

YILIN SES GETİREN MAKALELERİ

25.12.2017

İstanbul Bilim Üniversitesi

Dr. Safiye KOÇULU



Biology of Blood and Marrow Transplantation

journal homepage: www.bbmt.org



Microbiota Disruption Induced by Early Use of Broad-Spectrum Antibiotics Is an Independent Risk Factor of Outcome after Allogeneic Stem Cell Transplantation



Daniela Weber ^{1,*}, Robert R. Jenq ², Jonathan U. Peled ^{3,4}, Ying Taur ^{4,5}, Andreas Hiergeist ⁶, Josef Koestler ⁶, Katja Dettmer ⁷, Markus Weber ⁸, Daniel Wolff ¹, Joachim Hahn ¹, Eric G. Pamer ^{4,5}, Wolfgang Herr ¹, André Gessner ⁶, Peter J. Oefner ⁷, Marcel R. M. van den Brink ³, Ernst Holler ¹

¹ Department of Hematology and Oncology, Internal Medicine III, University Medical Center, Regensburg, Germany

² Genomic Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

³ Adult Bone Marrow Transplantation Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York

⁴ Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York

⁵ Infectious Diseases Services, Lucille Castori Center for Microbes, Inflammation and Cancer, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York

⁶ Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University Medical Center, Regensburg, Germany

⁷ Institute of Functional Genomics, University of Regensburg, Regensburg, Germany

⁸ Department of Orthopedic Surgery, University Medical Center, Regensburg, Germany



Biology of Blood and Marrow Transplantation

journal homepage: www.bbmt.org



Microbiota Disruption Induced by Early Use of Broad-Spectrum Antibiotics Is an Independent Risk Factor of Outcome after Allogeneic Stem Cell Transplantation



Daniela Weber ^{1,*}, Robert R. Jenq ², Jonathan U. Peled ^{3,4}, Ying Taur ^{4,5}, Andreas Hiergeist ⁶, Josef Koestler ⁶, Katja Dettmer ⁷, Markus Weber ⁸, Daniel Wolff ¹, Joachim Hahn ¹, Eric G. Pamer ^{4,5}, Wolfgang Herr ¹, André Gessner ⁶, Peter J. Oefner ⁷, Marcel R. M. van den Brink ³, Ernst Holler ¹

¹ Department of Hematology and Oncology, Internal Medicine III, University Medical Center, Regensburg, Germany

² Genomic Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

³ Adult Bone Marrow Transplantation Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York

⁴ Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin erken kullanımı ile oluşturulan mikrobiyotadaki bozulma, allojenik kök hücre transplantasyonundan sonraki sonucun bağımsız bir risk faktörüdür.

GİRİŞ

- Allojenik kök hücre transplantasyonu (AKHT) çeşitli hematopoetik maligniteler ve diğer hematolojik ve genetik hastalıkların tedavisinde küratif bir seçenek
- Greft versus host hastalığı (GVHH) gibi hayati komplikasyonlar ve enfeksiyonlar nedeniyle AKHT başarısı sınırlı kalmakta
- AKHT alıcılarında myeloablative tedavi rejimi sonrasında gelişen nötropeni ve mukoza hasarı çoğunlukla nötropenik enfeksiyonlara neden olur ve bu nedenle geniş spektrumlu antibiyotik tedavi ihtiyacı doğar

- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanmak ise bağırsak mikrobiyota florasına zarar verdiği ve buna bağlı olarak da AKHT'nin sonucunu olumsuz yönde etkilediğine dair görüşler ağırlık kazanmakta
- Çalışmalar göstermektedir ki; bağırsak mikrobiyom çeşitliliğindeki kayıp nakile bağlı mortaliteyi artırdığı gibi aynı zamanda akut gastrointestinal GVHH'nın patogeneze katkıda da bulunmakta
- Benzer şekilde idrarda 3-indoksil sülfat (3-IS) konsantrasyonu (flora bakterilerinin triptofan metaboliti) dengeli bir mikrobiyotanın dolaylı olarak bir markırı olduğu bulunmuş ve bu AKHT sonucunun tahmininde kullanılmakta

AMAÇ

- Bu çalışmada AKHT yapılan, farklı antibiyotik profikasisi alan 2 merkezdeki toplam 621 hastanın klinik sonuçları ve antibiyotik verilme zamanı ile bağırsak mikrobiyota florası arasındaki ilişki araştırılmış

AKHT METOD

- Toplam 621 hasta AKHT
- 18 yaş üstü, non T cell grefti olan , hemato-onkolojik hastalığı olanlar
- Regensburg 380 ve New York (Memorial Sloan Kettering kanser araştırma merkezi) 241
- Eylül 2008 ve Haziran 2015
- Regensburg 6 farklı zamanda idrar ve dışkı örnekleri (başvuru öncesi en az altı farklı zamanda ve nakilden 28 gün sonra) (-2 ,+2) (+2 ,+10)(+11 ,+17)(+18 ,+24) (+25 ,+30)
- NY grubundan 146 AKHT hastası (AKHT sonrasındaki 12 günün 4ünde)
- Tüm örnekler analize kadar -80 C da saklandı.

