

*ARTUR TRZASKOMA¹, ANTONINA TRZASKOMA²

Przeszczep mikrobioty jelitowej w leczeniu zakażeń *Clostridioides difficile*

Intestinal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridioides difficile* infections

¹Department of General Surgery, District Health Center in Kamienna Góra

²Faculty of Medicine, Medical University of Wrocław

Streszczenie

Zakażenia bakterią *Clostridioides difficile* (CDI) stanowią jedno z najpoważniejszych zakażeń związanych z opieką zdrowotną, w Polsce problem ten potęguje wysoka zapadalność oraz dominacja hiperwirulentnego szczepu RT 027. Tradycyjne metody leczenia antybiotykami (wankomycyna, fidaksomycyna) cechują się niedoskonałością w zakresie przywracania naturalnej mikrobioty, co skutkuje nawrotami u 20-30% pacjentów. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie przeszczepu mikrobioty jelitowej (FMT) jako wysoce skutecznej metody terapeutycznej, której efektywność w leczeniu nawrotowych zakażeń szacuje się na poziomie 80-90%.

Historia FMT sięga starożytności, jednak współczesny przełom nastąpił po badaniach wykazujących zdecydowaną przewagę tej metody nad monoterapią wankomycyną. Procedura polega na podaniu przygotowanego filtratu stolca od rygorystycznie przebadanych dawców (jedynie 3% kandydatów spełnia wymogi) w celu odbudowy bioróżnorodności jelitowej. Materiał biologiczny może być podawany drogą dolną (kolonoskopia – skuteczność 94,8%, wlewki) lub górną (kapsułki doustne – skuteczność 92,1%, sondy nosowo-jelitowe). Analiza kosztów wskazuje, że wystąpienie CDI drastycznie wydłuża hospitalizację (średnio o 16 dni) i zwiększa koszty leczenia, co czyni FMT metodą uzasadnioną ekonomicznie.

Mimo wysokiej skuteczności klinicznej i refundacji procedury przez NFZ od 2019 roku w ściśle określonych przypadkach, status prawny FMT w Polsce pozostaje niejasny. Brak jednoznacznej klasyfikacji preparatu jako leku lub tkanki utrudnia prowadzenie badań klinicznych i zakup materiału przez jednostki medyczne. Autorzy wskazują na konieczność pilnej interwencji legislacyjnej w celu pełnego wykorzystania potencjału FMT w polskim systemie ochrony zdrowia.

Summary

Clostridioides difficile infections (CDI) represent one of the most serious healthcare-associated infections worldwide. In Poland, this issue is further exacerbated by high incidence rates and the dominance of the hypervirulent RT 027 strain. Traditional antibiotic treatments, such as vancomycin and fidaxomicin, are often inadequate in restoring the natural microbiota, resulting in recurrence rates of 20-30% among patients. The aim of this study is to present fecal microbiota transplantation (FMT) as a highly effective therapeutic method, with an estimated efficacy of 80-90% in treating recurrent infections.

While the history of FMT dates back to antiquity, a modern breakthrough occurred following studies demonstrating its significant superiority over vancomycin mono-

Słowa kluczowe

Clostridioides difficile (CDI), przeszczep mikrobioty jelitowej (FMT), mikrobiom, nawracające zakażenia, antybiotykoterapia, RT 027, medycyna regeneracyjna, zakażenia szpitalne

Keywords

Clostridioides difficile, fecal microbiota transplantation (FMT), microbiome, recurrent infections, antibiotic therapy, healthcare-associated infections

therapy. The procedure involves the administration of a prepared stool filtrate from rigorously screened donors (only 3% of candidates meet the requirements) to restore intestinal biodiversity. The biological material can be administered via the lower gastrointestinal tract (colonoscopy – 94.8% efficacy, enemas) or the upper tract (oral capsules – 92.1% efficacy, nasogastric tubes). Cost analysis indicates that the occurrence of CDI drastically prolongs hospitalization (by an average of 16 days) and increases treatment costs, making FMT an economically justified method.

Despite its high clinical efficacy and reimbursement by the National Health Fund (NFZ) since 2019 in strictly defined cases, the legal status of FMT in Poland remains unclear. The lack of a distinct classification of the preparation (as either a drug or a tissue) hinders clinical trials and the purchase of the material by medical facilities. The authors emphasize the urgent need for legislative intervention to fully utilize the potential of FMT within the Polish healthcare system.

WSTĘP

Powikłania związane z procesem leczenia pacjentów zdarzają się niezależnie od tego, czy chory jest leczony na oddziale zabiegowym, czy też niezabiegowym. Wystąpienie powikłania jest zawsze szkodą przede wszystkim dla pacjenta, ale także dla lekarza prowadzącego oraz całego zespołu oddziału.

Powszechne stosowanie różnych antybiotyków w lecznictwie otwartym i szpitalnym, a także w rolnictwie spowodowało znaczne zwiększenie liczby szczepów wielolekoopornych. To z kolei znacząco utrudnia pełną i prawidłową ocenę ryzyka wystąpienia powikłań. Jednym z takich narastających problemów jest zakażenie bakterią *Clostridioides difficile* (ang. *Clostridioides difficile* infection – CDI).

Zakażenie CDI coraz częściej jest uznawane za jedno z najważniejszych zakażeń związanych z opieką zdrowotną (ang. *healthcare-associated Clostridioides difficile* infection – HA-CDI). Problem ten nasilił się także w Polsce, a w ostatnich latach odnotowuje się wzrost liczby zachorowań. Polska ma także jeden z najwyższych wskaźników zapadalności na CDI w Europie. Przy tym w wielu regionach Europy, także w naszym kraju, dominują wysoce odporne i hiperwirulentne szczepy (np. PCR rybotyp 027), które charakteryzują się cięższym przebiegiem choroby i wyższą śmiertelnością.

Zagadnienie leczenia CDI jest szersze i nie ogranicza się jedynie do pierwotnej terapii. Często mimo uzyskania sukcesu terapeutycznego – czyli wyleczenia z pierwotnego zakażenia – pacjenci obciążeni są wysokim ryzykiem nawrotu szacowanym nawet na 20-30% w populacji ogólnej. Reinfekcje są trudne do leczenia i często prowadzą do kolejnych hospitalizacji, wzrostu kosztów oraz pogorszenia rokowania. Rosnąca liczba następnych hospitalizacji związana z CDI pokazuje niedoskonałość standardowych terapii, które skutecznie zwalczają bakterię, ale nie są w stanie w pełni przywrócić naturalnej mikrobioty jelitowej.

W kontekście narastającej lekooporności, wysokiej śmiertelności oraz ryzyka nawrotów kluczowe staje się poszukiwanie nowoczesnej, kompleksowej, a przede wszystkim skuteczniejszej metody terapeutycznej. W niniejszym opracowaniu przedstawiona zostanie jedna z metod, która może pozwolić na skuteczne leczenie tego powikłania, koncentrując się na minimalizowaniu ryzyka nawrotu.

INTRODUCTION

Complications related to the treatment process occur regardless of whether the patient is treated in a surgical or non-surgical ward. The occurrence of a complication is always detrimental, first and foremost, to the patient, but also to the attending physician and the entire ward team.

The widespread use of various antibiotics in outpatient and hospital settings, as well as in agriculture, has resulted in a significant increase in the number of multidrug-resistant strains. This, in turn, significantly complicates the comprehensive and accurate assessment of the risk of complications. One such growing problem is *Clostridioides difficile* infection (CDI).

CDI is increasingly recognized as one of the most important healthcare-associated infections (HA-CDI). This problem has also intensified in Poland, with a rise in cases in recent years. Poland also has one of the highest CDI incidence rates in Europe. However, in many regions of Europe, including Poland, highly resistant and hypervirulent strains (e.g., PCR ribotype 027) predominate, which are characterized by a more severe course of disease and higher mortality.

The treatment of CDI is broader and not limited to primary therapy. Often, despite therapeutic success – i.e., recovery from the initial infection – patients face a high risk of relapse, estimated at as high as 20-30% in the general population. Reinfections are difficult to treat and often lead to further hospitalizations, increased costs, and a worsening prognosis. The growing number of subsequent hospitalizations associated with CDI demonstrates the inadequacy of standard therapies, which effectively combat the bacteria but are unable to fully restore the natural intestinal microbiota.

In the context of increasing drug resistance, high mortality rates, and the risk of relapse, the search for a modern, comprehensive, and above all, more effective therapeutic method becomes crucial. This paper will present one method that may allow for the effective treatment of this complication, focusing on minimizing the risk of relapse.

HISTORYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ NAD TRANSFEREM MIKROBIOTY JELITOWEJ W LECZENIU ZAKAŻENIA *CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE*

Odkrycie patogenu

Bakteria *C. difficile* (wcześniej określana jak *Bacillus difficilis*, a następnie *Clostridium difficile*) została wyizolowana w 1935 roku przez Hallę i O'Toole'a ze stolca zdrowych niemowląt. Nazwa odzwierciedlała trudności w hodowaniu mikroorganizmu – był to beztlenowy, Gram-dodatni prątek produkujący groźne toksyny (1).

