a recipienst valóban fenyegető, életet veszélyeztető vagy maradandó egészségkárosodást okozó, az aktuális földrajzi lokalizációban

is reális eséllyel előforduló infekciók kizárására kell törekedni – hasonlóan, mint a vértranszfúzió, valamint az immunsuppressziót megkövetelő szerv-, szövet- és sejttranszplantációk esetén [30], kiegészítve az FMT jellege miatt indokolt székletvizsgálatokkal. A mikrobiológiai vizsgálatokat M3-as szintű mikrobiológiai laboratórium (tenyésztésen, szerológián kívül molekuláris vizsgálatokra is feljogosított laboratórium) végezheti. Didaktikai és logisztikai szempontok alapján csoportosítva, az alábbi mikrobiológiai vizsgálatok kötelezőek:

- a) **Vérvizsgálatok:** HIV-1, HIV-2, syphilis, aktív hepatitis A, B, C, E kizárására történik, valamint ellenőrizni kell a donorok CMV és EBV szerológiai statusát. Az utóbbiak immunsupprimált recipiensnek szánt FMT esetén fontosak.
- b) **SARS-CoV-2-vizsgálat:** légúti és székletminta-PCR, valamint IgM szerológiai vizsgálat.

## c) Székletvizsgálat

- i. *Coliform baktériumok jelenlétének verifikálása széklettenyésztéssel*: a fiziológias baktériumflóra (Gram-negatív laktózfermentáló, nem spóráképző pálcák) jelenlétének igazolása, mely vélhetően az FMT sikerének kulcsa. A coliform baktériumok hiánya flóraeltolódást jelenthet (például antibiotikumkezelés után), potenciálisan patogének túlszorodásával, ami az FMT sikerét fenyegeti.
- ii. *Enterális patogén baktériumok kizárása széklettenyésztéssel*: *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* spp., *Yersinia enterocolitica*, verotoxin-termelő enteroinvazív *Escherichia coli*.
- iii. *Multirezisztens kórokozók kizárása*: vankomicinrezisztens *Enterococcus* (VRE), multirezisztens Gram-negatív enterális baktériumok.
- iv. *Clostridium difficile toxin és antigén jelenlétének kizárása*.
- v. *Parazitológiai vizsgálat*: protozoák, valamint intestinalis cestodák és nematodák kizárása.
- vi. *Enterális patogén multiplex RT-PCR-vizsgálat*: noro-, adeno-, rota-, SARS-CoV-2-vírus, valamint enterális patogén baktériumok molekuláris genetikai vizsgálata.

A kivizsgálás során költséghatékonysági és technikai okokból két típusú széklet mikrobiológiai vizsgálat történik:

- *Teljes székletvizsgálat* a donorminősítő szűrővizsgálat során, mely magában foglalja valamennyi fenti vizsgálatot (1/a és 2. ábra).
- *Biztonsági székletvizsgálat* a donációs periódus során, mely az ezen időszakban bekövetkezett fertőzések, továbbá a faecessel csak periodikusan ürülő, rövid kórlefolyással és fertőzőképes periódussal bíró infekciók szűrésére irányul. Fagyasztottgraft-donorok esetében, akiknél van idő a vizsgálatok lefolytatására, a biztonsági vizsgálat a primer graftból végzett enterális kórokozó-tenyésztésből, mikroszkópos parazitológiai vizsgálatból és multiplex RT-PCR genetikai vizsgálatból áll. A genetikai vizsgálat magas költségigénye miatt minden egyes biztonsági mintából „poolozott” és egyedi tárolást kell végezni. Amennyiben a poolozott minták vizsgálata negatív, az egyedi minták veszélyes hulladékként megsemmisíthetők. Amennyiben a poolozott mintában kórokozó jelenléte igazolható, individuális döntés alapján szóba jöhet az egyedi minták vizsgálata (1/a és 2. ábra). Frissgraft-donorok esetén, akiknél az előállított graft rövid eltarthatósága miatt nincs idő kivárni a hosszabb vizsgálatokat, mikroszkópos para-

zitológiai vizsgálat és multiplex RT-PCR történik (1/b ábra). A donációs periódus alatt a biztonsági vizsgálat ismétlése akkor történik, ha a donációk között 3 nap eltelt.

A donor székletéből ún. ellenminta-tárolás történik  $-70$  és  $-90$  °C közötti hőmérsékleten legalább 2 évig, ami lehetőséget ad későbbi célzott vizsgálatok elvégzésére.

d) *Egyéb*: speciális helyzetekben, releváns anamnesztikus adat birtokában a donorszűrő orvos döntése alapján szükség lehet egyéb, célzott mikrobiológiai vizsgálatra (például HTLV-1- és -2-, SARS-CoV-2-szerológia, *Helicobacter pylori* székletantigén kimutatása, kalprotektin, laktoferrin).

4. *Donorminősítés*: a donorszűrést végző, speciális képzésben részesülő szakorvos határozott, írásos véleménye arról, hogy a donor a recipiens veszélyeztetése nélkül alkalmas-e székletdonornak.
5. *Utószűrés*: a szűrés komoly erőforrás- és magas költségigényű folyamat, ezért gyakori ismétlése számottevő nehézségekbe és költségekbe ütközik mind az egészségügyi ellátók, mind pedig a donorok részére. A betegbiztonság és a hatékonyság optimalizálására a donációt megelőző 24 órán belül a donorok ismételt állapotfelmérésen esnek át egy írásos utószűrő kérdőív alkalmazásával. Amennyiben a donor egészségi állapotában változás lépett fel a szűrés óta, vagy a recipienst veszélyeztető rizikótényezőre derül fény, akkor a donor a donációból ideiglenesen vagy véglegesen kizárásra kerül.
6. *Felszabadító vizsgálat*: a faecalmikrobiota-graft előállítás után, friss graft esetén azonnal, fagyasztott graft esetén egy 21 napos ablakperiódus elteltével végzett szűrővizsgálat, melynek negativitása esetén az előállított graft „felszabadítható” és a recipiens számára FMT elvégzéséhez kiadható. A felszabadító vizsgálatig az elkészített FMT-graftok karanténban vannak.
7. *Donorgondozás*: a donorbanki donorok részére rendelkezésre áll egy egészségügyi végzettséggel rendelkező FMT-koordinátor és egy dedikált szakorvos, akivel a donorok bármikor kapcsolatba léphetnek egészségügyi probléma, kérdés, kérés esetén.

A napvilágot látó új tudományos eredmények, a megjelenő új vizsgálati lehetőségek, továbbá a COVID-19 járványügyi helyzete alapján a fent leírt donorszűrési algoritmus a betegbiztonság érdekében módosítható.