- Engrafman dönemine kadar:

- Regensburg bütün hastalar (n=380)

siprofloksasin 2x500 mg ve metronidazol 3x 400 mg oral. Mart 2012den sonra ise 191 hasta (%50.3) rifaksimin 1x200 mg a geçmiştir.

- NY (241) siprofloksasin 2x400 mg IV ve miyoloablatif tedavi alanlar ilave IV 2x1g vankomisin.

- Antibiyotik başlangıcına göre hastalar 3 gruba ayrılmıştır:
 - Antibiyotik alımı (-7, 0) günleri arası (erken AB grup, n = 236 [%38])
 - Antibiyotik alımı 0 günden itibaren (Geç AB grup, n = 297 [%48])
 - Hiç antibiyotik almayan (AB grup olmayan, n = 88 [%14])
- İlave iki alt grup:
 - Akut lösemili hastalar (n = 296)
 - Akut lösemi olmayan hastalar (n = 325)

İki merkezde Antibiyotik Tedavisi Başlangıcı

	Total Cohort (N = 621)	Regensburg (n = 380)	New York (n = 241)
No AB group	14% (n = 88)	8% (n = 30)	24% (n = 58)
Early AB group	38% (n = 236)	50% (n = 190)	19% (n = 46)
Late AB group	48% (n = 297)	42% (n = 160)	57% (n = 137)

- SPSS Statistics 22 kullanılmıştır

AKHT Hastalarında Erken Antibiyotik Tedavisini Etkileyen Faktörler

0. günden önce erken antibiyotik kullanmayı etkileyen faktörler (mutivariete analize göre):

- Altta yatan hastalığın ileri evrede olması ([HR], 2.1; 95% güven aralığı [CI], 1.7 den 2.7ye; $P < .001$)
- Akraba dışı donör (HR, 2.2; 95% CI, 1.5 to 3.4; $P < .001$)
- İlk teşhis ile AKHT arasındaki süre < 12 ay (HR, 2.6; 95% CI, 1.8 to 3.8; $P < .001$)
- Hasta yaşı
- Alıcı-donör cinsiyeti antibiyotik tedavi zamanını etkilememiş

Akut lösemili hastalarda teşhis ile AKHT arası süre ortalama 5 ay, akut lösemi olmayanlarda 18 ay