Historia powiązania zakażenia tym patogenem a rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego

Pierwsza obserwacja miała miejsce w 1893 roku. John Marshall Finney ze Szpitala Johns Hopkins opisał zapalenie rzekomobłoniaste jelita grubego, jednak jego etiologia pozostawała nieznana jeszcze przez kolejnych 85 lat (2). Przełom nastąpił w 1978 roku, kiedy dwie niezależne grupy naukowców udowodniły związek przyczynowy między *C. difficile* a zapaleniem rzekomobłoniastym. R.H. George i wsp. opublikowali w „British Medical Journal” artykuł identyfikujący *C. difficile* jako przyczynę tego zapalenia (3). W tym samym czasie i niezależnie od siebie John G. Bartlett i wsp. z Johns Hopkins wykazali obecność toksyny *C. difficile* w kale pacjentów z zapaleniem pseudomembranowym (4). W tym artykule Bartlett zdefiniował także *C. difficile* jako przyczynę większości przypadków biegunki związanej z antybiotykami za pomocą kryteriów Kocha.

Historia transferu mikrobioty jelitowej (FMT) i pierwsze zastosowanie w medycynie zachodniej

W historii medycyny opisywane są metody użycia preparatów fekalnych (tradycyjna medycyna chińska) już od ok. 300 r. n.e. Analogiczne zapisy dotyczą stosowania przez Beduinów kału wielbłądów jako lekarstwa na „czerwoną biegunkę”. Jednak nowoczesne zastosowanie tej metody w medycynie zachodniej rozpoczęło się w 1958 roku dzięki Benowi Eisemanowi z Denver. W swojej pracy opisali czterech pacjentów z ciężkim zapaleniem pseudomembranowym, którzy po podaniu wlewki fekalnej szybko powracali do zdrowia (5). Autorzy tego opracowania stwierdzili, że metoda ta „przywraca równowagę natury” poprzez „ponowne wprowadzenie bakterii, wirusów i bakteriofagów normalnie występujących w okolicy”. Niestety metoda ta została niemal całkowicie zapomniana po wprowadzeniu terapii antybiotykowej wankomycyną. Na ponowne odkrycie alternatywnej metody leczenia musieliśmy poczekać aż do lat 80. i 90.

Przełomowe dowody na efektywność FMT (ang. *fecal microbiota transplant*) pochodzą z randomizowanego badania opublikowanego w „New England Journal of Medicine” przez zespół z Holandii – van Nooda i wsp. (6). W pracy opisano 94% wskaźnik wyleczenia (15/16 pacjentów) przy zastosowaniu FMT, terapia wankomycyną (samodzielnie) – 31%, wankomycyna + płukanie jelita – 23% ($p < 0,01$). Niestety badanie zostało wstrzymane przedwcześnie z powodów etycznych:

A HISTORICAL REVIEW OF STUDIES ON GUT MICROBIOTA TRANSFER IN THE TREATMENT OF *CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE* INFECTION

Pathogen discovery

C. difficile (previously known as *Bacillus difficilis* and subsequently as *Clostridium difficile*) was isolated in 1935 by Hall and O'Toole from the stools of healthy infants. The name reflected the difficulty in culturing the microorganism – it was an anaerobic, Gram-positive bacillus that produced dangerous toxins (1).

History of the association of infection with this pathogen with pseudomembranous colitis

The first observation occurred in 1893. John Marshall Finney of Johns Hopkins Hospital described pseudomembranous colitis, but its etiology remained unknown for another 85 years (2). The breakthrough came in 1978, when two independent groups of scientists proved a causal link between *C. difficile* and pseudomembranous colitis. R.H. George et al. published an article in the British Medical Journal identifying *C. difficile* as the cause of this colitis (3). At the same time, and independently, John G. Bartlett et al. of Johns Hopkins demonstrated the presence of *C. difficile* toxin in the stools of patients with pseudomembranous colitis (4). In this article, Bartlett also defined *C. difficile* as the cause of most cases of antibiotic-associated diarrhea using the Koch criteria.

The history of gut microbiota transfer (FMT) and its first application in Western medicine

The history of medicine describes the use of fecal preparations (traditional Chinese medicine) as early as around 300 AD. Similar records describe the Bedouin using camel feces as a remedy for “red diarrhea”. However, modern use of this method in Western medicine began in 1958, thanks to Ben Eiseman of Denver. In his work, they described four patients with severe pseudomembranous colitis who recovered quickly after receiving a fecal enema (5). The authors of this study stated that this method “restores the balance of nature” by “reintroducing bacteria, viruses, and bacteriophages normally found in the area”. Unfortunately, this method was almost completely forgotten after the introduction of antibiotic therapy with vancomycin. It was not until the 1980s and 1990s that an alternative treatment was rediscovered.

Groundbreaking evidence of the effectiveness of FMT (fecal microbiota transplant) come from a randomized trial published in the “New England Journal of Medicine” by a team from the Netherlands – van Nood et al. (6). The study described a 94% cure rate (15/16 patients) with FMT, vancomycin therapy (alone) – 31%, vancomycin + intestinal lavage – 23% ($p < 0.01$). Unfortunately, the study was stopped prematurely for ethical reasons: “due to the undeniable efficacy of the procedure”, the control groups also received FMT.

„z powodu niezaprzeczalnej skuteczności procedury” grupom kontrolnym także podano FMT.

Praca ta zyskała szybką akceptację środowiska medycznego jako alternatywa terapeutyczna dla pacjentów z nawracającymi zakażeniami *C. difficile* opornymi na tradycyjne antybiotyki.

Równolegle prowadzone były inne badania, m.in. naukowcy rozwijali terapie oparte na bakteriofagach, a Meader wykazał, że kombinacje bakteriofagów mogą znacznie zmniejszać żywą liczebność *C. difficile* i zapobiegać produkcji toksyn w modelach laboratoryjnych (7). Badania na modelach zwierzęcych prowadzone przez Górskiego (8) pokazały, że kombinacje fagów osiągały pełną lizę bakterii bez pojawiania się opornych klonów.

Równocześnie pojawił się całkowicie nowy kierunek badań, obejmujący endolizyny, czyli enzymy pochodzące z bakteriofagów, które rozszczelniają ścianę komórkową bakterii. Mondal (9) przedstawił pracę, w której wykazał, że endolizyna LCD (fuzja z domeną holin) wywoływała redukcję zarodników *C. difficile* u myszy.

Prawdziwym przełomem było zatwierdzenie w 2013 roku przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) transferu mikrobioty bakterieryjnej (FMT) jako terapii badawczej. Pierwsze produkty zatwierdzono w 2023 roku: doustny FMT (klasyfikowany jako LBP – ang. *live biotherapeutic products*).

Obecnie badania są skierowane w potencjalne zastosowania FMT i terapii mikrobiotą w zaburzeniach neurologicznych, chorobach nowotworowych, łuszczycy (psorazie) i zaburzeniach metabolicznych, w tym w leczeniu otyłości.

EPIDEMIOLOGIA

Clostridioides difficile (10) jest beztlenową bakterią zdolną do wytwarzania przetrwalników, które są wysoce odporne na standardowe środki dezynfekcyjne. Zakażenia wywołane przez ten patogen (CDI) objawiają się szerokim spektrum, klinicznie może przebiegać począwszy od łagodnej biegunki, aż do ciężkiego, zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. Rozprzestrzenianie się zakażenia następuje poprzez kontakt z zanieczyszczonymi powierzchniami lub rękoma personelu medycznego, zwłaszcza gdy zasady higieny rąk są naruszane.

Najważniejszym czynnikiem predysponującym do CDI jest zaburzenie naturalnej mikroflory jelitowej, typowo wywołane przez antybiotykoterapię (tab. 1). U pacjentów przyjmujących antybiotyki ryzyko rozwoju CDI jest zwiększone od 7 do 10 razy i utrzymuje się jeszcze przez miesiąc po zakończeniu terapii. Inne istotne czynniki ryzyka obejmują:

- długotrwałe przebywanie w placówkach systemu opieki zdrowotnej: szpitale, domy opieki,
- zaawansowany wiek,
- choroby współistniejące.

Zakażenia związane z *C. difficile* stanowią jedno z największych obciążeń w amerykańskim systemie opieki zdrowotnej. Według danych szacuje się, że każdego roku w Stanach Zjednoczonych dochodzi do niemal pół miliona zachorowań, które skutkują około 29 300 zgonami. Śmiertelność przypisana CDI, mierzona w perspektywie roku, jest duża i wynosi 7,9% (11). W ostatnich latach

This work gained rapid acceptance in the medical community as a therapeutic alternative for patients with recurrent *C. difficile* infections resistant to traditional antibiotics.

Other studies were conducted in parallel, including the development of bacteriophage-based therapies, and Meader demonstrated that bacteriophage combinations could significantly reduce the viable count of *C. difficile* and prevent toxin production in laboratory models (7). Studies in animal models conducted by Górski (8) showed that phage combinations achieved complete lysis of the bacteria without the emergence of resistant clones.

At the same time, a completely new line of research emerged, involving endolysins, enzymes derived from bacteriophages that break down the bacterial cell wall. Mondal (9) presented a paper in which he demonstrated that the endolysin LCD (fusion with the holin domain) induced a reduction in *C. difficile* spores in mice.