## Donor-előkészítés és székletdonáció

A donor a donációt megelőzően írásos diétás edukációban részesül. A székletdonáció előtt 3 napon keresztül könnyű vegyes étrend javasolt bőséges folyadékbevitel-

lel, hogy a Bristol-skálán megfelelő, feldolgozásra alkalmas székletállagot el lehessen érni.

A minősített donor (1) a tájékoztató, beleegyező és adatkezelési nyilatkozat aláírását, (2) a feldolgozást végző személlyel történő előzetes egyeztetést, (3) a személyazonosság igény szerinti hiteles ellenőrzését és (4) az utószűrő kérdőívvel végzett állapotfelmérést követően a graft előállításához szükséges székletet egy erre kijelölt helyiségben adja le egy célfeladatra gyártott, vastag falú, hermetikusan zárható, steril műanyag edénybe. A transzplantáció optimális időzítése érdekében a donor enyhe hashajtót kaphat. Feldolgozás előtt a széklet szobahőmérsékleten maximum 6 órán keresztül tárolható.

### Az FMT-graft előállításának minőségirányítási környezete

Az FMT és maga a graft előállítása mind a betegre, mind pedig a termék elkészítését végző személyzetre kockázatot jelenthet. A SARS-CoV-2-pandémia kapcsán kiemelendő, hogy a faecalis homogenizátum előállítása potenciálisan aeroszolizációval járó beavatkozás, ezért hatványozottan figyelmet kell fordítani az egészségügyi dolgozók és a technikai személyzet védelmére a biológiai veszélynek megfelelő, kettős védelmi technológia alkalmazásával [31, 32].

### Az FMT-graft előállítására és a graftbank-üzemeltetésre vonatkoztatható külső szabályozói környezet

A széklettranszplantációhoz emberi felhasználásra szánt intestinalismikrobiota-graft készítmény előállítása hazánkban jelenleg sporadikusan alkalmazott, többnyire szabályozott minőségirányítási háttérrel és hatósági felügyeletet nélkülöző, adott esetben háztartási eszközöket (botmixer, turmixgép) alkalmazó technológiával történik. A széklettranszplantációra és az FMT-grafta vonatkozóan egyelőre nincs egységes hazai vagy nemzetközi, a SARS-CoV-2-pandémiát is figyelembe vevő jogi és szabályozói háttér. Elvárják ugyanakkor az európai FMT-ajánlások, hogy az FMT-tevékenység transzparensszerűen szabályozott körülmények között, a GMP (good manufacturing practice) elemeit is integrálva, a legmagasabb elérhető betegbiztonságot garantálva működjön [13, 14, 33, 34].

A betegellátásban a betegbiztonság és az egészségügyi személyzet biztonsága elsődleges, amit kritikusan befolyásolhatnak egyes kockázati elemek (ilyen lehet például a teljesség igénye nélkül: a termékcsere lehetősége, a keresztkontamináció veszélye, az egészségügyi személyzet megfertőződése, a nyommonkövethetőség hiánya, a standardizált feldolgozás hiánya, a kritikus folyamatok szabályozatlansága), ezért az alkalmazandó minőségirányítási és minőségbiztosítási rendszerben rendelkezni szükséges

a lehetséges és felmerülő kockázatok elemzéséről és azok csökkentéséről.

Az „egészségügyről” szóló, 1997. évi CLIV. törvény 119–124. §-a részletesen rendelkezik az egészségügyi szolgáltatások minőségének belső és külső biztosításáról, továbbá hatósági szakfelügyeletéről, aminek alapján „az egészségügyi szolgáltatás megfelelő minőségének alapvető feltétele, hogy [...] biztonságos legyen mind a betegek, mind az ellátásban közreműködők részére” (119. §, 3. c pont). „A szakmai minőségértékelés keretében az egészségügyi államigazgatási szerv feladata a betegellátás szabályokkal, érvényben levő szakmai irányelvekkel, eljárásrendekkel, ajánlásokkal, nemzetközi legjobb gyakorlattal való összevetése, értékelése és javaslattevés a minőségfejlesztés irányára” (123. §, 3. pont).

Indokolt tehát az intestinalismikrobiota-graft előállításának olyan rendeleti szabályozása vagy jelenleg érvényben lévő rendelet alá történő besorolása, mely tartalmazza a minőségre és a biztonságosságra vonatkozó előírásokat is. A Debreceni Egyetem a fentiek tükrében „az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvénynek a szerv- és szövetátültetésre, valamint tárolásra és egyes kórszövettani vizsgálatokra vonatkozó rendelkezései végrehajtásáról” szóló 18/1998. (XII. 27.) EüM rendelet hatálya alá sorolja regulációs szempontból az FMT-vel kapcsolatos tevékenységét addig, amíg a törvényhozók külön szabályozást nem hoznak, vagy másként nem rendelkeznek. A fenti rendelet részletesen szabályozza azokat a kritikus pontokat, amelyek alapján meghatározásra került (figyelembe véve a GMP alapkritériumait is) az FMT-graft előállítására és alkalmazására, valamint minőségirányítási környezetére vonatkozó feltételrendszer.

A 18/1998. (XII. 27.) EüM rendelet összhangba helyezi továbbá a transzplantációs tevékenységet az „egészségügyről” szóló 1997. évi CLIV. törvény követelményeivel. A fenti rendelet 1/A §-ának 37. pontja utal az Európai Unióban (EU) forgalomban lévő szövet- és sejt-típusok nemzetközileg egységes, a termékek szempontjából egyedi (ún. Single European Coding – SEC) kódolási/azonosítási rendszerek (EUTC, ISBT 128 és Eurocode) gyűjteményére. Ezek közül a Magyarországon is széles körben alkalmazott ISBT 128 a „FECAL MICROBIOTA”-t egyértelműen a szövet- és sejttermékek közé kategorizálja.

### Az FMT-graft előállításának és a transzplantáció lefolytatásának minőségirányítási környezete

Szabványosított műveletek alapján eljáró, kockázatelemzéseken alapuló, validált eljárásokat alkalmazó, a vonatkozó jogszabályi háttérnek megfelelő laboratóriumban javasolt a faecalmikrobiota-graft előállítása. Előny a gyógyszergyártói tevékenységet folytató és GMP-háttérrel rendelkező üzemeltető megléte. Fontos a teljes folyamatban beállt tervezett és nem tervezett változások „El-



lenőrzött változtatás” keretén belül történő kezelése. Minden, a folyamatok során az előírásoktól történő eltérést (akár tervezett vagy nem tervezett, illetve akár kritikus vagy nem kritikus) pedig deviációként szükséges kezelni és kivizsgálni. A szükséges hibajavító és preventív intézkedések meghozatala nélkülözhetetlen a folyamat megfelelőségének fenntarthatósága érdekében. Az intézkedések eredményességét minden esetben visszaellenőrzés kövesse, továbbá a folyamat teljes egészére vonatkozóan rendszeres önellenőrzések végzése indokolt. Az önellenőrzések során feltárt hiányosságokat pótolni, javítani szükséges. A folyamatban részt vevő dolgozók folyamatos képzéséről és a képzés hatékonyságának visszaellenőrzéséről gondoskodni szükséges.