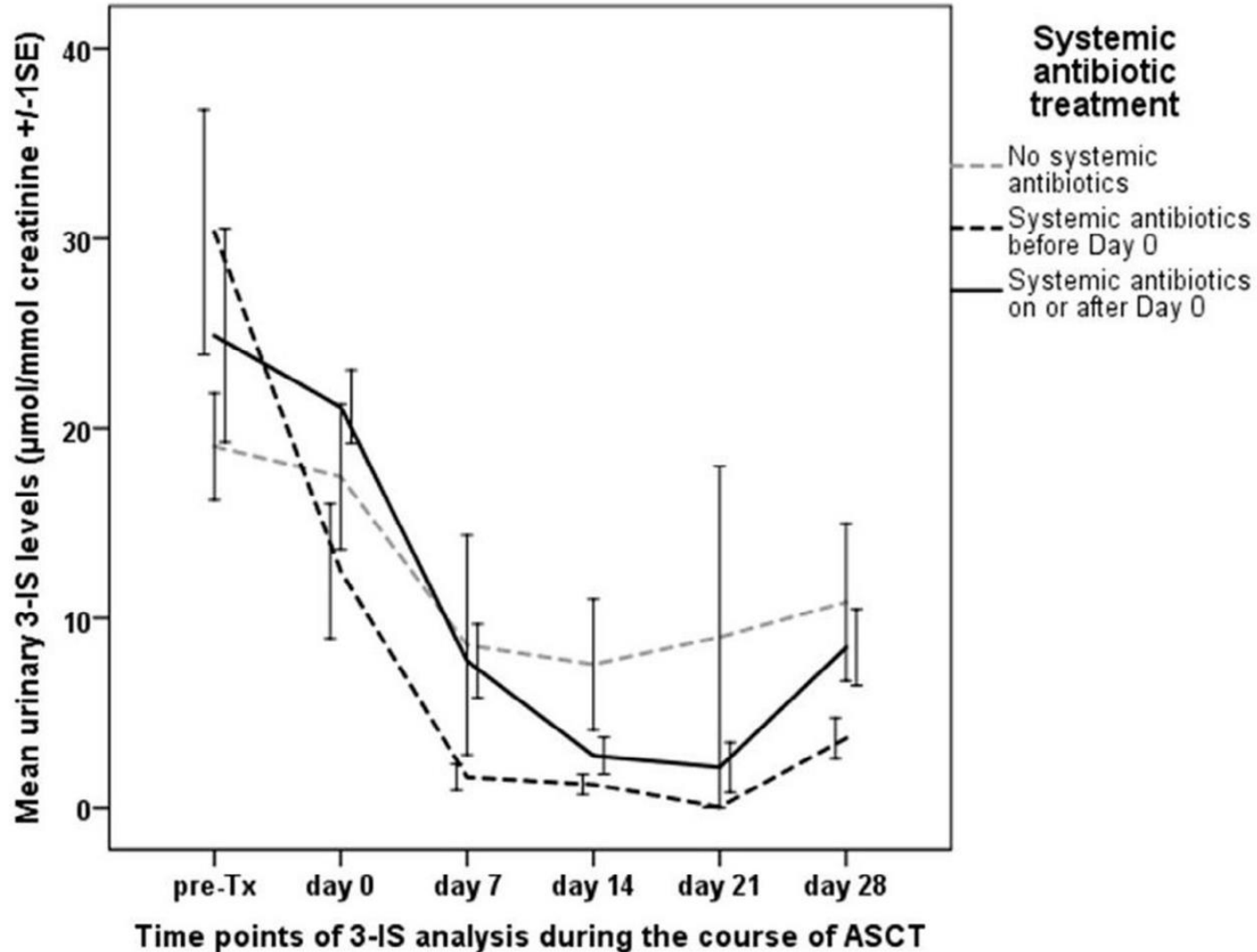
Üç AB Gruplarındaki Hasta Özellikleri

	Early AB group (n = 236)	Late AB group (n = 297)	No AB group (n = 88)
Type of underlying disease			
Acute leukemia	57.6% (n = 136)	43.8% (n = 130)	34.1% (n = 30)
No acute leukemia	42.4% (n = 100)	56.2% (n = 167)	65.9% (n = 58)
Age of the patient, yr			
<20	1.3% (n = 3)	.7% (n = 2)	0% (n = 0)
20-40	16.1% (n = 38)	19.5% (n = 58)	13.6% (n = 12)
>40	82.6% (n = 195)	79.8% (n = 237)	86.4% (n = 76)
Donor type			
HLA-identical sibling donor	19.5% (n = 46)	25.3% (n = 75)	53.4% (n = 47)
Unrelated donor	80.5% (n = 190)	74.7% (n = 222)	46.6% (n = 41)
Donor-recipient sex combination			
Donor female, male recipient	16.9% (n = 40)	22.2% (n = 66)	21.6% (n = 19)
All other	83.1% (n = 196)	77.8% (n = 231)	78.4% (n = 69)
Disease stage			
Early	20.8% (n = 49)	33.6% (n = 100)	43.2% (n = 38)
Intermediate	32.2% (n = 76)	36.4% (n = 108)	36.4% (n = 32)
Late	47.0% (n = 111)	30.0% (n = 89)	20.4% (n = 18)
Time interval from diagnosis to transplant, mo			
<12	64.4% (n = 152)	55.2% (n = 164)	52.3% (n = 46)
≥12	35.6% (n = 84)	44.8% (n = 133)	47.7% (n = 42)
Karnofsky performance status			
≥90%	62.7% (n = 148)	66.3% (n = 197)	62.5% (n = 55)
<90%	37.3% (n = 88)	33.7% (n = 100)	37.5% (n = 33)

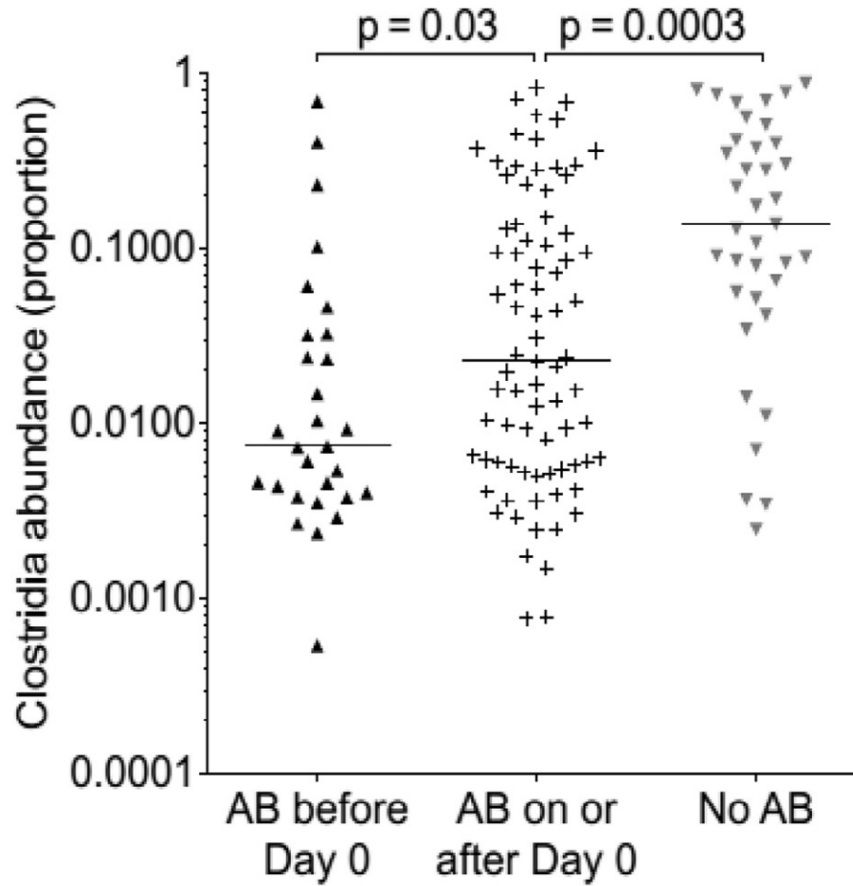
Resenberg Grubundaki Mikrobiyal Biyomarker Seviyeleri