A real breakthrough came with the approval of FMT as an investigational therapy by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2013. The first products were approved in 2023: oral FMT (classified as LBP – live biotherapeutic products).

Currently, research is directed at the potential applications of FMT and microbiota therapy in neurological disorders, cancer, psoriasis and metabolic disorders, including the treatment of obesity.

EPIDEMIOLOGY

Clostridioides difficile (10) is an anaerobic bacterium capable of producing spores that are highly resistant to standard disinfectants. Infections caused by this pathogen (CDI) manifest across a broad spectrum, ranging from mild diarrhea to severe, life-threatening pseudomembranous colitis. The infection spreads through contact with contaminated surfaces or the hands of healthcare personnel, especially when hand hygiene is compromised.

The most important predisposing factor for CDI is disruption of the natural gut microflora, typically caused by antibiotic therapy (tab. 1). Patients taking antibiotics have a seven- to ten-fold increased risk of developing CDI, which persists for up to one month after discontinuing therapy. Other significant risk factors include:

- long-term stay in healthcare facilities: hospitals, nursing homes,
- advanced age,
- comorbidities.

C. difficile-associated infections constitute one of the largest burdens on the US healthcare system. Data estimate that nearly half a million cases occur in the United States each year, resulting in approximately 29,300 deaths. The annual mortality rate attributed to CDI is high at 7.9% (11). In recent years, a positive trend in the overall incidence of CDI has been observed in the US. The incidence rate decreased from 609 cases per 100,000 person-days in 2012 to 442 cases per

Tab. 1. Antybiotyki a ryzyko wywołania zakażeń *C. difficile*. Za (12)

Wysokie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko
Fluorochinolony Cefalosporyny II i III generacji Klindamycyna Ampicylina Amoksyacylina Penicyliny o szerokim spektrum działania z inhibitorami (oprócz tykarcyliny z klawulanianem i piperacyliny z tazobaktamem)	Makrolidy Trimetoprim/sulfametoksazol Inne penicyliny Sulfonamidy	Aminoglikozydy Bacytracyna Metronidazol Teikoplanina Wankomycyna Rifampicyna Chloramfenikol Tetracyklina Karbapenemy Daptomycyna Tygecyklina

Tab. 1. Antibiotics and the risk of *C. difficile* infections. For (12)

High risk	Moderate risk	Low risk
Fluoroquinolones Second- and third-generation cephalosporins Clindamycin Ampicillin Amoxicillin Broad spectrum penicillins with inhibitors (except ticarcillin/clavulanate and piperacillin/tazobactam)	Macrolides Trimethoprim/sulfamethoxazole Other penicillins Sulfonamides	Aminoglycosides Bacitracin Metronidazole Teicoplanin Vancomycin Rifampicin Chloramphenicol Tetracycline Carbapenems Daptomycin Tigecycline

w USA zaobserwowano pozytywny trend w ogólnej incydencji CDI. Wskaźnik zapadalności spadł z 609 przypadków na 100 tys. osobodni w 2012 roku do 442 przypadków na 100 tys. osobodni w 2019 roku, co jest statystycznie istotną redukcją ($p < 0,001$) (11). Nastąpiła także zmiana dynamiki transmisji – istotne przesunięcie kategorii zakażeń. Udział HA-CDI zasadniczo zmniejszył się w latach 2012-2019 (z 53,2 do 47,2%). Niestety równocześnie rośnie liczna zakażeń nabytych w społeczności (z 46,8 do 52,8%) niemal dwukrotnie przewyższająca średnią krajów europejskich (29 CDI/100 tys. osobodni).

Według danych statystycznych wiek jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka śmiertelności związanej z CDI. Ponad 80% wszystkich zgonów spowodowanych *C. difficile* dotyczy osób po 65. roku życia. U pacjentów w tej grupie wiekowej i zdiagnozowanych z HA-CDI ryzyko zgonu w ciągu miesiąca wynosi aż 1 do 11 (10). Analiza danych z 2022 roku z amerykańskiego programu EIP wykazała, że wskaźniki zapadalności na CDI wzrastał wraz z wiekiem. Dodatkowo zaobserwowano, że wskaźniki te były wyższe u kobiet niż u mężczyzn oraz wyższe u osób rasy białej w porównaniu z osobami innych ras (13).

Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) monitoruje obciążenie CDI w krajach członkowskich. Według badania częstości występowania CDI z 2022 roku prowadzonego w 559 szpitalach średnia zapadalność wyniosła 3,48 przypadku na 10 tys. osobodni. HA-CDI stanowiły większość, bo aż 60,9% wszystkich przypadków (14). W Europie odnotowano korzystną zmianę w zakresie zjadliwości krążących szczepów – obserwuje się ogólny spadek hipervirulentnego rybotypu 027, a najczęściej zgłaszanym jest rybotyp 014 (16,8% przypadków) (14).

100,000 person-days in 2019, a statistically significant reduction ($p < 0.001$) (11). There has also been a change in transmission dynamics, with a significant shift in infection categories. The share of HA-CDI generally decreased between 2012 and 2019 (from 53.2 to 47.2%). Unfortunately, at the same time, the number of community-acquired infections is increasing (from 46.8 to 52.8%), almost twice as high as the average of European countries (29 CDI/100,000 person-days).

According to statistics, age is the strongest risk factor for mortality associated with CDI. Over 80% of all deaths caused by *C. difficile* occur in people over 65 years of age. Patients in this age group diagnosed with HA-CDI have a monthly mortality risk of as much as 1 in 11 (10). Analysis of 2022 data from the US EIP program showed that CDI incidence rates increased with age. Additionally, rates were observed to be higher in women than men and higher in Caucasians than in people of other races (13).

The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) monitors the burden of CDI in member states. According to the 2022 CDI incidence study conducted in 559 hospitals, the average incidence was 3.48 cases per 10,000 patient days. HA-CDI accounted for the majority, as much as 60.9% of all cases (14). In Europe, a favorable change in the virulence of circulating strains has been observed – a general decrease in hypervirulent ribotype 027, and the most frequently reported is ribotype 014 (16.8% of cases) (14).

The overall demographic characteristics of cases in Europe are consistent with data from the United States and indicate a predominance of a geriatric population. Between 2018 and

Ogólna charakterystyka demograficzna przypadków w Europie jest spójna z danymi pochodzącymi z USA i wskazuje na przewagę populacji geriatrycznej. W latach 2018-2020 średnia wieku pacjentów z CDI wynosiła 75 lat, a 57% zakażonych stanowiły kobiety.

W polskich jednostkach ochrony zdrowia zakażenia *C. difficile* stanowią poważny problem (15). W przeciwieństwie do ogólnoeuropejskiego trendu spadkowego w zakresie RT-027 Polska według badania ECDC z 2022 roku odnotowuje częstość występowania hiperwirulentnego szczepu (RT 027) na poziomie 63% (14). Jest to jeden z najwyższych wskaźników w Europie, ustępujący jedynie Węgrom (67,6%) (14).

Zwiększona częstość występowania RT-027 ma bezpośrednie i negatywne znaczenie kliniczne. Rybotyp ten jest bowiem związany z cięższym przebiegiem klinicznym oraz większą częstością występowania rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, co z kolei przekłada się na podwyższoną śmiertelność. W regionach o dominacji RT 027 wskaźniki śmiertelności mają tendencję do oscylowania w górnym

2020, the median age of patients with CDI was 75 years, and 57% of those infected were women.

C. difficile infections are a serious problem in Polish health-care facilities (15). In contrast to the European-wide downward trend in RT-027, Poland, according to a 2022 ECDC study, reports a prevalence of the hypervirulent strain (RT 027) of 63% (14). This is one of the highest rates in Europe, second only to Hungary (67.6%) (14).

The increased prevalence of RT-027 has direct and negative clinical implications. This ribotype is associated with a more severe clinical course and a higher incidence of pseudomembranous colitis, which in turn translates into increased mortality. In regions where RT-027 predominates, mortality rates tend to oscillate within the upper range of European estimates (7-17%), typical of epidemic outbreaks. Analysis of epidemiological trends in recent years in Poland indicates a dynamic escalation in the incidence of CDI infections.