### Az előállítás személyi feltételei

A faecalismikrobiota-graft előállítását kizárólag erre a feladatra kioktatott, valamint a steril gyógyszergyártásban és a biológiai készítmények előállításában gyakorlattal rendelkező személy végezheti. A termék-előállításban és az annak minősítésében részt vevő személyeknek nélkülözhetetlen a szinten tartó képzéseken és a kompetenciafelméréseken való részvétel. A személyzet maximális személyi higiéniával kezdheti meg munkáját. A készítmény előállításához minimálisan egyszer használatos, impregnált, hosszú ujjú köpenyt, hajvédőt, cipővédőt, steril nitrilkesztyűt, levegőszűrővel ellátott szájmascot (legalább FFP2) és arcpajzsot szükséges viselni. Az előállításban részt vevő személyzet minimálisan az alábbi vírusok ellen rendelkezzen védettséggel: hepatitis A-vírus, hepatitis B-vírus. A személyzet tagjainak legalább évente egyszer teljes körű kivizsgáláson kell részt venniük, melynek minimum tartalmaznia kell a HAV, HBV elleni védettség ellenőrzését, a HCV-szűrést, a teljes vérkép és széklet vizsgálatát, valamint a tüdőrontgent.

### Az előállítás tárgyi feltételei

A donációt, valamint a termék előállítását kizárólag erre a célra dedikált helyiségekben lehet elvégezni. A helyiségeket az intézményi kórházhigiénés osztály (KHO) jóváhagyásával és felügyeletével lehet üzemeltetni. A helyiségeket az üzemeltető által a feladatra dedikált és kioktatott takarítószemélyzet takaríthatja és fertőtlenítheti. A KHO havi rendszerességgel zárófertőtlenítést végez bennük. A donáció és a gyártás során kizárólag steril, egyszer használatos vagy sterilizált, többször használatos eszközöket lehet használni. Az egyszer használatos eszközök és a felhasznált segédanyagok meg kell, hogy feleljenek az Európai Gyógyszerkönyv előírásainak. Kizárólag steril, bevizsgált, minősített segédanyagok használhatók fel a graft előállításához. Az előállító laboratóriumban rendszeresen karbantartott és rendszeresen kvalifikált, validált gépekkel és berendezésekkel, illetve kalibrált mérőeszközökkel lehet dolgozni. A faecalismikrobiota-graft előállítását egy erre a célra megfelelő és dedikált, lehető-

leg kettős védelmi technológiát alkalmazó berendezésben vagy eszközparkkal kell elvégezni. A laboratóriumnak a célberendezésen túl minimálisan rendelkeznie kell egy vákuumsomagoló géppel, egy laboratóriumi hűtőszekrényvel, karanténos tárolásra is alkalmas ultramélyhűtővel, biohazard lamináris fülkével, illetve a riportok és a címkék elkészítéséhez szükséges irodatechnikai háttérrel.

### Dokumentációs háttér

A teljes folyamatot lépésről lépésre dokumentálni kell. A folyamatot mindvégig egy ellenőrző személy is felügyeli. Minden lényeges műveletet szabványműveleti előírás vagy munkautasítás szabályozzon. Minimálisan az alábbi folyamatokra szükséges rendelkezni szabályozódokumentummal: donorok toborzása; donorok beválasztása és kizárása; donorok nyilvántartása – donoradattábazis vezetése; donorok szűrése; a donáció lebonyolítása; faecalismikrobiota-graft előállítása (gyártási előirat, sarzslap); faecalismikrobiota-graft fagyasztása és felolvasztása; mintavételi előírások; minőség-ellenőrző vizsgálatok; csomagolás és címkézés; azonosítási rendszer; mintavételi előírások (például ellenminta-tárolás); személyi higiénés előírások; egészségügyi előírások; tisztítási-fertőtlenítési rend; gépek, berendezések kezelési utasításai; nem várt események kezelésére szóló haváriaterv; termékek szállítása; a termékigénylés menete; a termékek átadás-átvétele; a termékek visszahívása; termékelejtezés – veszélyes hulladék kezelése; oktatások rendszere; termékkövetés-farmakovigilancia rendszere; a beérkezett anyagok és eszközök kezelése, minősítése, a termékfeladás-átadás rendje; termékspecifikációk; karbantartások, kvalifikálások, validálások rendszere; a dokumentumarchiválás rendszere; deviációk, 'change control'-ok, intézkedések kezelése; GDPR-adatkezelés.

### Az FMT-graft gyakorlati előállítása

A Debreceni Egyetem Klinikai Központjában erre dedikált laboratóriumban, a célfeladatra fejlesztett, kettős védelmi technológiával ellátott, speciális berendezésben történik a kétféle, a rutin-betegellátásban alkalmazott faecalis graft előállítása: (1) fagyasztott faecalismikrobiota-graft és (2) friss faecalismikrobiota-graft.

A berendezés szoftveresen vezérelt, félautomata, negatív nyomású kabinnal rendelkezik. Szén- és HEPA-filterrel van ellátva, valamint a biztonságos munkakörnyezet érdekében megfelelő légcserét biztosít működés közben, ezzel biztosítva a termék és az operátor védelmét. A készülék a kezelőszemélyzet segítségével és folyamatos felügyeletével félautomata módon végzi a készítmény validált protokoll alapján történő előállítását és a primer csomagolóanyagba történő kiszerelést. A műveletről riport készül. A kezelőszemélyzet fagyasztott graft esetén a krioprotektáns hozzáadását, majd ezt követően a homogenizálást és az infúziós zsák légtelenítését, vala-



mint a mintavételeket egy biohazard lamináris fülke alatt végzi el. Szintén a lamináris fülke alatt zajlik a donortól átvett, kiindulási anyagként kezelt faecalia mintavételezése és osztályozása a folyamat kezdetén. Ezt követően történik meg az elsődleges csomagolás címkézése, majd pedig a vákuumcsomagoló gép segítségével a szekunder, külső csomagolás ráhelyezése. A védőzsák azonosítása, címkézése szintén a laborban történik egy ellenőrző személy jelenlétében. Friss graft esetén a termék az előállítást követően elszállításra kerül a felhasználás helyére, fagyasztott graft esetén pedig  $-70 - -90\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra kerül dokumentáltan betárolásra, a kizárólag a donorbankban lévő graftok tárolására szolgáló ultramélyhűtőbe. Friss termék esetén, amennyiben a gyártást követően a transzplantációig a tárolása szükséges, az egy kvalifikált termosztátban történik  $+15 - +25\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on. A kiindulási anyagból és a graftból származó vizsgálati és ellenminták szintén egy erre dedikált ultramélyhűtőben kerülnek betárolásra.