- **3 grupta da AKHT öncesi:** 3-IS seviyelerinde bir fark görülmemiş
- **AKHT sonrası (0-28 gün arası):** Erken AB grubu üriner konsantrasyonu geç AB grubu konsantrasyonundan ($P < .001$) ve AB grubu olmayandan ($P = .02$) daha düşük

Figure 1. Impact of antibiotic treatment on the course of urinary 3-IS levels during the first 28 days after ASCT. Mean urinary 3-IS levels between days 0 and 28 after ASCT indicate significant long-term suppression of commensal Clostridiales by early antibiotic treatment.



Dışkı Örneklerinde Antibiyotik Zamanlamasına Bağlı Clostridiyal Fazlalık (NY Grubu)



Geç AB(%2.3) ve AB olmayan(%14, $P = .003$) grupta erken AB grubuna(%74, $P = .03$) göre daha yüksektir.

Erken Sistemik Antibiyotik Kullanımı AKHTnin Kötü Sonuçlanmasına Sebep Olur

- Erken AB grubunda (%34, 79/236) geç AB (%21, 62/297) grubuna göre TİM (Transplantasyon İlişkili Mortalite) daha çok artmıştır.
- Antibiyotik tedavisi almayanlarda TİM çok düşüktür (%7,= 6/88).
- Alt grup analizlerinde de NY ve Regensburgda benzer sonuç çıkmıştır.

TİM Oranı İle Antibiyotik Kullanım Başlangıcı Karşılaştırması

	Total Cohort (N = 621)	Regensburg (n = 380)	New York (n = 241)
No AB group	7% (6/88)	3% (1/30)	9% (5/58)
Early AB group	34% (79/236)	33% (62/190)	37% (17/46)
Late AB group	21% (62/297)	19% (31/160)	23% (31/137)

- Regensburg grubunda ciddi akut ve kronik GVHH sebebiyle ölümler oldukça yüksek orandadır, erken AB grubu: (%23, 44/190). Geç AB grubunda: (%16, 26/160) AB grubu olmayanlarda: (%3, 1/30; P = .003)
- NY grubunda da benzer sonuç: akut ve kronik GVHD sebebiyle ölümler erken AB grup: %26 (12/46), geç AB grubu: %12 (16/137), AB olmayan grupta: %5 (3/58)

- TİM oranı siprofloksasin/metronidazol alan (43/96, %44.8) hastalarda rifaksimın alanlara göre (19/94, %20.2) oldukça yüksektir ($P < .001$)
- Öncesinde oldukça yoğun tedavi alan hastalar inferiyor uzun vadeli sonuçlar çıkması daha muhtemeldir, ve bunların erken antibiyotik kullanımına sebep olan transplantasyon öncesi ateşleri olabiliyor.

	Erken AB Grubu	Geç AB Grubu	AB almayan Grup	P Değeri
Akut Olmayan Lösemi	%37.0, 37/100	%25.1, 42/167	%6.9, 4/58	P < .001
Akut Lösemi	%30.9, 42/136	%15.4, 20/130	%6.7, 2/30	P = .002

Table 4: Multivariate Risk Factor Analysis for TiM after ASCT:

Early Initiation of Antibiotic Treatment, Patient Age > 40 Years, Karnofsky Performance Status < 90%, and Donor Female–Male Recipient Sex Combination Were Significantly Associated with Increased Risk of TiM

Risk factor	<i>P</i>	HR	95% CI for HR
Beginning of antibiotic treatment	≤.001	2.0	1.42-2.83
Early AB group			
Type of underlying disease	.85	.97	.68-1.38
Acute leukemia			
Patient age	.004	2.15	1.27-3.64
>40 yr			
Karnofsky performance status	.03	1.47	1.05-2.06
<90%			
Donor type	.06	1.53	.99-2.36
Matched unrelated			
Time from first diagnosis to ASCT	.22	1.27	.87-1.85
<12 mo			
Stage of underlying disease	.09	1.22	.97-1.54
Advanced			
Donor–recipient sex combination	.02	1.56	1.06-2.29
Donor female–recipient male			