Tab. 2. Zapadalność na zakażenia *C. difficile* w Polsce w latach 2016-2024 (12, 17, 18)

Rok	Zapadalność (100 tys. mieszkańców)	Liczba przypadków	Odsetek hospitalizowanych (%)
2016	22,7	8700*	-
2017	30,4	11 667	88,1
2018	30,2**	11 550*	87,0**
2019	-	-	-
2020	-	-	-
2021	55,14	21 100*	-
2022	57,00	21 800*	-
2023	56,06	21 400*	-
2024	55,10***	21 100*	-

*dane szacunkowe obliczone na podstawie wskaźnika zapadalności i liczby ludności Polski

**według danych epidemiologicznych z 2018 roku

***dane wstępne

Tab. 3. Wpływ zakażenia CDI na wyniki pooperacyjne i koszty leczenia (USA)

Wskaźnik wpływu CDI	Wartość ilościowa	Znaczenie
Wzrost wskaźnika śmiertelności	3,4-krotny	Niezależny czynnik prognostyczny zgonu
Wzrost długości pobytu w szpitalu	+ 16,0 dni	Znaczące wykorzystanie zasobów szpitalnych
Wzrost całkowitych kosztów leczenia	+ \$ 77,483	Obciążenie finansowe dla systemu
Częstość CDI po kolektomii	1,11%	Procedura wysokiego ryzyka
Częstość CDI po operacjach w trybie nagłym	0,8%	Podwyższone ryzyko względem zabiegów planowych (0,3%)

Tab. 2. Incidence of *C. difficile* infections in Poland in 2016-2024 (12, 17, 18)

Year	Incidence (100,000 inhabitants)	Number of cases	Percentage of hospitalized patients (%)
2016	22.7	8700*	-
2017	30.4	11 667	88.1
2018	30.2**	11 550*	87.0**
2019	-	-	-
2020	-	-	-
2021	55.14	21 100*	-
2022	57.00	21 800*	-
2023	56.06	21 400*	-
2024	55.10***	21 100*	-

*estimated data calculated based on the incidence rate and the population of Poland

**according to epidemiological data from 2018

***preliminary data

Tab. 3. Impact of CDI on postoperative outcomes and treatment costs (USA)

CDI Impact Index	Quantitative value	Meaning
Increase in mortality rate	3.4 times	Independent predictor of death
Increase in length of hospital stay	+ 16.0 days	Significant utilization of hospital resources
Increase in total treatment costs	+ \$77,483	Financial burden on the system
Incidence of CDI after colectomy	1.11%	High-risk procedure
Incidence of CDI after emergency surgery	0.8%	Increased risk compared to elective procedures (0.3%)

Tab. 4. Analiza porównawcza kosztów leczenia CDI – dane międzynarodowe i ekstrapolacja na warunki polskie

Region/kraj	Średni dodatkowy koszt na pacjenta (EUR/USD)	Wydłużenie czasu hospitalizacji (dni)	Komentarz i znaczenie dla Polski
USA (Koszt indywidualny)	\$ 27 408	5,7	Wysoki koszt, ale kluczowe dane dotyczące wydłużenia czasu hospitalizacji
Niemcy (Wtórna diagnoza)	€ 6299	N/A	Konserwatywny model kosztu przypisanego CDI
Francja (Średni koszt)	€ 9575	N/A	Realistyczny model kosztu systemowego
Polska (Szacunek roczny, 2018)	~€ 9,575 (ekstrapolacja Francja)	~ 5,7 (ekstrapolacja USA)	Roczne obciążenie: ~€ 111 mln

N/A (ang. *not available*) – brak danych

Tab. 4. Comparative analysis of CDI treatment costs – international data and extrapolation to Polish conditions

Region/country	Average additional cost per patient (EUR/USD)	Increased hospitalization time (days)	Commentary and significance for Poland
USA (Individual cost)	\$ 27,408	5.7	High cost, but key data on prolonged hospital stay
Germany (Secondary diagnosis)	€ 6299	N/A	Conservative CDI imputed cost model
France (Average cost)	€ 9575	N/A	Realistic system cost model
Poland (Annual estimate, 2018)	~€ 9,575 (extrapolation France)	~ 5.7 (US extrapolation)	Annual burden: ~€ 111 million

zakresie szacunków europejskich (7-17%), typowym dla ognisk epidemicznych. Analiza trendów epidemiologicznych z ostatnich lat w Polsce wskazuje na dynamiczną eskalację problemu występowania zakażeń CDI.

Liczba zgłaszanych przypadków wzrosła znacząco – z 4,728 w 2013 roku do 11,592 w 2018 roku, co oznacza wzrost o ok. 145% w ciągu 5 lat (16). Polska charakteryzuje się zapadalnością na CDI wynoszącą 56 przypadków na 100 tys. osobodni w 2023 roku. Wartości przedstawia tabela 2.

Wystąpienie zakażenia związanego z CDI ma niebagatelny wpływ na czas leczenia szpitalnego oraz dramatyczny wzrost kosztów leczenia. Wpływ zakażenia CDI na wyniki pooperacyjne i koszty leczenia na podstawie danych amerykańskich przedstawia tabela 3. Dane porównawcze dla USA, Niemiec i Francji przedstawia tabela 4, niestety nie ma dostępnych danych (lub nie zostały udostępnione w czasie powstawania pracy) dla Polski. Przeprowadzona ekstrapolacja obrazuje jednak skalę finansową tego problemu.

OBECNIE OBOWIĄZUJĄCE ZASADY LECZENIA CDI

Aktualne zasady postępowania terapeutycznego w przypadku zakażenia *C. difficile* (CDI) (12, 19-23):

- Postępowanie ogólne (dla każdego pacjenta z CDI):
 - odstawienie antybiotyku wywołującego CDI (jak najszybciej),
 - uzupełnianie płynów i elektrolitów,
 - unikanie leków hamujących perystaltykę jelit,
 - izolacja pacjenta (środki ostrożności kontaktowej).
- Leczenie farmakologiczne (ryc. 1):
 - pierwsze zakażenie CDI:
 - Postać łagodna/umiarkowana:
 - wankomycyna 125 mg doustnie 4 x/dobę przez 10 dni lub

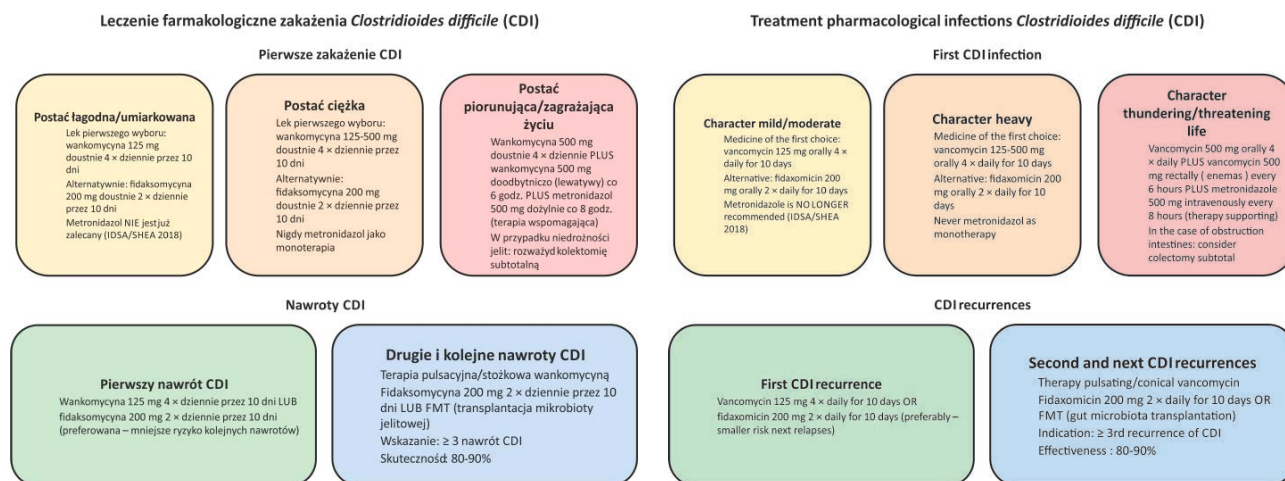
The number of reported cases increased significantly – from 4,728 in 2013 to 11,592 in 2018, which represents an increase of approximately 145% over 5 years (16). Poland is characterized by a CDI incidence of 56 cases per 100,000 person-days in 2023. The values are presented in table 2.

The occurrence of a CDI-related infection significantly impacts hospital treatment time and dramatically increases treatment costs. The impact of CDI on postoperative outcomes and treatment costs based on US data is presented in table 3. Comparative data for the US, Germany, and France are presented in table 4. Unfortunately, data for Poland are not available (or were not available at the time of writing). However, the extrapolation performed illustrates the financial scale of this problem.

CURRENT CDI TREATMENT GUIDELINES

Current therapeutic guidelines for *C. difficile* infection (CDI) (12, 19-23):

- General treatment (for each patient with CDI):
 - discontinuation of the antibiotic causing CDI (as soon as possible),
 - replenishment of fluids and electrolytes,
 - avoiding medications that inhibit intestinal peristalsis,
 - patient isolation (contact precautions).
- Drug treatment (fig. 1):
 - first CDI infection:
 - Mild/moderate form:
 - vancomycin 125 mg orally 4 times a day for 10 days or
 - fidaxomicin 200 mg orally 2 times a day for 10 days (metronidazole not recommended).



