



# FMT a gyakorlatban és az FMT jövője

## Dr. Bezzegh Attila

2021. december 22.

**SZÉCHENYI**  2020

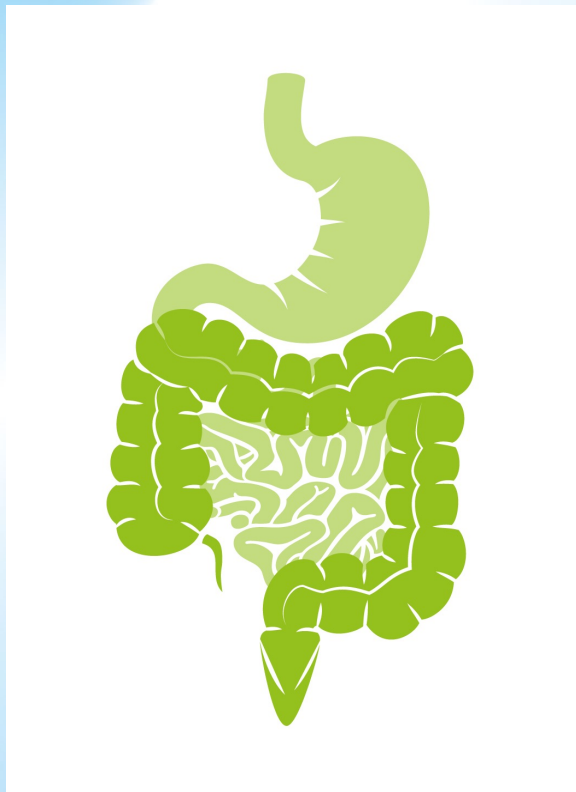


**Európai Unió**  
Európai Regionális  
Fejlesztési Alap



**BEFÉKTETÉS A JÖVŐBE**

# A bél mikrobioma - számokban



$9 \times 10^{14}$  mikroorganizmus  
 $1 \times 10^{14}$  humán sejt

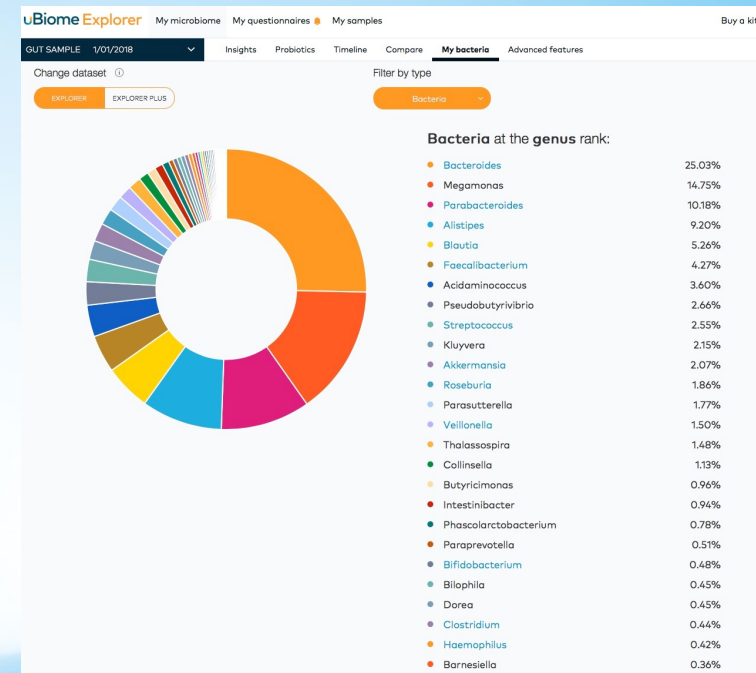
- Baktériumok (kb. 2 – 2,5 kg)
- Gombák
- Protozoonok
- Vírusok