A friss és a fagyasztott graftok hatékonysága hasonló [35–37], azonban a fagyasztott graft garantáltan magasabb betegbiztonsága és könnyebb hozzáférhetősége miatt törekedni kell a fagyasztott graftok használatára [13]. Fagyasztás esetén  $-70 - -90\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os célhőmérsékletet szükséges preferálni, mert  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on bizonyos enzimszisztemek aktivitása megmaradhat, ami az intestinális mikrobiota-populációkban flóraeltolódást okozhat [38]. A COVID-19-pandémia előrevetíti a friss graft kizsukorulását a gyakorlatból és a jelenleg kutatás-fejlesztés tárgyát képező liofilizált termék elterjedését.

## Minőség-ellenőrzés

A minőségi kontroll folyamatos a procedúra teljes egésze alatt a feldolgozást és a koordinációt végző laboratórium részéről. A folyamat során egyrészt ellenőrzésre kerülnek a donációra megjelenő donor vizsgálati eredményei, aktuális donációra bocsáthatósága. Szükség esetén a donáció napján lehetőség van – kritikus, nem várt esemény vagy szakorvosi kompetenciát igénylő kérdés megoldására – a donorminősítő szakorvos konzultációját kérni. Amennyiben a donációt koordináló személy úgy ítéli meg, megtagadhatja a donációt arra a napra a donortól. Ha ez egy friss graft rendelkezésre állását veszélyeztet, arról a szóban forgó recipiens kezelőorvosát haladéktalanul tájékoztatni szükséges. A donációt követően a laboratóriumban megtörténik a friss faeces szemrevételezése, osztályozása. A széklet FMT-graftként történő feldolgozása Bristol 1–2. típus esetén technikai okokból, Bristol 6–7. esetén orvosszakmai okokból nem fogadható el. Bristol 5. típusú székletből FMT-graft előállítható, amennyiben a donor konstitucionálisan hígabb székletet ürít egyéb klinikai tünet nélkül (a hasmenés WHO-kritériumai nem állnak fenn), illetve elfogadható a Bristol 5–6. típusú széklet, amennyiben ennek hátterében a donáció időzítésének megkönnyítésére adott hashajtó hatása áll. A termék-előállítás során kizárólag megfelelő mi-

nősítéssel ellátott, érvényes felhasználhatósági idővel rendelkező steril anyagok és eszközök, valamint kvalifikált gépek használhatók.

A folyamat során mind a kiindulási anyagból, mind pedig a friss vagy fagyasztott graftból vizsgálati és ellenminták kerülnek levételre és eltárolásra. A vizsgálati mintákból rendszeresen végezhető további, a faeces minőségére vagy a donáció esetleges kérdéses kimenetelének feltérképezésére irányuló vizsgálat – akár a kezelőorvos kezdeményezésére. Az ellenminták a meghatalmazott személy utasítására vagy a kezelőorvos kérésére nem várt esemény esetén bármikor felolvaszthatók és vizsgálat alá bocsáthatók. A minták tárolási körülményeinek teljes mértékben meg kell egyezniük a fagyasztott graftok tárolási körülményeivel.

A feldolgozás befejező műveleteként az elkészült termékeket, azok homogenitását, csomagolását és annak integritását, címkézését a gyártásban részt vevő személy még a betárolás előtt ellenőrzi. Ugyanez történik egy fagyasztott graft igénylését követő felolvasztás végén. Sérült vagy minőségi kifogással rendelkező termék nem szállítható ki.

## A termékek felhasználásra történő engedélyezése

A termékek felszabadítását kizárólag az erre a feladatra feljogosított személy végezheti. Az engedélyezés előtt mérlegelnie kell minden, a termék minőségét befolyásoló körülményt, és a betegek érdekeit, valamint a kockázatokat szem előtt tartva, kizárólag a termékspecifikációnak megfelelő minőségű készítmény kerülhet felhasználásra. A folyamat során figyelembe kell venni a donációt és annak körülményeit, a donor vizsgálati eredményeit, a székletminták minőség-ellenőrzési eredményeit, a gyártási folyamatot, beleértve a csomagolást, a címkézést, a fagyasztást és a felolvasztást is. Kritikus kockázati tényezők fennállása esetén és súlyos, életet veszélyeztető, nem várt esemény bekövetkeztekor a beteg kezelőorvosa a felelősség teljes átvállalásával igényelhet felhasználásra nem engedélyezett készítményt is.

## Termékspecifikáció friss és fagyasztott készítményre

Az előállított FMT-graft az alábbi termékspecifikációkkal rendelkezik:

- *A termék neve:* „FECAL MICROBIOTA” (az ISBT 128 Standard Terminology for Medical Products of Human Origin alapján).
- *Termékkód fagyasztott graft esetén (a Single European Coding része):* W0002 [FECAL MICROBIOTA|Cryopreserved|Glycerol], az ISBT 128 rendszerén belül szereplő önálló termékkategória.
- *Minőségi és mennyiségi összetétel:* standardizált eljárás keretében előállított, humán eredetű, fiziológiás sóol-

dattal szuszpendált, élő intestinalis mikrobiomot tartalmazó faecalis szuszpenzió.

- **Termékformula:** középbarna színű, sűrűn folyó, nasojejunalis alkalmazásra előállított szuszpenziós infúzió.
- **Inkompatibilitások:** minden olyan anyaggal, illetve gyógyszerrel tilos egyszerre alkalmazni, amely káros hatással van a termékben lévő élő mikrobiomra (például széles spektrumú antibiotikumok).
- **Felhasználhatósági időtartam:** fagyasztott graft esetén: a gyártástól számított 6 hónapon belül steril, műanyag zsákban és védőzsákban, légmentesen, illetve a felolvasztástól számított lehető leghamarabb, de maximum 12 órán belül. Friss graft esetén: az előállításától számított 12 órán belül, steril műanyag zsákban és védőzsákban, légmentesen.
- **Tárolási előírások:** fagyasztott graft esetén: krioprezerált állapotban ( $-70 - -90$  °C-on). Friss graft esetén:  $+15 - +25$  °C között.