Ryc. 1. Farmakoterapia w CDI

Fig. 1. Pharmacotherapy in CDI

- fidaksomycyna 200 mg doustnie 2 ×/dobę przez 10 dni (metronidazol niezalecany).
- ii. Postać ciężka:
 - wankomycyna 125-500 mg doustnie 4 ×/dobę przez 10 dni lub
 - fidaksomycyna 200 mg doustnie 2 ×/dobę przez 10 dni (Nigdy metronidazol jako monoterapia).
- iii. Postać piorunująca/zagrażająca życiu:
 - wankomycyna 500 mg doustnie 4 ×/dobę PLUS
 - wankomycyna 500 mg doodbytniczo co 6 godz. PLUS
 - metronidazol 500 mg dożylnie co 8 godz. (W przypadku niedrożności jelit: rozważyć kolektomię subtotalną).
- b. Pierwszy nawrót CDI:
 - wankomycyna 125 mg 4 ×/dobę przez 10 dni lub
 - fidaksomycyna 200 mg 2×/dobę przez 10 dni (preferowana – mniejsze ryzyko kolejnych nawrotów).
- c. Drugi i kolejne nawroty CDI:
 - terapia pulsacyjna/stożkowa wankomycyną lub
 - fidaksomycyna 200 mg 2 ×/dobę przez 10 dni lub
 - FMT – wskazanie: ≥ 3 nawrót, skuteczność 80-90%.
- ii. Severe form:
 - vancomycin 125-500 mg orally 4 times a day for 10 days or
 - fidaxomicin 200 mg orally 2 times a day for 10 days (Never metronidazole as monotherapy).
- iii. Fulminant/life-threatening form:
 - vancomycin 500 mg orally 4 times a day PLUS
 - vancomycin 500 mg rectally every 6 hours PLUS
 - metronidazole 500 mg intravenously every 8 hours (In case of intestinal obstruction: consider subtotal colectomy).
- b. First relapse of CDI:
 - vancomycin 125 mg 4 times a day for 10 days or
 - fidaxomicin 200 mg 2 times a day for 10 days (preferred – lower risk of further relapses).
- c. Second and subsequent relapses of CDI:
 - pulse/taper therapy with vancomycin or
 - fidaxomicin 200 mg 2 ×/day for 10 days or
 - FMT – indication: ≥ 3 relapses, efficacy 80-90%.

Kluczowe zmiany w zaleceniach dotyczą stosowania metronidazolu, który nie jest już lekiem pierwszego wyboru głównie z powodu znacznie niższej skuteczności niż wankomycyna. Kolejnym lekiem jest fidaksomycyna posiadająca skuteczność do wankomycyny, ale według zaleceń ma niższe ryzyko nawrotów, niestety jest znacząco droższa. Jako trzecia metoda leczenia nawrotowego zakażenia CDI jest wymienione FMT – oceniona przez ekspertów, którzy opracowali niniejsze zalecenia, jako „bardzo skuteczna, na poziomie 80-90%”.

FMT

At this point we come to the heart of the problem described, because in the history of medicine, and especially in the treatment of severe and recurrent infections, it is extremely rare to encounter situations where the use of therapeutic

FMT

W tym momencie dochodzimy do sedna opisywanego problemu, bowiem w historii medycyny, a w szczególności w przypadku leczenia ciężkich i nawrotowych zakażeń wyjątkowo rzadko zdarzają się sytuacje, by zastosowanie terapii leczniczej miało ok. 90% skuteczność. Dla przykładu zakażenie – bakteriemia wywołana przez *Staphylococcus aureus* MRSA ma skuteczność terapii wankomycyną na poziomie 55% przy MIC $\leq 0,5$, ale tylko 9,5% przy MIC 1-2 (24). Wyniki terapii antybiotykowej powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych (ang. *complicated intra-abdominal infections* – cIAI) terapia 4-dniowa: 78,2% sukcesu, a wydłużenie terapii do 8 dni: 77,7% sukcesu (25, 26).

Spoglądając na istotę problemu w tym kontekście, zastosowanie terapii, która nie zawiera w swoim arsenale antybiotyku, a jej skuteczność w leczeniu zakażenia CDI jest tak bardzo wysoko oceniana, powinno wzbudzać żywe zainteresowanie. Kluczowym elementem jest zrozumienie, czym jest zastosowany preparat leczniczy.

W klasycznym FMT podaje się zawiesinę stolca zawierającą żywe bakterie, archeony, grzyby i wirusy oraz fragmenty komórek bakteryjnych (ściany komórkowe, LPS, peptydoglikan) wzbogacone i inne substancje. W skład mieszanki oprócz już wymienionych wchodzi:

- białka i enzymy (w tym enzymy bakteryjne metabolizujące kwasy żółciowe),
- peptydy o działaniu przeciwbakteryjnym,
- inne cząsteczki o aktywności antymikrobowej,
- krótko cząsteczkowe metabolity:
 - *short-chain fatty acids* (SCFA: octan, propionian, maślan, izowalerian),
 - inne kwasy organiczne, aminokwasy,
 - indole,
 - metabolity tryptofanu,
 - kwasy żółciowe – zarówno pierwotne, jak i wtórne oraz ich koniugaty,
- materiał genetyczny (DNA, oligonukleotydy, fragmenty RNA),
- bakteriofagi i inne składniki „virome” (wirusy infekujące bakterie i prawdopodobnie wpływające na skład mikrobioty),
- mikropęcherzyki/ekstracelularne vesicles pochodzenia bakteryjnego (27-29).

Podajemy bardzo bogatą i różnorodną mieszankę żywych kultur bakteryjnych, w której kluczowymi czynnikami taksonomicznymi są (30-32):

1. *Firmicutes* (60-80%): w tym rodzaju *Ruminococcus*, *Clostridium* (klastry IV i XIVa, które produkują m.in. maślan), *Lactobacillus*.
2. *Bacteroidetes* (15-30%): w tym rodzaju *Bacteroides*, *Prevotella*.
3. Mniejszy udział:
 - *Actinobacteria* (np. *Bifidobacterium*),
 - *Verrucomicrobia* (*Akkermansia muciniphila*),
 - *Fusobacteria*.

Sposób przygotowania materiału do podania składa się z wielu etapów, poczynając od doboru dawców, a kończąc

terapii ma skuteczność na poziomie ok. 90%. Na przykład, w przypadku infekcji – bakteriemii wywołanej przez *Staphylococcus aureus* MRSA, skuteczność terapii wankomycyną wynosi 55% przy MIC $\leq 0,5$, ale tylko 9,5% przy MIC 1-2 (24). Wyniki terapii antybiotykowych w skomplikowanych infekcjach wewnątrzbrzusznych (cIAI) 4-dniowa: 78,2% sukcesu, a wydłużenie terapii do 8 dni: 77,7% sukcesu (25, 26).

Patrząc na istotę problemu w tym kontekście, zastosowanie terapii, która nie zawiera w swoim arsenale antybiotyku, a jej skuteczność w leczeniu zakażenia CDI jest tak bardzo wysoko oceniana, powinno wzbudzać żywe zainteresowanie. Kluczowym elementem jest zrozumienie, czym jest zastosowany preparat leczniczy.

W klasycznym FMT, a stool suspension containing live bacteria, archaea, fungi, and viruses, as well as bacterial cell fragments (cell walls, LPS, peptidoglycan) and other enriched substances, is administered. In addition to those already mentioned, the mixture includes:

- proteins and enzymes (including bacterial enzymes that metabolize bile acids),
- peptides with antibacterial activity,
- other molecules with antimicrobial activity,
- short molecular metabolites:
 - short-chain fatty acids (SCFA: acetate, propionate, butyrate, isovalerate),
 - other organic acids, amino acids,
 - indoles,
 - tryptophan metabolites,
 - bile acids – both primary and secondary and their conjugates,
- genetic material (DNA, oligonucleotides, RNA fragments),
- bacteriophages and other components of the “virome” (viruses that infect bacteria and possibly influence the composition of the microbiota),
- microvesicles/extracellular vesicles of bacterial origin (27-29).

We provide a very rich and diverse mixture of live bacterial cultures, in which the key taxonomic factors are (30-32):

1. *Firmicutes* (60-80%): including the genera *Ruminococcus*, *Clostridium* (clusters IV and XIVa, which produce, among others, butyrate), *Lactobacillus*.
2. *Bacteroidetes* (15-30%): including the genera *Bacteroides*, *Prevotella*.
3. Smaller share:
 - *Actinobacteria* (e.g. *Bifidobacterium*),
 - *Verrucomicrobia* (*Akkermansia muciniphila*),
 - *Fusobacteria*.

The preparation of material for administration involves multiple stages, beginning with donor selection and ending with the preparation of the “filtrate” itself. The criteria that donors must meet are rigorously adhered to and include a number of requirements. Microbiota bank statistics indicate that only approximately 3% of candidates successfully com-

na przygotowaniu samego „filtratu”. Kryteria, jakie muszą spełnić „dawcy”, są rygorystycznie przestrzegane i obejmują szereg wymogów. Statystyki banków mikrobioty wskazują, że tylko ok. 3% kandydatów przechodzi ją pomyślnie. Celem jest nie tylko uniknięcie przeniesienia infekcji, ale także wykluczenie przekazania skłonności do chorób metabolicznych czy autoimmunologicznych. Od osób, które chcą zostać dawcami, zbierany jest wywiad medyczny, następnie przechodzą szereg badań laboratoryjnych (33).