95% a bélrendszerben található

Gének aránya  
(humán : mikrobioma)  
1 : 150

# Az emberi bél- mikrobioma vizsgálata

- Részletes mikrobioma összetétel (közel 260 különböző mikroorganizmus faj-szintű kimutatása )
- A vizsgált mikrobioma összevethető különböző más csoportokéval
- Ismételt vizsgálat esetén nyomon követés – jól látszik a változás
- Vizsgálható az összefüggés az egészségügyi állapottal, a pszichés és a fizikai teljesítőképességgel, stb.
- Nyomon követhető a diéta, a prebiotikumok és a probiotikumok hatása



# Bioma-modulálás: múlt, jelen és jövő



PROBIOTIKUMOK



PREBIOTIKUMOK



FMT (Fekális Mikrobioma Transzfer)



FMxT (Fekális Matrix Transzfer)

# Bioma-modulálás: múlt, jelen és jövő

## Heterológ FMT:

- egészséges donorból származó egészséges mikrobioma bejuttatása. (*Clostridiales difficile* okozta visszatérő fertőzés kezelése)

## Autológ FMT:

- ugyanattól a személytől, még nem diszbiotikus állapotában levett és székletbankban tárolt, transzplantációra alkalmas mikrobioma kivonat visszaültetése.

# Autológ FMT

## **COMBAT** klinikai vizsgálat (*Lancet*, 2016)

- A külföldi (1-2 hetes) útról visszaérkező hollandok 34%-a multirezisztens bélbaktérium-fertőzéssel érkezett meg, mely kb. 30 napig fennállt, és 11%-nál egy év után is még jelen volt.
- A fertőzöttek nem utazó családtagjainak 12%-a fertőződött

## **MI A TEENDŐ?**

- Navigare necesse est, vivere non est necesse. (?)
- Vészhelyzeti Mikrobioma Regenerációs Rendszer (EMRS)



# Autológ FMT EMRS

## Vészhelyzeti Mikrobioma Regenerációs Rendszer (EMRS)

- Optimális fizikai és szellemi állapotban levett, saját székletből kivont fekális mikrobioma (FMS – Fekális Mikrobioma Szuszpenzió)
  - Fagyasztva  $-86^{\circ}\text{C}$  alatt tárolható (néhány évig)
  - Liofilizálva, kapszula formájában tárolható (30-50 évig)

### FELHASZNÁLÁSI LEHETŐSÉGEK:

- Utazás / stressz / környezet okozta diszbiózis
- Optimális fizikai / pszichés teljesítőképeség elérése, fenntartása

# FMS BIOBANK



## **Mikrobioma és Mikrobioma-Matrix visszapótlását lehetővé tevő BIOBANK**

- A lehetőségek ma még beláthatatlanok. A Biobank kialakításához, működtetéséhez a technológia rendelkezésre áll.

### **Heterológ FMT:**

- Clostridiales difficile visszatérő fertőzés kezelése
- Kutatás alatt levő indikációs csoportok – a jövőbeli FMT kezeléshez szükséges BIOBANKOT ma kell létrehozni.



# Széklet-transzplantáció

Fekális Mikrobioma  
Transzfer/Transzplantáció

FMT

*Fecal Microbiome Flooding*

*FMF*

Az egészséges bélflóra kialakítását, helyreállítását célzó eljárás, amely egészséges ember székletéből kivont mikrobioma bejuttatásával állítja vissza a mikrobioma egészséges összetételét

# A heterológ-FMT indikációi

## *Clostridiales difficile*

(korábban: *Clostridium difficile*) okozta visszatérő fertőzés (rCDI)

- Ez az egyetlen klinikai indikáció, ami esetében hazai szakmai javaslat alapján elvégezhető az FMT.

## Betegségek, amiken elméletileg segíthet az FMT

- Enterális (krónikus) gyulladákos folyamatok (Crohn betegség colitis ulcerosa)
- T2DM
- Neurológiai megbetegedések (SM, Alzheimer, Parkinson, stb.)
- Gyermekkori viselkedési zavarok (ADHD, autizmus spektrumbetegség, stb.)
- Bőrbetegségek (pszoriázis, atopiás dermatitis)
- Testsúly-problémák (obezitás, anorexia)
- .....