- **A csomagolás típusa és kiszervezése:** elsődleges csomagolás: steril, műanyag infúziós zsák 3 különböző infúziós csatlakozási ponttal, melyek közül az egyik cseppmentes adagolást biztosít. Másodlagos csomagolás: légmentesen lehegesztett műanyag, steril, átlátszó védőzsák. Mind az elsődleges, mind a másodlagos csomagoláson ultraalacsony hőmérsékletnek, illetve a felolvasztás körülményeinek – validált eljárás keretében vizsgált – ellenálló, az ISBT 128 Standard Terminology for Medical Products of Human Origin előírásainak megfelelően kiállított címke szerepel. Minimális töltet: 150 ml, maximális töltet: 500 ml. Minden termék egy donortól származó, egységnyi friss faecaliából előállított, élő mikrobiomot tartalmazó szuszpenziót tartalmaz. Az egyes készítményekhez tartozik egy, a beadást segítő kétcsapos műanyag sterilizált csőszerezék, egy nasojejunalis szondához szükséges csatlakozó és 2 db 50 ml-es, 'luer lock' csatlakozású

1. táblázat | A székletmikrobiota-transzplantáció indikációs köre és kontraindikációi a Debreceni Egyetem intézményi eljárási rendjében

Indikációk	Recidiváló CDI	– Adekvát, aktuális szakmai irányelveknek megfelelő sikeres kezelés után <i>kiújuló (recidiváló) CDI</i> esetén (evidencia szintje: magas, evidencia erőssége: erős): • súlyos CDI-ben vagy súlyos fertőzés kialakulása/a betegség kiújulása szempontjából nagy kockázatú betegnél már az első kiújulás után; • nem súlyos CDI-ben többszörös rekurrencia esetén.
	Refrakter CDI	– Adekvát, az aktuális szakmai irányelveknek megfelelő kezelésre nem reagáló ( <i>refrakter</i> ) CDI esetén (evidencia szintje: alacsony, evidencia erőssége: erős): • szepikus állapotot és szekunder szervdiszfunkciót okozó, életet veszélyeztető, fulmináns CDI során 48 óra után, ha ◦ sebészi beavatkozás nem jön szóba, ◦ a sebészi beavatkozás még halasztható, ◦ a beteg nem vállalja a műtétet, de elfogadja a széklettranszplantációt; • súlyos refrakter CDI esetén 10 nap után; • nem súlyos refrakter CDI esetén 14 nap után.
	Primer CDI	– <i>Első (primer) CDI</i> esetén széklettranszplantáció nem javasolt (evidencia szintje: alacsony, evidencia erőssége: gyenge)
Kontraindikációk	Abszolút	– Általában • a beteg vagy döntési jogkörrel bíró személy beleegyezésének hiánya, • akut has, gastrointestinalis perforáció, szabad hasi levegő, • friss, alsó gastrointestinalis traktus megnyitásával járó műtét. – Felső gastrointestinalis transzplantációs útvonal esetén • felső gastrointestinalis vérzés, • friss, a felső gastrointestinalis traktus megnyitásával járó műtét, • ileus, subileus, • csillapíthatatlan hányás. – Alsó gastrointestinalis transzplantációs útvonal esetén • diverticulitis antibiotikumkezelése után kialakuló pseudomembranosus colitis.
	Relatív	– Általában • az alapbetegségből kifolyólag rossz életkilátások, • két korábbi sikertelen széklettranszplantáció, • kontrollálatlan haemorrhagiás diathesis (coagulopathia, thrombocytopenia), • anaphylaxiával járó gyógyszer- vagy táplálékallergia. – Felső gastrointestinalis transzplantációs útvonal esetén • tünetekkel járó gastroparesis, • aspiratio veszélyével járó állapotok, • oesophagusvaricositas. – Alsó gastrointestinalis transzplantációs útvonal esetén • toxicus megacolon, • ismert, panaszokat okozó diverticulosis, • obstrukciót okozó colontumor.

CDI = *Clostridioides (Clostridium) difficile* infekció

steril fecskendő, továbbá egy ábrával illusztrált összeszerelési, alkalmazási útmutató.

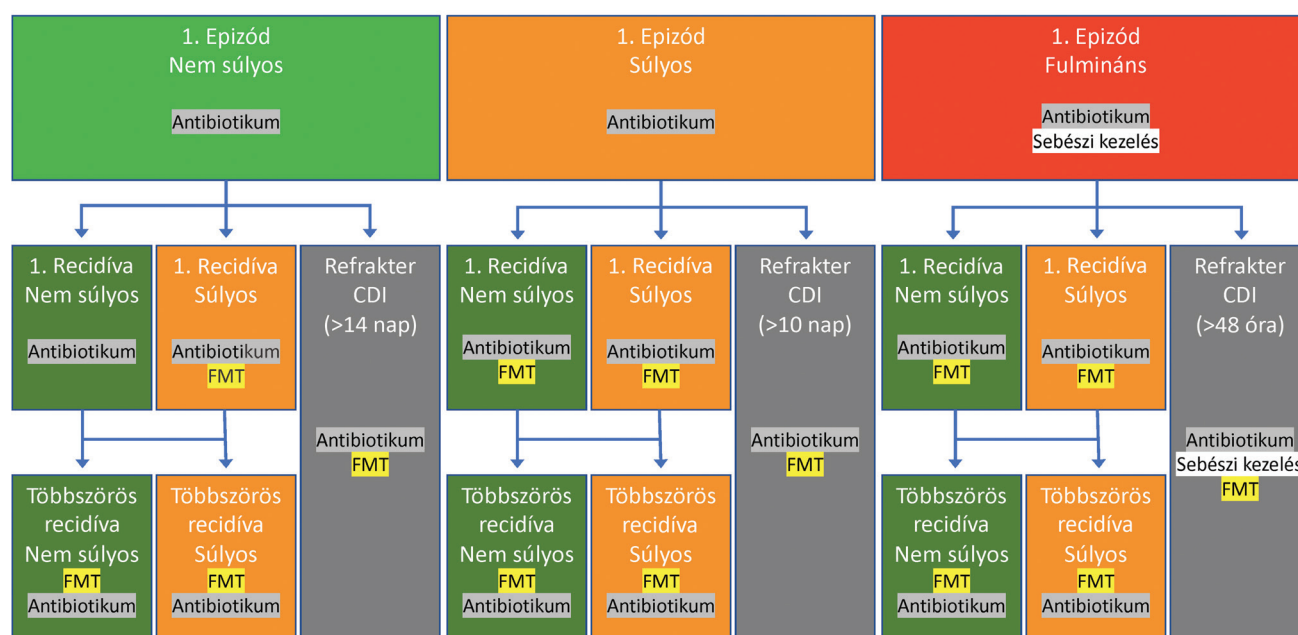
- *A kezelésre és a megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések:* minden készítmény „biohazardként” kezelendő; egyszer használatos gumikesztyű, legalább FFP2 típusú szájmaszk, védőszemüveg és egyszer használatos vízhatlan köpeny a készítmény kezelése során kötelező. Az infúziós csatlakozási pontok és a csőszerek fertőtlenítőszerrel történő átitatása tilos. A kiürült infúziószák és a védőzsák vagy a fel nem használt készítmény, valamint az alkalmazáshoz használt kiegészítő eszközök veszélyes hulladékként kerüljenek elszállításra.
- *A fagyasztott graft felolvasztására vonatkozó előírások:* a felolvasztást kizárólag erre kioktatott személyzet végezheti. A graft felolvasztása meghatározott sebességgel steril, fiziológiás sóoldatot tartalmazó steril kádban történhet. A felolvasztott graft újrafagyasztása szigorúan tilos.
- *Megjegyzés:* kizárólag szakorvosi rendelvényhez kötött készítmény.