- Multivariate analizlerin sonucunda nötropenik ateş, yüksek hasta yaşı, az Karnofsky performansı, dişi donör-erkek alıcı kombinasyonu AKHT sonrasında TİM için bağımsız risk faktörleridir

TARTIŞMA

- Erken antibiyotik kullanımındaki risk faktörleri: hastalığın hangi dönemde olduğu, donör tipi, tanıdan AKHT uygulanmasına kadar geçen süre
- Akraba dışı nakiller ve erken antibiyotik tedavisi arasındaki ilişkili: ATG
- Regensburg grubunda akraba dışı nakiller öncesi ATG verilmiştir (Erken AB grubundaki oranın NY grubuna göre yüksek olmasının sebebi)
- Lösemili hastaların erken nakile alınabilmesi ateşe duyarlı olmaları ve bu sebeple erken antibiyotik tedavisine başlaması ile alakalı.

TARTIŞMA

- Erken antibiyotik kullanımı mikrobiyota florasının değişmesi ile ilişkili
- Erken antibiyotik kullanıma bağlı bağırsak mikrobiyotasındaki değişimler ve AKHT sonrası uzun sürmesi bu sonucu destekler
- 3-IS idrar seviyesi fekal örneklerdeki Clostridiales bolluğu ile alakalı olduğu bildirilmiştir. NY grubunda da bu doğrulanmış

- Erken antibiyotik kullanımı yüksek TİM ile ilişkilidir ve genel hayatta kalma oranı geç antibiyotik kullanan veya hiç kullanmayanlara düşüktür.
- TİM oranı sonuçları Regensburg ve NY gruplarında aynı çıkmıştır (iki grubun farklı antibiyotik profilaksi almasına rağmen).
- Erken antibiyotik başlanması ile akut ve akut olmayan lösemili hastalardaki yüksek TİM oranı ile ilişkilidir.
- GVHDli TİM oranı ile erken antibiyotik kullanımının ilişkili olduğu düşünülüyor(Bunu doğrulayıcı ek çalışmalar yapılmalı). Enfeksiyonlu TİMlerde erken antibiyotiğin ilişkili değildir.
- Enfeksiyondan dolayı ölüm riski olan zayıf hastalarda erken antibiyotik kullanımı ilişkili değildir.
- Erken antibiyotik kullanımına bağlı mikrobiyata bozulması kötü sonuçlar için başlı başına bir risk faktörüdür.

- Mortalite oranı Rifaksimin kullanımında Siproflaksasin/ metronidazol kullananlara göre daha düşüktür. Bu sonuç daha önce bildirilen şu sonuçla uygundur: Clostridium cluster XIVa türlerine karşı yüksek metronidazol antibikrobiyal aktivite ile doğru orantılıdır ve siprofloksasin önemli bağırsak mikrobiyata değişikliğine sebep olur.
- Rifaksimin bağırsak mikrobiyata çeşitliliğine çok az etki eder. Aslında bunun bakteriyel virülans faktörünü düşürdüğü, bağırsak mukozasına bakteriyel bağlanmayı engellediği ve proinflamatuvar sitokin üretimini düşürdüğü daha önce bildirilmiştir.
- AKHT hastalarında antibiyotik tedavisi komensal Blautia türlerinin azalmasına sebep olur. Anerobik Clostridiale karşı antibiyotikler GVHHye bağlı mortaliteyi artırır.
- Bu çalışmada varılan sonuç sadece antibiyotik çeşidinin değil antibiyotik tedavisinin hangi zamanda verildiğinin mikrobiyota kompozisyonuna ve AKHT sonucuna önemli etkisi vardır.

HİPOTEZ

- Erken antibiyotik kullanımı bağırsaktaki koruyucu bakterilerin kaybına sebep olur, bu da donörün ilk T hücrelerinin alıcının gastrointestinal dokularla teması öncesi bağırsak ortamının bozulmasına sebep olmaktadır.
- Nakil öncesi mikrobiyota bozulması sonrasındaki bozulmaya göre daha derin etkiye sahiptir.

- Erken antibiyotik kullanımında, akut ve kronik GVHD sebepli ölümlerdeki artış kaılıcı bağırsak toleransının bozulmasına sebep olur.
- Antibiyotik tedavisi Paneth hücrelerindeki Reg3alfa üretimini baskılar, bu da patejen kolonizasyonunu engeller.
- Komensal Klostridal metabolitler kolonizasyon direncine sebep olur, bağırsak epitel bariyer bütünlüğünü destekler.
- Komensal klostridale kısa zincir yağ asitlerinin (örnek: Butirad) önemli bir üreticisidir, bu da bağırsak T hücrelerini korur. Doğuştan gelen lenfoid hücrelerindeki IL-22yi azaltır, bu da bağırsak epital hücrelerinde anti-inflamatuvar ve koruyucu etki yapar. Bu mekanizmaların kaybolması GVHD ilişkili TİM sonuçlarının sebebi olabilir.