# Az Autológ-FMT indikációi

Betegségek, amiken elméletileg segíthet az FMT

- antibiotikumok tervezetten tartós alkalmazása előtt (pl. borreliosis kezelése, *Helicobacter pylori* baktérium kiirtása, diagnosztikus beavatkozások, műtétek)
- műtéti beavatkozások, egyéb orvosi vagy fogászati eljárások előtt, amelyek negatív hatást gyakorolhatnak a bélflórára (pl. onkológia, sebészet, hoszpitalizáció)
- egzotikus külföldi utazás előtt, hogy az eredeti mikrobioma helyreállítható legyen egy ételmérgezés vagy speciális kórokozók miatt végzett esetleges gyógyszeres kezelés után
- közelgő nagyon stresszes időszak előtt (pl. versenyek, vizsgák, munkahelyi kihívások)
- nemkívánatos, előre nem látható események biztosítására (pl. nem várt kórházi kezelések, műtétek esetére)

# Az FMT kivitelezése

A folyamat lépései:

- (A donor kiválasztása, szűrése)
- Fekális mikrobioma szuszpenzió (FMS) előállítása
- Az FMS bevitele
- A hatás / hatástalanság megítélése

Kérdések:

- FMS donáció (ki, mikor, hogyan)
- FMS technológia
- FMS applikáció
- FMT módszer
- FMS monitorozás
- FMT hatás-ellenőrzés