## Farmakovigilancia

A beteg kezelőorvosának vagy az általa megbízott személynek a lehető leghamarabb jeleznie kell a transzplantáció során fellépő mellékhatásokat, nem várt eseményeket a graft előállításáért felelős egység felé, a beteg elbocsátását követően pedig a zárójelentés egy hiteles másolati példányát át kell adni a meghatalmazott személynek. Az előállítást végzőknek kötelességük adatbázist vezetni a felhasználást követően fellépő hatásokról. Az utánkövetés és az információátadás során a GDPR-szabályok betartása kötelező mindkét fél számára.

## Javallatok, ellenjavallatok és az FMT gyakorlati kivitelezése

Az indikációk, a kontraindikációk és az FMT gyakorlati kivitelezésének részletes tárgyalása meghaladja a jelen összefoglaló terjedelmi kereteit, ezek kapcsán a szerzők utalnak korábbi közleményekre [12–14, 26, 29, 39],



\* A kezelési modalitások az egyes kategóriákban prioritási sorrendben vannak feltüntetve.

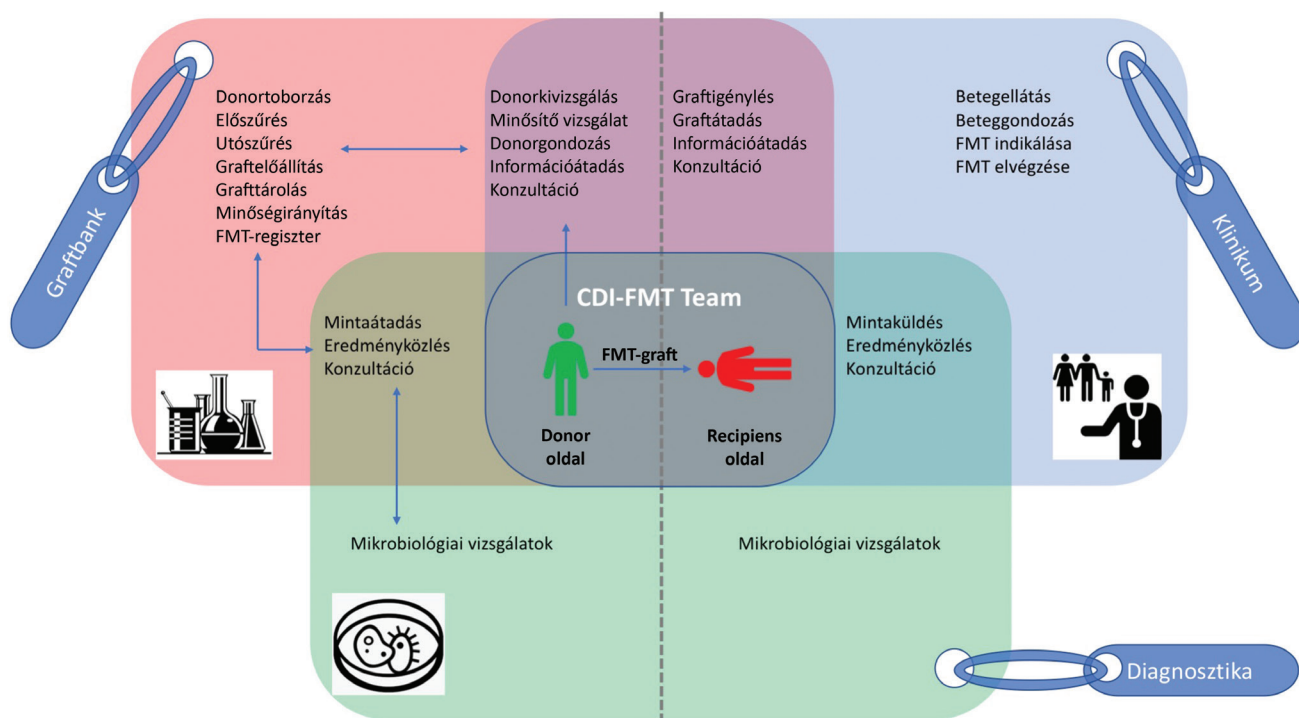
3. ábra

A *Clostridioides (clostridium) difficile* fertőzés kezelésének intézményi eljárási rendje a Debreceni Egyetemen\*

**Magyarázó szöveg:** A széklettranszplantáció indikációs köre és a változatos klinikai szituációkban alkalmazható egyéb terápiás modalitásokat összefoglaló CDI kezelési algoritmus, amelyben prioritási sorrendben szerepelnek az egyes helyzetekben választható eljárások. Az aktuális COVID-19 járványügyi helyzet befolyásolhatja a terápiás modalitások közötti döntést [29]. **Súlyos CDI:** nincs egységes definíció, a legtöbb 'guideline' szerint súlyos lefolyásra utalnak a következő tünetek/paraméterek: (1) magas láz >38,5 °C, hidegrázás; (2) peritonitis/subileus/ileus bélperforáció jelei; (3) hemodinamikai instabilitás, sokszervi elégtelenség, sokk; (4) leukocytosis >15 G/l, balra tolt vérkép, akár leukaemoid reakcióval (>25 G/l); (5) kreatininemelkedés (a kiindulási érték >50%-os növekedése); (6) hypalbuminaemia (<25 g/l), mely a magas mortalitás független prediktora; (7) emelkedett szérumlaktát; (8) kolonoszkópiával igazolt pseudomembranosus colitis; (9) képalkotóval vastagbélátágulat >6 cm, a bélfal megvastagodása, a bélfal körüli zsírszövet megvastagodása, ascites; (10) intenzív ellátást igénylő állapot. **Fulmináns CDI:** toxintermelő *C. difficile* által okozott súlyos, rapidan progrediáló colitis, amely életveszélyes szisztémás tünetekkel jár (magas láz, leukaemoid reakció, hypovolaemia, laktacidosis, sokk). Szövődmény lehet szervi elégtelenséggel (akut veseelégtelenség, szepikus encephalopathia, légzési elégtelenség), valamint toxikus megacolon vagy akut hassal. **Nem súlyos (enyhe-középsúlyos) CDI:** a fenti alarmizáló tünetek hiánya CDI esetén. **Refrakter CDI:** a javasolt és adekvát antibiotikumkezelésre válaszképtelen eset, amely perzisztáló hasmenés mellett igazolt toxinozitivitással és/vagy álhártya jelenlétével jár, vagy negatív toxin esetén a perzisztáló hasmenés hátterében az egyéb kóroki háttér kizárható.