- Dengeli bir bağırsak mikrobiyatası immünoregülasyon için önemlidir ve antibiyotiklerin kritik zamanlarda bunun üzerine olan kötü etkileri birçok başka hastalıkların da sebebi olarak görülmektedir (örnek: yenidoğanda antibiyotik kullanımı otoimmün hastalıklara sebep olduğu gösterilmiştir, vs.).
- Komensal klostriyadal gram-pozitif anerobik bakteri olduğundan gram negatif bakterileri hedefleyen β -laktam antibiyotik tedavisi öncelikli düşünülebilir.

SONUÇLAR

- Hastanın klinik tepkisine bağı olarak daha az süreli antibiyotikler kullanılabilir. Düşük riskli hastalarda antibiyotik kullanımı sınırlandırılabilir.
- Bağırsak mikrobiyatasını korumaya yönelik olarak bağırsak dekontaminasyonu yapılmaması gibi farklı stratejiler düşünülebilir.
- Antibiyotik kullanımına paralel olarak etkisini azaltmak için prebiyotik kullanılabilir.
- Antibiyotik tedavisinin kesilmesinin ardından hızlıca mikrobiyatanın restorasyonu için fekal mikrobiyata nakli veya yapay mikrobiyata yapımı düşünülebilir.
- Bu çalışma daha dikkatli antibiyotik kullanımının sadece antibiyotik direncini önlemek değil ama aynı zamanda flora mikrobiyatanın uzun vadeli sağık üzerindeki yan etkisi sebebiyle de önemlidir.

Effect of Oral Capsule– vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection

A Randomized Clinical Trial

Dina Kao, MD, FRCPC; Brandi Roach, RN; Marisela Silva, MD; Paul Beck, MD, PhD, FRCPC; Kevin Rioux, MD, PhD, FRCPC; Gilaad G. Kaplan, MD, FRCPC; Hsiu-Ju Chang, MSc; Stephanie Coward, MSc; Karen J. Goodman, PhD; Huiping Xu, PhD; Karen Madsen, PhD; Andrew Mason, MBBS; Gane Ka-Shu Wong, PhD; Juan Jovel, PhD; Jordan Patterson, MSc; Thomas Louie, MD, FRCPC

IMPORTANCE Fecal microbiota transplantation (FMT) is effective in preventing recurrent *Clostridium difficile* infection (RCDI). However, it is not known whether clinical efficacy differs by route of delivery.

OBJECTIVE To determine whether FMT by oral capsule is noninferior to colonoscopy delivery in efficacy.

 [Editorial page 1979](#)

 [Supplemental content](#)

Effect of Oral Capsule– vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection

A Randomized Clinical Trial

Dina Kao, MD, FRCPC; Brandi Roach, RN; Marisela Silva, MD; Paul Beck, MD, PhD, FRCPC; Kevin Rioux, MD, PhD, FRCPC; Gilaad G. Kaplan, MD, FRCPC; Hsiu-Ju Chang, MSc; Stephanie Coward, MSc; Karen J. Goodman, PhD; Huiping Xu, PhD; Karen Madsen, PhD; Andrew Mason, MBBS; Gane Ka-Shu Wong, PhD; Juan Jovel, PhD; Jordan Patterson, MSc; Thomas Louie, MD, FRCPC

IMPORTANCE Fecal microbiota transplantation (FMT) is effective in preventing recurrent *Clostridium difficile* infection (RCDI). However, it is not known whether clinical efficacy differs by route of delivery.

OBJECTIVE To determine whether FMT by oral capsule is noninferior to colonoscopy delivery in efficacy.

 [Editorial page 1979](#)

 [Supplemental content](#)

Tekrarlayan *Clostridium Difficile* Enfeksiyonunda Fekal Mikrobiyata Transplantasyonunda Oral Kapsül ve Kolonoskopinin Etkisinin Karşılaştırılması

GİRİŞ

- Clostridium Difficile Enfeksiyonu(CDE) sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyöz ishalin en önemli nedenidir.
- 2002 ve 2007 yıllarında yayınlanan bir araştırmaya göre CDE'nin ABD'de yıllık maliyeti 1,5 milyar dolardır.
- Antibiyotik tedavisini takiben hastaların 10% ile %30unda hastalığın tekrarladığı görülür ve üçüncü tekrardan sonra bu oranın 60%'a yaklaştığı görülür. Tekrarlayan CDEnin (TCDE) yönetimi oldukça zordur.
- Fidaksomisin tekrar riskini azaltır fakat günümüze kadar yapılan çalışmalar sadece birincil veya ilk tekrar eden enfeksiyonları içerir.