# FMS donáció

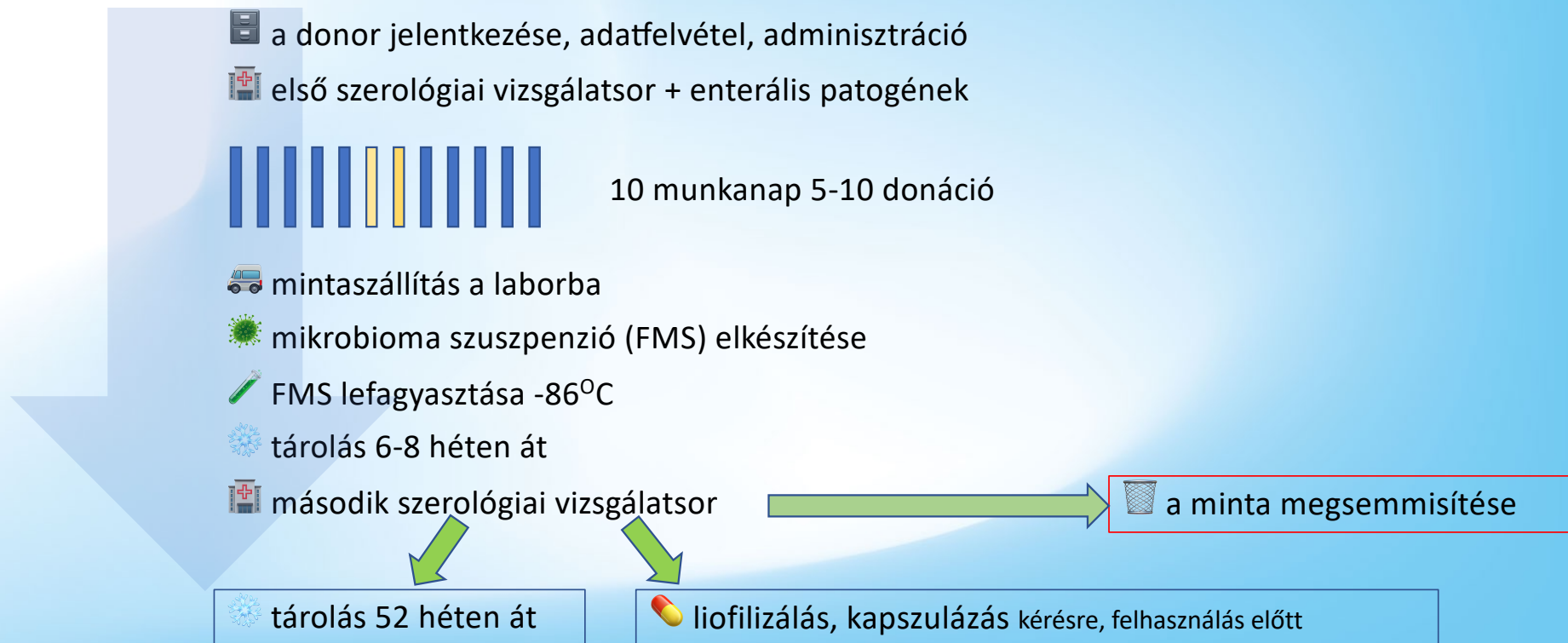


## Saját eljárás

1. Részletes anamnézis (saját és familiáris)
2. Étlend, táplálkozás
  - Antibiotikum kezelés
  - Az élelmiszer antibiotikum tartalma
  - Probiotikum
3. Enterális diagnosztika (*beválogatás, donáció*)
  - Széklet vizsgálatok a leggyakoribb patogénekre
  - Mikrobioma analízis (16sRNS)
4. Infektológiai labordiagnosztika (*beválogatás, donáció, ...*)
  - Vérrel terjedő fertőző betegségek (HIV, HBV, HCV, HEV, SY, CMV, EBV, VZV, HSV)
  - Gyulladásos paraméterek

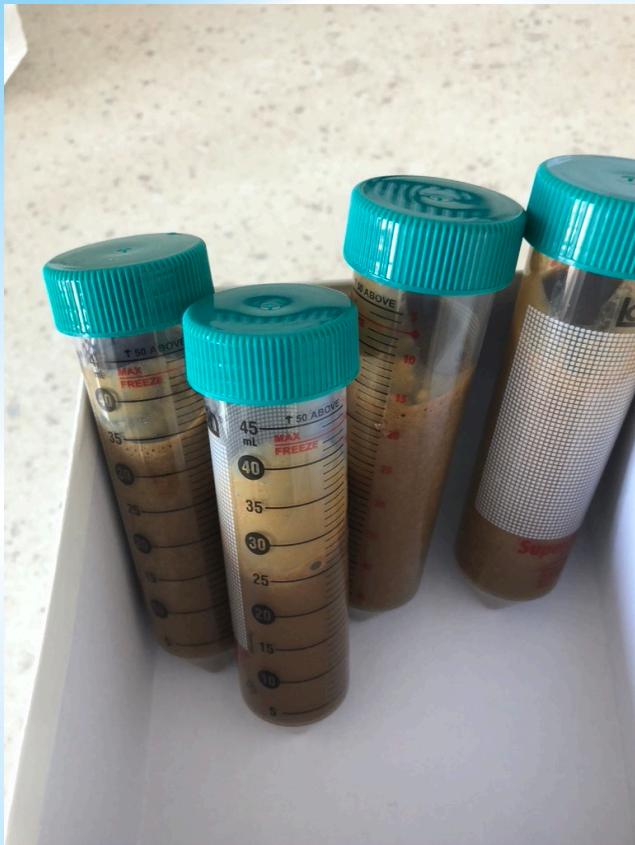


# Az FMT donációs folyamat





# FMS preparálása



## Saját eljárás

1. Homogenizálás
2. Szűrés
3. Centrifugálás
4. Lefejtés
  - Minőség-ellenőrzés (CFU meghatározás, elektív-szelektív tenyésztés – enterális táptalaj)
5. Fagyasztás (-85°C)
6. Liofilizálás
  - Minőség-ellenőrzés (CFU meghatározás, elektív-szelektív tenyésztés – enterális táptalaj)
7. Kapszulázás