WYWIAD MEDYCZNY

Wywiad medyczny obejmuje:

- wiek: zazwyczaj 18-60 lat,
- BMI: prawidłowe, tj. 18,5-24,9 kg/m²; otyłość jest bezwzględny przeciwwskazaniem,
- styl życia: brak ryzykownych zachowań seksualnych, brak tatuaży/piercingu w ostatnich 6 miesiącach, brak podróży do krajów tropikalnych w ostatnich 3-6 miesiącach,
- historia leczenia:
 - brak przebytej antybiotykoterapii w ciągu ostatnich 3-6 miesiącach,
 - brak stałego przyjmowania inhibitorów pompy protonowej (IPP), leków immunosupresyjnych czy chemioterapii.
- wywiad chorobowy:
 - brak chorób przewodu pokarmowego (IBS, IBD, celiakia, przewlekłe zaparcia/biegunki),
 - brak chorób metabolicznych (cukrzyca, zespół metaboliczny),
 - brak chorób autoimmunologicznych i alergicznych (np. astma, egzema),
 - brak zaburzeń neuropsychiatrycznych (autyzm, depresja, schizofrenia – ze względu na oś jelito-mózg).

BADANIA LABORATORYJNE (KREW I KAŁ)

Badania dodatkowe są wykonywane na krótko przed oddaniem materiału do banku (do 4 tygodni) i obejmują:

- A. Badania krwi (serologia i biochemia):
 - wirusy: HIV-1, HIV-2, WZW typu A (IgM), B (HBsAg, anti-HBc), C (anti-HCV), E, kiła (test Treponema), CMV, EBV,
 - morfologia i biochemia: pełna morfologia, próby wątrobowe (ALT, AST, GGTP), kreatynina, CRP (marker stanu zapalnego).
- B. Badania kału (mikrobiologia i parazytologia) – kluczowy etap sprawdzający bezpieczeństwo samego „materiału”:
 - bakterie patogenne: *C. difficile* (toksyny A/B i gen GDH), *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *E. coli* (szczepy enterokrwotoczne/Shiga-toksyna), *Vibrio cholerae*, *Listeria monocytogenes*,
 - bakterie wielolekooporne (MDRO): *S. aureus* MRSA, enterokoki VRE, ESBL, CRE,
 - wirusy: norowirusy, rotawirusy, adenowirusy, astrowirusy, SARS-CoV-2 (RNA),
 - pasożyty: *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, tasiemce i inne robaki), *Blastocystis hominis*,
 - inne: *Helicobacter pylori* (antygen w kale).

plete the process. The goal is not only to avoid transmission of infection but also to exclude the transmission of predispositions to metabolic or autoimmune diseases. Individuals wishing to become donors undergo a medical history and then undergo a series of laboratory tests (33).

MEDICAL INTERVIEW

The medical history includes:

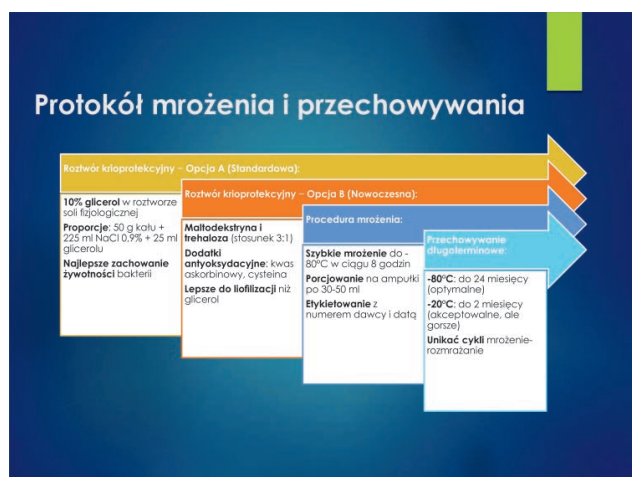
- age: usually 18-60 years old,
- BMI: normal, i.e. 18.5-24.9 kg/m²; obesity is an absolute contraindication,
- lifestyle: no risky sexual behavior, no tattoos/piercings in the last 6 months, no travel to tropical countries in the last 3-6 months,
- treatment history:
 - no antibiotic therapy in the last 3-6 months,
 - no ongoing use of proton pump inhibitors (PPIs), immunosuppressive drugs or chemotherapy,
- medical history:
 - no gastrointestinal diseases (IBS, IBD, celiac disease, chronic constipation/diarrhea),
 - no metabolic diseases (diabetes, metabolic syndrome),
 - no autoimmune and allergic diseases (e.g. asthma, eczema),
 - no neuropsychiatric disorders (autism, depression, schizophrenia – due to the gut-brain axis).

LABORATORY TESTS (BLOOD AND STOOL)

Additional tests are performed shortly before the material is transferred to the bank (up to 4 weeks) and include:

- A. Blood tests (serology and biochemistry):
 - viruses: HIV-1, HIV-2, hepatitis A (IgM), B (HBsAg, anti-HBc), C (anti-HCV), E, syphilis (Treponema test), CMV, EBV,
 - blood count and biochemistry: complete blood count, liver function tests (ALT, AST, GGTP), creatinine, CRP (inflammatory marker).
- B. Stool tests (microbiology and parasitology) – a key step to check the safety of the “material” itself:
 - pathogenic bacteria: *C. difficile* (toxins A/B and GDH gene), *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *E. coli* (enterohemorrhagic strains/Shiga-toxin), *Vibrio cholerae*, *Listeria monocytogenes*,
 - multidrug-resistant bacteria (MDRO): *S. aureus* MRSA, enterococci VRE, ESBL, CRE,
 - viruses: noroviruses, rotaviruses, adenoviruses, astroviruses, SARS-CoV-2 (RNA),
 - parasites: *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, tapeworms and other worms), *Blastocystis hominis*,
 - other: *Helicobacter pylori* (antigen in stool).

Once the material has been obtained, it must be properly prepared. The classical material preparation process is



Ryc. 2. Protokół mrożenia i przechowywania

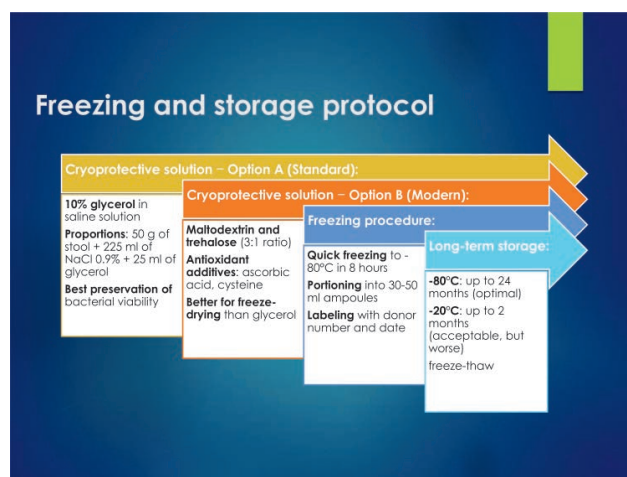
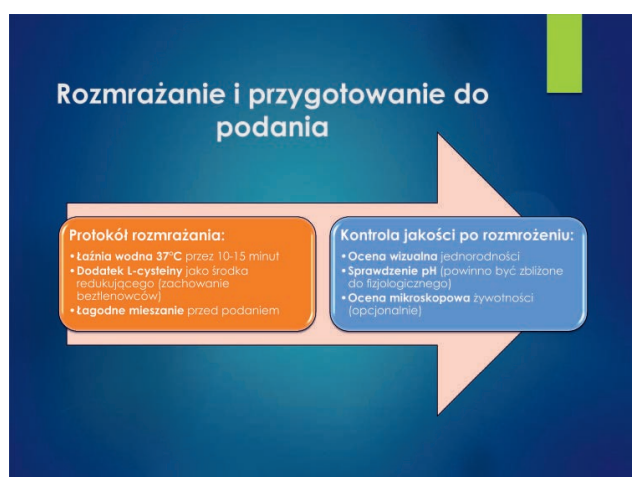


Fig. 2. Freezing and storage protocol



Ryc. 3. Przygotowanie do podania



Fig. 3. Preparation for administration

Po pozyskaniu materiału należy go w odpowiedni sposób przygotować. Proces przygotowania materiału w wydaniu klasycznym jest szczegółowo opisany i obejmuje kilka elementów. Prawidłowe postępowanie z materiałem jest kluczowe dla uzyskania dobrej jakości preparatu i składa się z kilku etapów (34, 35).

- Etap 1: Upłynnienie i wstępna obróbka – przebadany materiał dawcy (stolec) jest w formie stałej, należy przekształcić go w płynną zawiesinę. Na tym etapie łączy się odważoną porcję materiału z jałowym roztworem soli fizjologicznej (0,9% NaCl) lub wodą z glicerolem (jeśli preparat ma być mrożony). Stosunek rozcieńczenia jest zazwyczaj dobrany tak, aby uzyskać optymalną gęstość (często 1:3 lub 1:5).
- Etap 2: Homogenizacja – przygotowana mieszanina musi zostać dokładnie wymieszana, tak by nie uszkodzić struktury bakterii lub wprowadzić zbyt dużo tlenu (zwykle w warunkach beztlenowych).
- Etap 3: Filtracja i oczyszczanie – homogenizowaną zawiesinę, która jest mętna i pełna stałych niestrawionych resztek jedzenia czy błonnika, poddaje się filtracji. Płyn przelewa się przez system jałowych gazików, stalowych sit lub specjalistycznych fil-

described in detail and involves several elements. Proper handling of the material is crucial to obtaining a high-quality specimen and consists of several stages (34, 35).