- Bezlotoxumab TCDE'de etkilidir (plasebo ile karşılaştırıldığında) fakat tam olarak riski azaltması azdır (10 kez tekrarlanan hastalığın tedavisi önemlidir)
- Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) TCDE için en etkili tedavidir. Bu tedavide bir uygulamadan sonra başarı oranı 60% ile 90% arasındadır.
- Ayrıca dondurulmuş ve çözölmüş FMT, taze FMT kadar tedavide etkilidir.
- Kontrolsüz yapılan çalışmalara göre FMT, TCDE önlemede kolonoskopi ile yapıldığında 90% etkilidir üst gastrointestinal yolla (80%) yapılanaya göre.

Metotlar

- **Çalışma Populasyonu:** Yatan ve ayakta hastalar 18 ile 90 yaş arası en az 3 tane CDE geçirmiş.
- **Çalışmaya alınmayanlar**
 - Kronik ishal olanlar
 - İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlar
 - Çalışmaya başlangıç esnasında 3 ay ve daha fazla zamanda klinik remisyon beklenmeyen
 - Kanseri tedavisi alanlar
 - Subtotal kolektomi, kolostomi, ileostomi bulunanlar
 - Disfaji
 - Yaşam beklentisi 3 aydan az olan kişiler
 - Hamileler
 - Emziren anneler

Çalışma Tasarımı

- Çalışmada 1:1 oranında kapsül ve kolonoskopi ile FMT yapılmıştır.
- 116 yetişkin katılımcı Kasım 2014-Eylül 2016 arasında Kanada da bulunan üç (Edmonton, Calgary ve Alberta) akademik merkezden çalışmaya katılmıştır.
- Semptomlar çözülünceye kadar en az 10 gün 4x125 mg oral yolla vankomisin tedavisi uygulanmış. FMT'dan 24 saat öncesinde vankomisin dozu 2x125 mg'a düşürülmüş.
- Hiçbir hastaya PPI verilmemiş.
- Bütün hastalara FMT'den 1 gece önce 4 lt polietilen glikol (GoLYTELY) verilmiş ve aç kalması söylenmiş.

- FMT öncesi dışkı numunesi alınıp -80 °C de dondurucuda muhafaza ediliyor.
- FMT sırasında
 - Kolonoskopi grubu: çekumdan 360 ml sulu feçeş
 - Kapsül grubu: 40 kapsül
- Bütün hastalar FMT sonrası 2. haftada telefonla genel durum sorulmak için aranmış.
- FMT sonrası 1, 4 ve 12. haftalarda klinikde muayene edilmiş ve dışkı örnekleri alınmıştır.
- Diyare tekrarlanması durumunda clostridium difficile testi tekrarlanmıştır.
- Pozitif çıkmışsa bu hastalar vankomisin ile 2. FMT ye kadar tedavi olmuşlar.

- Tüm FMT uygulanacak bireyler için 7 sağlıklı gönüllüden 80-100 g ağırlığında taze dışkı alınmıştır (12 saat içerisinde laboratuvarında toplanmak üzere).
- Bu dışkı örnekleri %0.9 serum fizyolojik ile işleme sokularak fekal bulamaç haline getirilmiş ve belirli oranla kapsül içerisine pipet yardımı ile enjekte edilmiş, donör başına 40 kapsül üretilmiştir.
- **Atak Tanımı:** Tedavinin 8 haftası içinde tekrarlayan diyare ile birlikte Pozitif C difficile toksin (glutamat dehidrogenaz ile) ve C difficile toksin A/B (C diff QuikChek Complete; Techlab) veya glutamat dehidrogenaz tespiti ile ve C difficile sitotoksin B geni (Cepheid)

SONUÇLAR

- 213 uygun hasta çalışmaya alındı.
- 97 hasta çalışma dışı bırakıldı.
- 116 hastanın;
 - 57 oral kapsül ile FMT(-4)
 - 59 kolonoskopi ile FMT(-7)
- Çalışmayı tamamlayan hasta sayısı: 105
- %96,2'sinde TCDE görülmemiş(hem kolonoskopi (50/52) hem de kapsül grubu (51/53)).Bu sonuç kapsül FMT'nin kolonoskopi FMT'ye göre %15 daha az etkili olduğu hipotezini çürütüyor.
- Kapsül grubunda başarı oranı %89.5, kolonoskopi grubunda %96.6. (P=.048), oran farkı -%7.1, Bu oran kapsül grubunun etkili olduğunu gösterdi.

Table 2. Change in Quality of Life Measured by 36-Item Short Form Survey (SF-36)^a Between Week 4 and Baseline