# FMS felhasználás

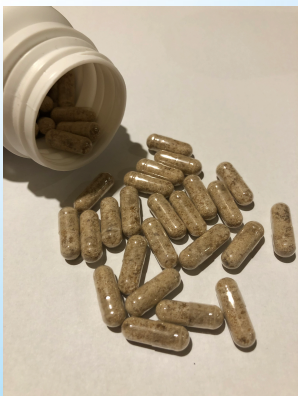


## Revitalizáció

- Eltartható: 12 – 36 hónap
- A lefagyasztott FMS felolvasztása, inkubálása 12-24 órán át
- A szuszpenzió diverzitása nagymértékben megmarad\*
- CFU szám (Lactobacillus, coliform): ~ 40 - 45%\*



- beöntés
- colonoscopia
- naso-jejunális szonda



## Liofilizáció + kapszulázás

- Eltartható: 20 – 30 év
- A liofilizátum diverzitása nagymértékben megmarad\*
- CFU szám (Lactobacillus, coliform): ~ 30 - 35%\*



- FMT: 16-24 caps/4 nap
- fenttartó th: 1x2 caps

\* Saját adatok, enterális elektív táptalajon számolt CFU, illetve uBiome Explorer teszt (diverzitás)

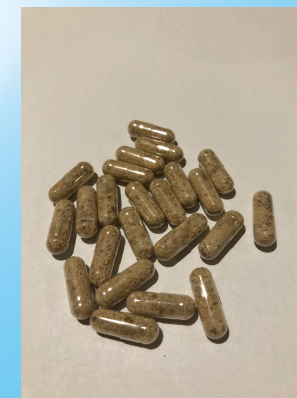
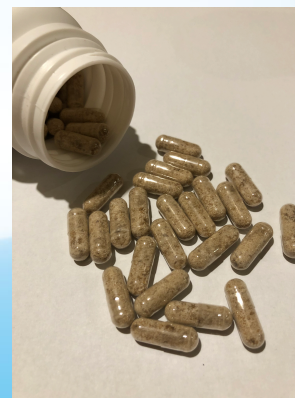
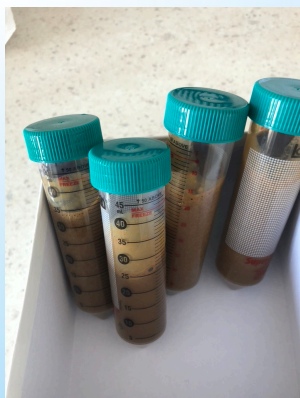
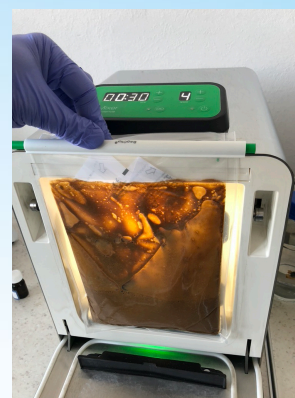
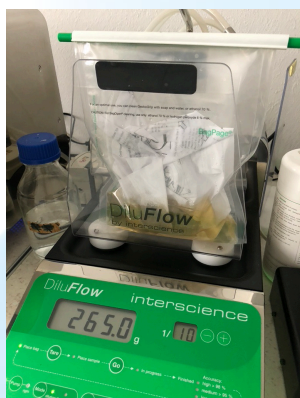
# FMS felhasználás

FMT kockázata rCDI esetében (irodalom)

- Vékonybél-kolonizáció
- Akvirált fertőzés a donortól (ritka, néhány közölt eset)
- Endoscopia, altatás, szedáció – nem nagyobb mint más indikáció esetében (1 / 1000, 1 / 10 000)
- Relapszus: a környezet megváltozása nélkül nagy az esélye a visszaesésnek (krónikus hospitalizáció, változatlan táplálkozás, stb.)