CDI = *Clostridioides (Clostridium) difficile* infekció; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; FMT = faecali mikrobiota-transzplantáció





4. ábra

A székletmikrobiota-transzplantáció integrált folyamata és szereplői

**Magyarázat:** A klinikum, a diagnosztika és a graftbanki szolgáltató laboratórium integrált működési struktúrája közös minőségirányítási környezetbe ágyazottan, valamint az egyes egységeknek a donorral és a recipiensekkel kapcsolatos feladatkeretei

CDI = *Clostridioides (Clostridium) difficile* infekció; FMT = faecalismikrobiota-transzplantáció

illetve a részletes EMMI módszertani ajánlásra [27]. A Debreceni Egyetemen a rendelkezésre álló evidenciák, érvek (kiemelkedő sikerráta, életmentő jelleg, alacsony recidívaarány, költséghatékonyság, biztonságosság) és ellenérvek (fertőző betegségek potenciális átvitele, a COVID-19 kapcsán felmerülő bizonytalanságok), továbbá az egyedi technológiai háttér és a fagyasztott graft nyújtotta előnyök alapján megalkotott eljárásrend van érvényben (1. táblázat, 3. ábra).

### A széklettranszplantációs tevékenység részfolyamatainak szabályozása és integrálása

A faecalismikrobiota-transzplantáció a klinikai betegellátás, a klinikai és laboratóriumi diagnosztika, valamint a donor és a graftbanki szolgáltató laboratórium összehangolt együttműködését igényli, közös minőségirányítási környezetbe ágyazottan (4. ábra).

### CDI-FMT Bizottság

A hatékony és transzparens működés, a minőségirányítási környezet biztosítása, továbbá a szakmai konszenzuson alapuló döntések megkönnyítése érdekében a Debreceni Egyetem a fenti területek művelői közül állandó, ún. CDI-FMT Bizottságot hoz létre, mely az individuá-

lis betegekkel kapcsolatos döntések meghozatalához *ad hoc* módon kiegészül az érintett recipiens kezelőorvosával. Az állandó CDI-FMT Bizottság közreműködik az egyetemi eljárási rend periodikus felülvizsgálatában. Az *ad hoc* CDI-FMT Bizottság segíti a kezelőorvost az FMT indikációjával kapcsolatos döntések meghozatalában, és szupportív környezetet biztosít a leghatékonyabb betegellátás érdekében. A Bizottságok elősegítik az orvosi szakterületek széles spektrumát felölelő új nemzetközi és hazai kutatási eredmények [40–43] szintézisét, továbbá ezek implementálását az FMT klinikai gyakorlatba.

### Következtetések

A faecalismikrobiota-transzplantáció (FMT) a *Clostridioides difficile* fertőzés (CDI) kezelésében nemzetközileg széles körben elfogadott, megfelelő szakmai háttér mellett végezve biztonságos, potenciálisan életmentő, költség-hatékony, valamint a hospitalizációs idő és az orvos-beteg találkozások jelentős redukálására képes eljárás, melyhez sajnos hazánkban az egyértelmű jogi szabályozási környezet, a standardizált technológiai háttér és a finanszírozás hiánya miatt nem egységes a hozzáférés. Az új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta járvány megjelenése egyszerre jelent kockázatot a CDI miatt kórházban kezelt sérülékeny betegpopulációnak, és egyben ve-

szélezeteti az FMT biztonságosságát mind a recipiens, mind pedig az eljárást végző egészségügyi személyzet tekintetében. Sürgetően szükséges, hogy országos szinten a Debreceni Egyetemen elérhető, az előzőekben bemutatotthoz hasonló, megfelelő minőségirányítási és technológiai környezettel, az ablakperiódust kikerülő és a SARS-CoV-2-fertőzés kizárását is integráló donorszűrési rendszerrel, továbbá fagyasztottgraft-banki háttérrel működő laboratóriumok vegyenek részt a széklettranszplantációk végzésében. Felmerül továbbá, hogy az eljárást számos analógia és a donor–recipiens koncepció alapján a sejt- és szövettranszplantációkra vonatkozó szabályozórendszer keretei közé ajánlott beágyazni.