- Step 1: Liquefaction and Pretreatment – The donor material being tested (stool) is in solid form and must be converted into a liquid suspension. In this step, a weighed portion of the material is combined with sterile saline solution (0.9% NaCl) or water with glycerol (if the specimen is to be frozen). The dilution ratio is typically adjusted to achieve optimal density (often 1:3 or 1:5).
- Step 2: Homogenization – the prepared mixture must be thoroughly mixed so as not to damage the structure of the bacteria or introduce too much oxygen (usually in anaerobic conditions).
- Step 3: Filtration and purification – the homogenized suspension, which is cloudy and full of solid, undigested food particles and fiber, is filtered. The fluid is poured through a system of sterile gauze pads, steel sieves, or specialized filters with a specific pore size (usually around 0.33 mm).

trów o określonej wielkości porów (zazwyczaj ok. 0,33 mm).

- Etap 4: Porcjowanie i krioprezerwacja – dopiero tak otrzymany przesącz jest gotowym do użycia preparatem FMT. Może być podany świeży, wówczas trafia natychmiast do strzykawkę i jest transportowany do pacjenta, gdzie zostanie użyty w ciągu 6 godzin. W obecnych czasach najczęściej stosuje się preparat (zmieszany wcześniej z glicerolem) zamrożony w temperaturze -80°C . Taki preparat może być zdalny do użycia nawet przez kilka miesięcy bez utraty swoich właściwości leczniczych.

Obecnie na rynku farmaceutycznym dostępnych jest wiele firm, które opracowały własne sposoby pozyskiwania i przygotowywania „materiału” do FMT i wykonują takie preparaty w sposób komercyjny (36, 37). W Stanach Zjednoczonych dostępne są m.in. Vowst (dawniej SER-109), Rebyota (dawniej RBX2660) – oba posiadają pełną rejestrację FDA (38). W Europie rynek jest bardziej podzielony, a wiele firm działa w modelu biotechnologicznym. Firmy te dostarczają preparaty do szpitali w ramach badań klinicznych lub programów wczesnego dostępu. Przykładem jest EBX-102 – produkowany przez EnteroBiotix (39).

W naszym kraju preparaty FMT nie są dostępne jako leki apteczne, ale są osiągalne jako „preparat tkankowy”. Istnieje podmiot, który skomercjalizował ten proces na skalę przemysłową, dostarczając gotowe zestawy do szpitali w całym kraju – Human Biome Institute (HBI). Szczegółowe informacje są dostępne na stronie producenta (<https://human-biome.com/preparaty-fmt/>).

MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Podjęcie decyzji o wdrożeniu leczenia – w tym o drodze podania materiału biologicznego w przeszczepie mikrobioty – nie sprowadza się jedynie do aspektów technicznych. To świadomy wybór swego rodzaju „poła bitwy”. Każda z dostępnych metod ma na celu dostarczenie preparatu biologicznego z żywymi kulturami bakteryjnymi w miejsce, gdzie dysbioza jest najbardziej nasiloną, minimalizując jednocześnie ryzyko i dyskomfort dla pacjenta.

Współcześnie możemy podawać gotowy preparat zarówno „od dołu”, jak i „od góry”. W aspekcie historycznym podanie materiału biologicznego do jelita grubego w czasie kolonoskopii to najstarsza i wciąż najczęściej stosowana droga, zgodna z anatomiczną lokalizacją mikrobiomu. Metoda ta ma szereg zalet, w szczególności podanie na sam początek jelita grubego pozwala grawitacji i perystaltyce doprowadzić go po całej długości okrężnicy. Dodatkowo lekarz może wizualnie ocenić stan śluzówki. Niestety jest to także metoda inwazyjna, która wymaga pełnego oczyszczenia jelita, a czasem również sedacji. Biorąc pod uwagę często nie najlepszy stan pacjenta zarówno ogólny, jak i miejscowy – uszkodzenie błony śluzowej w rzekomobłoniastym zapaleniu jelita grubego – zabieg kolonoskopii niesie ze sobą ryzyko wystąpienia potencjalnych powikłań, np. perforacji jelita. W metaanalizach jest to najczęściej wskazywana metoda jako najskuteczniejsza w pojedynczym zabiegu (skuteczność $> 90\%$) (40).

- Step 4: Portioning and cryopreservation – only the filtrate thus obtained is a ready-to-use FMT preparation. It can be administered fresh, then immediately placed into syringes and transported to the patient, where it will be used within 6 hours. Currently, the most common method is to freeze the preparation (previously mixed with glycerol) at -80°C . This preparation can be used for several months without losing its therapeutic properties.

Currently, there are many companies on the pharmaceutical market that have developed their own methods of obtaining and preparing the “material” for FMT and produce such preparations commercially (36, 37). In the United States, Vowst (formerly SER-109) and Rebyota (formerly RBX2660) are available, among others – both are fully registered by the FDA (38). In Europe, the market is more fragmented, and many companies operate in the biotechnology model. These companies supply preparations to hospitals as part of clinical trials or early access programs. An example is EBX-102 – produced by EnteroBiotix (39).

In Poland, FMT preparations are not available as over-the-counter medications, but are available as a “tissue preparation”. One entity has commercialized this process on an industrial scale, providing ready-made kits to hospitals across the country: the Human Biome Institute (HBI). Detailed information is available on the manufacturer’s website (<https://human-biome.com/preparaty-fmt/>).

THERAPEUTIC OPTIONS

Deciding on the implementation of treatment – including the route of administration of biological material in a microbiota transplant – isn’t limited solely to technical considerations. It’s a conscious choice of a “battlefield”. Each available method aims to deliver a biological preparation containing live bacterial cultures to the site where dysbiosis is most severe, while minimizing risk and discomfort for the patient.

Nowadays, we can administer a ready-made preparation both “bottom-up” and “top-down”. Historically, administering biological material to the large intestine during colonoscopy is the oldest and still most commonly used route, consistent with the anatomical location of the microbiome. This method has several advantages, particularly its administration at the very beginning of the large intestine, which allows gravity and peristalsis to distribute it throughout the entire length of the colon. Additionally, the physician can visually assess the condition of the mucosa. Unfortunately, it is also an invasive method that requires full bowel cleansing and sometimes sedation. Given the often poor condition of the patient, both general and local – mucosal damage in pseudomembranous colitis – colonoscopy carries a risk of potential complications, such as intestinal perforation. In meta-analyses, this is most often indicated as the most effective method in a single procedure (effectiveness $> 90\%$) (40).



Ryc. 4. Metody podania „od dołu”

Alternatywną metodą jest wlewka doodbytnicza, możliwa do wykonania nawet przy łóżku chorego, bez specjalistycznego sprzętu endoskopowego; charakteryzuje się bardzo dużym bezpieczeństwem – brak ryzyka perforacji, brak konieczności znieczulenia. Jest to metoda polecana szczególnie dla pacjentów w ciężkim stanie, którzy nie kwalifikują się do kolonoskopii.

Główną wadą tej drogi podania jest aspekt techniczny: pacjent musi utrzymać materiał w jelicie przez minimum 30-60 minut, co przy często ciężkim stanie i bieguncie bywa trudne do osiągnięcia. Ponadto zasięg, do którego dociera podawany materiał, jest zazwyczaj tylko do lewej strony okrężnicy, rzadko osiągając kątnicę, co niestety może wymagać powtórzenia zabiegu dla uzyskania pełnego efektu.

Droga podania do górnej części przewodu pokarmowego, czyli przez zgłębnik nosowo-jelitowy lub w czasie gastroskopii poza odźwiernik bezpośrednio do jelita cienkiego (dwunastnicy/jelita czczego), również jest stosowana. W wielu przypadkach budzi pewne zastrzeżenia ze strony pacjentów – podanie przesącza stolca doustnie, a w zasadzie dodwunastniczo, bywa nieakceptowalne, pomimo tego, że tą drogą omijamy



Fig. 4. Bottom-up delivery methods

An alternative method is a rectal enema, which can be performed even at the patient's bedside, without specialized endoscopic equipment, and is characterized by a very high level of safety – no risk of perforation and no need for anesthesia. This method is especially recommended for patients in critical condition who are not eligible for colonoscopy.

The main disadvantage of this route of administration is technical: the patient must retain the material in the intestine for at least 30-60 minutes, which can be difficult to achieve given the patient's often severe condition and diarrhea. Furthermore, the administered material typically reaches only the left side of the colon, rarely reaching the cecum, which, unfortunately, may require repeated procedures to achieve full effect.

Administration to the upper gastrointestinal tract, through a nasogastric tube or, during gastroscopy, directly into the small intestine (duodenum/jejunum), is also common. In many cases, this raises concerns from patients – administering stool filtrate orally, or rather intraduodenally, can be unacceptable, even though this route avoids the taste and



Ryc. 5. Droga podania „od góry”



Fig. 5. Administration route “from above”

smak i ryzyko powrotu do jamie ustnej (podanie jest głębokie). Główną wadą jest ryzyko aspiracji w przypadku cofnięcia się treści do przełyku, co może prowadzić do zachłystowego zapalenia płuc (które bywa śmiertelne u osób starszych).