# Donáció, FMS készítés, fagyasztás, liofilizálás, kapszulázás





# FMS BANK- 2019-es konszenzus ajánlás

## Guidelines



OPEN ACCESS

### International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice

Giovanni Cammarota <sup>1</sup>, Gianluca Ianiro,<sup>2</sup> Colleen R Kelly,<sup>3</sup> Benjamin H Mullish <sup>4</sup>,  
Jessica R Allegretti,<sup>5</sup> Zain Kassam,<sup>6,7</sup> Lorenza Putignani,<sup>8</sup> Monika Fischer,<sup>9</sup>  
Josbert J Keller,<sup>10,11</sup> Samuel Paul Costello,<sup>12</sup> Harry Sokol,<sup>13,14,15</sup> Patrizia Kump,<sup>16</sup>  
Reetta Satokari,<sup>17</sup> Stacy A Kahn,<sup>18</sup> Dina Kao,<sup>19</sup> Perttu Arkkila,<sup>20</sup> Ed J Kuijper,<sup>21</sup>  
Maria J GT Vehreschild,<sup>22</sup> Cristina Pintus,<sup>23</sup> Loris Lopetuso,<sup>24</sup> Luca Masucci,<sup>25</sup>  
Franco Scaldaferri,<sup>24</sup> E M Terveer,<sup>11,21</sup> Max Nieuwdorp,<sup>26</sup> Antonio López-Sanromán,<sup>27</sup>  
Juozas Kupcinskas,<sup>28</sup> Ailsa Hart,<sup>29</sup> Herbert Tilg,<sup>30</sup> Antonio Gasbarrini<sup>31</sup>

Gut: first published as 10.1136/gutjnl-2019-319311

- ✓ Donor szelekció
  - Anamnézis
  - Kórtörténet
  - Családi anamnézis
  - Gyógyszeres kezelések a donáció előtt
- ✓ Donor kivizsgálás
  - Széket vizsgálatok
  - Laboratóriumi (szerológiai) vizsgálatok
- ✓ Vizsgálatok a donáció időpontjában
  - Széket vizsgálatok
  - Szerológiai „felszabadító” vizsgálatok
- ✓ FMS készítmény előállítási szabályai
  - Minimális mennyiség
  - 80°C alatti tárolás
  - Krioprotektív additív használata

## Heterológ-FMT alkalmazása

**rCDI** (rekurrens *Clostridiales difficile* fertőzés)

Negatív CD toxin PCR 8 héttel a kezelés után:

**71% FMT**

(FMS kapszula vagy beöntés, 10 nap – 20 kapszula ára **60 000 Ft**)

**33% Fidaxomicin**

(Dificlir 200 mg 10 nap – 20 db kapszula, ára: **481 751 Ft**)

**19% Vancomycin**

(4 x 500 mg – 10 nap 25 g por, ára **113 278 Ft**)

Hvas CL, Jorgensen SMD, Jorgensen SP, *et al.*  
Fecal microbiota transplantation is superior to  
fidaxomicin for treatment of recurrent *Clostridium*  
*difficile* infection. *Gastroenterology* 2019; 156:  
1324– 1332.e3.



## Dilemmák - H-FMT - A-FMT - FMT

- Indikáció
- Engedély
- Széklet mikrobioma-bank
  - Táplálék-kiegészítő?
  - Gyógyászati segédeszköz?
- Donor szelekció
- Donor-táplálás
- FMS készítés
- Baktérium-mentes FMS
- FMS fagyasztás
- FMS revitalizáció
- FMS applikáció (FMT technika)
- Minőségbiztosítás
- Minőségellenőrzés
- Hatás-ellenőrzés
- Szabályozás

# Köszönjük figyelmüket!

2021. december 22.

**SZÉCHENYI**  2020



MAGYARORSZÁG  
KORMÁNYA

**Európai Unió**  
Európai Regionális  
Fejlesztési Alap



**BEFEKTETÉS A JÖVŐBE**