**Anyagi támogatás:** A kutatást a Debreceni Egyetem és a Medyag Kft. támogatta.

**Szerzői munkamegosztás:** N. G. Gy. és T. Zs. megosztott első szerzőként azonos módon vettek részt a kézirat elkészítésében, továbbá a technológiai, a minőségirányítási, a donorszűrési és -gondozási koncepciók kidolgozásában, valamint az egyes részterületek integrálásában. K. J. és Sz. J. dolgozta ki a donorszűrési protokoll mikrobiológiai vizsgálatokra vonatkozó részét. O. P., R. É., V. E. a kezelési algoritmusok és az indikációs kör meghatározását, továbbá az infektológiai és a kórházhygiénés protokollok összeállítását végezte. V. Cs., G. L. és P. Gy. a klinikai szempontok elkészítésében, továbbá a kézirat kritikai kiegészítésében működött közre.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Owens RC. *Clostridium difficile*-associated disease: an emerging threat to patient safety: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 299–311.
- [2] De Luca D'Alessandro E, Giraldi G. A world wide public health problem: the principal re-emerging infectious diseases. *Clin Ther.* 2011; 162: e93–e98.
- [3] Willemse N, Howell KJ, Weinert LA, et al. An emerging zoonotic clone in the Netherlands provides clues to virulence and zoonotic potential of *Streptococcus suis*. *Sci Rep.* 2016; 6: 28984.
- [4] Liu H, Gao XY, Fu SH, et al. Molecular evolution of emerging Banna virus. *Infect Genet Evol.* 2016; 45: 250–255.
- [5] Fenollar F, Mediannikov O. Emerging infectious diseases in Africa in the 21st century. *New Microbes New Infect.* 2018; 26: S10–S18.
- [6] Lewnard JA, Reingold AL. Emerging challenges and opportunities in infectious disease epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2019; 188: 873–882.
- [7] Bradley BT, Bryan A. Emerging respiratory infections: The infectious disease pathology of SARS, MERS, pandemic influenza, and *Legionella*. *Semin Diagn Pathol.* 2019; 36: 152–159.
- [8] Çelik I, Saatçi E, Eyüboğlu AF. Emerging and reemerging respiratory viral infections up to Covid-19. *Turk J Med Sci.* 2020; 50(S1-1): 557–562.
- [9] Vígvári S, Sipos D, Kappéter A, et al. Risk factors for *Clostridium difficile* infections in Baranya County, Southern Hungary. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2018; 65: 183–192.
- [10] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013; 368: 407–415.
- [11] Cammarota G, Masucci L, Ianaro G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 835–843.
- [12] Kurucz A, Hajdu A, Milassin M, et al. Guidelines for the diagnostics, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection – 2nd revised edition. [Módszertani levél a *Clostridium difficile* fertőzések diagnosztikájáról, terápiájáról és megelőzéséről – 2. átdolgozott kiadás.] Országos Epidemiológiai Központ, Budapest, 2016. [Hungarian]
- [13] Cammarota G, Ianaro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; 66: 569–580.
- [14] Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. 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.
- [15] Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, et al. Faecal microbiota transplantation *versus* placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3: 17–24.
- [16] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10075): 1218–1228.
- [17] Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 156–164.
- [18] Biernat MM, Urbaniak-Kujda D, Dybko J, et al. Fecal microbiota transplantation in the treatment of intestinal steroid-resistant graft-*versus*-host disease: two case reports and a review of the literature. *J Int Med Res.* 2020; 48: 300060520925693.
- [19] Battipaglia G, Malard F, Rubio MT, et al. Fecal microbiota transplantation before or after allogeneic hematopoietic transplantation in patients with hematologic malignancies carrying multi-drug-resistance bacteria. *Haematologica* 2019; 104: 1682–1688.
- [20] Chaiwang N, Poyomtip T. Microbial dysbiosis and microbiota-gut-retina axis: the lesson from brain neurodegenerative diseases to primary open-angle glaucoma pathogenesis of autoimmunity. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2019; 66: 541–558.
- [21] Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2014; 124: 4204–4211.
- [22] Vígvári Sz, Nemes Zs, Vincze Á, et al. Experience with fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infection. [Clostridium difficile-fertőzések széklettranszplantációval való kezelése során nyert tapasztalataink.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 1758–1762. [Hungarian]
- [23] Vígvári Sz, Vincze Á, Solt J, et al. Experiences with fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infections *via* upper gastrointestinal tract. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2019; 66: 179–188.
- [24] Vígvári Sz, Sipos D, Solt J, et al. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection using a lyophilized inoculum from non-related donors: a case series involving 19 patients. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2019; 66: 69–78.
- [25] Nagy GGy, Várvölgyi Cs, Paragh G. Successful treatment of life-threatening, treatment resistant *Clostridium difficile* infection associated pseudomembranous colitis with faecal transplantation. [Életet veszélyeztető, terápiarefrakter *Clostridium difficile* fertőzés okozta pseudomembranosus colitis sikeres kezelése széklettranszplantációval.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 2077–2083. [Hungarian]

- [26] Nagy G Gy, Várvolgyi Cs, Balogh Z, et al. Detailed methodological recommendations for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with faecal transplantation. [Módszertani ajánlás a *Clostridium difficile* fertőzéshez asszociált hasmenés széklettranszplantációval történő kezeléséhez.] Orv Hetil. 2013; 154: 10–19. [Hungarian]
- [27] Wittmann T, Prinz G, Bálint A, et al. Guidelines of the Hungarian Ministry of Human Capacities on conventional faecal microbiota transplantation. [Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a hagyományos széklettranszplantációs eljárás kivitelezéséről.] Egészségügyi Közlöny 2020; LXX(12): 1658–1682. [Hungarian]
- [28] Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, et al. Screening of faecal microbiota transplant donors during the COVID-19 outbreak: suggestions for urgent updates from an international expert panel. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5: 430–432. [Correction: Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5: e5.]
- [29] Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, et al. Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic. Gut 2020; 69: 1555–1563.
- [30] Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and the Council as regards certain technical requirements of the donation, procurement and testing of human tissues and cells. (Text with EEA relevance.) Official Journal of the European Union 2006; 9(2): L 38–52.
- [31] Barkley WE, Cohen ML, Kallings I, et al. Laboratory biosafety manual. 3rd edn. World Health Organization (WHO), Geneva, 2004.
- [32] Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 2009.
- [33] Terveer EM, van Beurden YH, Goorhuis A, et al. How to: establish and run a stool bank. Clin Microbiol Infect. 2017; 23: 924–930.
- [34] Smith MB, Kelly C, Alm EJ. Policy: how to regulate faecal transplants. Nature 2014; 506: 290–291.
- [35] Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. 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: 142–149.
- [36] Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, et al. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection – an observational cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41: 46–53.
- [37] Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. Am J Gastroenterol. 2012; 107: 761–767.
- [38] Bahl MI, Bergström A, Licht TR. Freezing fecal samples prior to DNA extraction affects the *Firmicutes* to *Bacteroidetes* ratio determined by downstream quantitative PCR analysis. FEMS Microbiol Lett. 2012; 329: 193–197.
- [39] Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(Suppl 2): 1–26.
- [40] Juhász E, Iván M, Pongrácz J, et al. Uncommon non-fermenting Gram-negative rods as pathogens of lower respiratory tract infection. [Ritkábban előforduló, alsó légúti fertőzést okozó Gram-negatív nem fermentáló pálcák.] Orv Hetil. 2018; 159: 23–30. [Hungarian]
- [41] Udvardy M. A new era of transfusion-transmitted pathogens, infections. Renewed need for updating standards for clinicians along with blood banking. [Új korszak és új szempontok a transzfúziós kórokozó-átvitel kockázatában, különös tekintettel a rendszeres plazmaeredetű készítményre szoruló haemophiliás betegek.] Orv Hetil. 2018; 159: 1495–1500. [Hungarian]
- [42] Sinkó J. Current treatment modalities of immunocompromised patients with cytomegalovirus infection. I. Epidemiological and clinical perspectives. [Aktualitások a sérült immunitású betegek cytomegalovirusinfekcióinak ellátásában. I. Epidemiológia és klinikai szempontok.] Orv Hetil. 2019; 160: 83–92. [Hungarian]
- [43] Szerafin L, Jakó J. Hematological aspects of the gut flora. [A bélflóra hematológiai vonatkozásai.] Orv Hetil. 2019; 160: 774–779. [Hungarian]

(Nagy Gergely György dr.,  
Debrecen, Pf. 99, 4012  
e-mail: ngergely@hotmail.com)

„Animus vereti qui scit, scit tuto ingredi.”  
(Bizton jár a világban a bátorság, ha tisztelettel párosul.)