SF-36 Subscale	Mean (95% CI)		Difference ^c (95% CI)	P Value
	FMT by Oral Capsule ^b (n = 54)	FMT by Colonoscopy ^b (n = 49)		
Physical functioning	23.15 (15.99-30.31)	22.43 (13.49-31.36)	0.72 (-10.49 to 11.93)	.94
Role physical	40.28 (28.54-52.02)	46.94 (33.94-59.94)	-6.66 (-23.92 to 10.59)	.61
Role emotional	40.74 (27.44-54.05)	44.22 (30.07-58.36)	-3.48 (-22.65 to 15.69)	.74
Vitality	26.79 (21.26-32.32)	25.31 (18.57-32.04)	1.48 (-7.13 to 10.09)	.93
Mental health	15.22 (10.54-19.90)	15.24 (10.67-19.82)	-0.02 (-6.51 to 6.46)	.85
Social functioning	38.66 (30.70-46.62)	40.56 (32.68-48.44)	-1.9 (-13 to 9.19)	.77
Bodily pain	21.3 (13.80-28.79)	19.49 (11.12-27.86)	1.81 (-9.26 to 12.87)	.84
General health	10.65 (5.35-15.94)	9.23 (3.71-14.75)	1.41 (-6.14 to 8.97)	.74

Hastaların klinik muayeneleri sırasında ve FMT'den 4 hafta sonra 36 maddelik hasta yaşam kalitesini ölçen kısa soru formu doldurtulmuştur. Yukarıda bu formda incelenen konular belirtilmiş.

Yan Etkiler

- Kapsül grubunun %5.4'ünde, kolonoskopi grubunun %12.5'sinde minör yan etkiler görülmüş
- Her iki gruptan bir kişi FMT dışı nedenlerden ex olmuş
- Kolonoskopi grubunda 2 hastada takip esnasında inflamatuvar bağırsak hastalığı aktive olmuş

Mikrobiyal analiz

- FMT öncesinde RCDE hastalarının bağırsak mikroorganizma çeşitliliği düşük iken, FMT sonrası her iki grupta bu oran artarak donör seviyesine yaklaştığı görülmüş
- Bu seviye FMT sonrası 12 haftaya kadar korunmuş

TARTIŞMA

- RCDE’li erişkinlerde FMT’nin kapsül veya kolonoskopi ile uygulanarak 12 hafta süresince enfeksiyonu önlemede bir fark görülmemiş
- Bu çalışmadaki kapsül FMT başarı oranı diğer çalışmalara göre daha yüksektir. Diğer çalışmalarda 25 mg dışkı kullanılmış
- Gençlerde günde 15 kapsül 2 gün kullanımı sonucunda (bağırsak temizliği yapmaksızın, 48 saatlik vankomisin yıkama periyodu) %70 başarı sağlamış
- Diğer bir randomize klinik çalışmada dondurulmuş ve çözölmüş FMT ve taze FMT karşılaştırılmış (17 g. donör dışkısı kullanılmış) her iki grupta da %60 etkili olduğu görölmüş.

- Başka bir randomize çalışmada kolonoskopi FMT RCDE %90 vankomisine karşı başarılı olunuyor, ancak burada 152 g donör dışkısı kullanıyor.
- Bütün bu sonuçlar eşliğinde FMT'ye verilen yanıt uygulanan dışkının miktarına bağlıdır.
- FMT öncesi bağırsak lavajının yapılması faydalıdır. Çünkü; vankomisin kullanılması bırakılsa bile bağırsaklarda 8 güne kadar rezidüel vankomisin saptanabilmektedir.

- Kolonoskopi daha invaziv, pahalı, hasta için konforlu değil ancak; alternatif tanıları bulması açısından avantajlı
- Oral kapsülle FMT bir ofis ortamında bile yapılabilir. Maliyeti daha düşük, daha kısa sürede uygulanabilir
- Ancak net ekonomik bir değerlendirme yapılması için daha büyük çalışmalar gerekmektedir
- Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak İBD alevlenmesi %15, kolonoskopide FMT uygulandığında %13 ve %25 raporlanmış. Bu alevlenmenin net mekanizması bilinmemektedir.

Çalışmanın Güçlü Yönleri

1. TCDE ye yatkınlığı olan ve tedavisi kısa sürede (ortalama 4 CDE epizodu olan, 4 aylık periyotta, ortalama tedavi süresi 2,4 ay)
2. Hastalar tarafından FMT öncesi ve sonrasında yaşam kalitesini ölçen kısa soru formlarının doldurulması
3. IBH ve immünosuprese hastalar dahil edilmesi(sayı az olsada güvenlik profili için yeterli)
4. Az sayıda dışkı donörü kullanılması potansiyel hastalık taşınma ihtimali, tarama maliyeti ve bekleme süresini azaltmıştır

Çalışmanın Kısıtlı Yönleri

- Plasebo grubu bulunmaması
- Tarafsız olmaması
- Ciddi ve komplike CDE hastaları çalışma dışı bırakılmış
- Maliyet karşılaştırılmasında donör taraması, toplumsal maliyet, FMT altyapı güvenilirlik maliyeti dahil edilmemiş
- Mikroorganizma suşlarına göre bir sınıflama yapılmamış

Sonuçlar

- RCDE'li yetişkinlerde enfeksiyonu engellemede 12 hafta boyunca oral kapsül veya kolonoskopi ile FMT uygulanması açısından bir farklılık görülmemiştir.
- Oral kapsül ile FMT tedavisi RCDE tedavisinde etkili bir yöntem olabilir