W ostatnim czasie powstał mrożony koncentrat mikrobioty zamknięty w podwójnej otoczce odpornej na kwasy żołądkowe i jest to swoisty *game changer*. Przygotowanie zawiesiny bakterii w takiej formie usuwa czynnik „obrzydzenia” i inwazyjności. Pacjent sam połyka lek, nie wymaga to jakiegokolwiek zabiegu ani sedacji. Jedną ze zgłaszanych wad jest konieczność połknięcia dość dużej liczby kapsułek (często 30-40 w czasie jednej sesji w przypadku klasycznego FMT). Najnowsze preparaty zmieniają także i to, np. Vowst to już tylko 4 kapsułki. Kolejnym ograniczeniem jest niestety cena preparatu, gdyż technologia kapsułkowania znacznie podnosi koszty wytworzenia leku.

Przełomowe badanie opublikowane w prestiżowym czasopiśmie „JAMA” (40) zmieniło paradygmat leczenia, udowadniając równoważną skuteczność kapsułek doustnych i kolonoskopii w podawaniu FMT. Badanie typu *non-inferiority* porównało skuteczność obu metod u pacjentów z nawracającym zakażeniem *C. difficile* i wykazało, że skuteczność kliniczna wyniosła 96% zarówno dla kapsułek, jak i kolonoskopii. Co istotne, pacjenci zdecydowanie preferowali formę kapsułkową, oceniając ją jako znacznie mniej uciążliwą w porównaniu z procedurą endoskopową. Wyniki tego badania potwierdziły, że kapsułki doustne stanowią równie skuteczną, ale lepiej tolerowaną alternatywę dla tradycyjnej kolonoskopii w leczeniu nawracającego CDI metodą FMT.

the risk of reflux into the oral cavity (deep administration). The main disadvantage is the risk of aspiration if the contents regurgitate into the esophagus, which can lead to aspiration pneumonia (which can be fatal in older adults).

Recently, a frozen microbiota concentrate has been created, enclosed in a double coating resistant to stomach acids, and it is a kind of game changer. Preparing the bacterial suspension in this form eliminates the “disgusting” and invasiveness factor. The patient swallows the medication themselves, requiring no surgery or sedation. One reported drawback is the need to swallow a relatively large number of capsules (often 30-40 during a single session with classic FMT). The latest preparations also change this, for example, Vowst only contains four capsules. Another limitation, unfortunately, is the price of the preparation, as encapsulation technology significantly increases the cost of producing the drug.

A groundbreaking study published in the prestigious journal “JAMA” (40) changed the treatment paradigm, demonstrating the equivalent efficacy of oral capsules and colonoscopy for FMT delivery. A non-inferiority study compared the efficacy of both methods in patients with recurrent *C. difficile* infection and demonstrated a clinical efficacy of 96% for both capsules and colonoscopy. Importantly, patients strongly preferred the capsule format, rating it as significantly less burdensome compared to the endoscopic procedure. The results of this study confirmed that oral capsules are an equally effective but better-tolerated alternative to traditional

Tab. 5. Zestawienie skuteczności terapii MFT wg drogi podania (40-42)

Droga podania	Skuteczność	Charakterystyka kliniczna i uwagi	Główne ryzyka/wady
Kolonoskopia	94,8% (92,4-96,8%)	Złoty standard. Najwyższa skuteczność pojedynczego zabiegu	Ryzyko perforacji (bardzo rzadkie: ~0,04%), konieczność sedacji, koszt procedury
Kapsułki doustne	92,1% (88,6-95%)	Porównywalna skuteczność. Nie wymaga kolonoskopii. Wymaga połknięcia mrożonych kapsułek	<i>Pill burden</i> , wysoki koszt produkcji
Wlewka (lewatywa)	87,2% (83,4-90,5%)	Nieco niższa skuteczność przy pojedynczym podaniu. Często wymaga kilku powtórzeń (np. 2-3) dla osiągnięcia efektu zbliżonego do kolonoskopii	Trudność w utrzymaniu materiału przez pacjenta, ograniczony zasięg podania
Sonda (nos-jelito)	78,1% (71,6-84,1%)	Najniższa statystyczna skuteczność. Obecnie wypierana przez kapsułki	Najgorszy profil bezpieczeństwa. Ryzyko zachłyśnięcia i zapalenia płuc, duży dyskomfort

Tab. 5. Summary of MFT therapy effectiveness by route of administration (40-42)

Route of administration	Effectiveness	Clinical characteristics and notes	Main risks/disadvantages
Colonoscopy	94.8% (92.4-96.8%)	The gold standard. The highest effectiveness in a single treatment	Risk of perforation (very rare: ~0.04%), need for sedation, cost of the procedure
Oral capsules	92.1% (88.6-95%)	Comparable effectiveness. No colonoscopy required. Requires swallowing frozen capsules	Pill burden, high production cost
Enema	87.2% (83.4-90.5%)	Slightly lower efficacy with a single injection. Often requires several repetitions (e.g., 2-3) to achieve an effect similar to colonoscopy	Difficulty in holding the material by the patient, limited range of administration
Probe (nose-intestinal)	78.1% (71.6-84.1%)	Lowest statistical effectiveness. Currently being replaced by capsules	The worst safety profile. Risk of aspiration and pneumonia, severe discomfort

Z kolei systematyczny przegląd dotyczący bezpieczeństwa i występowania objawów niepożądanych wyraźnie wskazuje, że podanie za pomocą sondy nosowo-żołądkowej niesie większe ryzyko poważnych powikłań niż droga dolna (41).

Kluczowym aspektem zastosowania FMT jest fakt, że niezależnie jaką drogą zostanie podany preparat, skuteczność terapii jest bardzo wysoka – pełne zestawienie przedstawia tabela 5.

Warto także zauważyć, że niższa skuteczność wlewek doodbytniczych (87,2%) dotyczy zazwyczaj pojedynczej aplikacji preparatu. Zazwyczaj w praktyce klinicznej, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do kolonoskopii z powodu ciężkiego stanu ogólnego, stosuje się serię wlewek (np. 3 wlewy w odstępach kilkudniowych). Taka metoda pozwala podnieść sumaryczną skuteczność terapii do poziomu zbliżonego do kolonoskopii (> 90%).

STAN PRAWNY W POLSCE

Status prawny metody leczniczej FMT w Polsce jest niepewny, co skutecznie blokuje dalszy rozwój badań. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL) pozostawił wniośki o badania kliniczne „bez rozpatrzenia”, stwierdzając że mikrobiota jelitowa nie jest ujęta w przepisach (43). Według ekspertów ten stan uniemożliwia prowadzenie badań zgodnie z obowiązującym prawem. Zatem powstaje pytanie, czy znana i skuteczna – jednocześnie w podejściu nowatorska – technologia jest lekiem, tkanką, przeszczepem, a może wyrobem medycznym? W wyniku braku regulacji prawnych to pytanie pozostanie bez jednoznacznej odpowiedzi, co w praktyce oznacza impas legislacyjny.

Doktor Jarosław Biliński z Kliniki Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wystąpił do ministra zdrowia z prośbą o jak najszybsze uregulowanie tej metody w październiku 2020 roku, jednak ministerstwo zdrowia do dziś nie odpowiedziało na ten dokument, mimo że procedura ta charakteryzuje się skutecznością sięgającą 90% (44) w leczeniu nawrotowych zakażeń *C. difficile*. Lekarze stosują tę metodę jako najskuteczniejszą, ale bez jej klasyfikacji prawnej przez ministra. W Polsce FMT ciągle jest „metodą eksperymentalną” (45), co w świetle międzynarodowych wytycznych uznających FMT za standard leczenia stanowi swego rodzaju paradoks.

W obliczu tego impasu środowisko medyczne i biotechnologiczne postuluje pilną interwencję na szczeblu ministerialnym poprzez nowelizację przepisów, która jednoznacznie zdefiniowałaby status FMT, odblokowując tym samym potencjał tej metody w polskim systemie ochrony zdrowia.

Bardzo ważny jest fakt, że mimo różnych zawirowań prawnych i legislacyjnych przeszczep mikrobioty jelitowej doczekał się wsparcia i jest w Polsce refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia, ale odbywa się to na ściśle określonych zasadach.

Przełomowym momentem była pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2018 roku (46), która formalnie weszła do koszyka świadczeń gwarantowanych 1 kwietnia 2019 roku. Refundacja jest ograniczona wyłącznie do jednego wskazania medycznego.

colonoscopy for the treatment of recurrent CDI via FMT. A systematic review of safety and adverse events clearly indicates that administration via nasogastric tube carries a higher risk of serious complications than the lower route (41).

A key aspect of the use of FMT is the fact that regardless of the route of administration, the effectiveness of the therapy is very high – a full summary is presented in table 5.

It's also worth noting that the lower efficacy of rectal enemas (87.2%) typically occurs with a single application. Typically, in clinical practice, if a patient is not eligible for colonoscopy due to a severe general condition, a series of enemas is administered (e.g., three enemas spaced several days apart). This method allows for increasing the overall efficacy of the therapy to a level similar to colonoscopy (> 90%).

LEGAL STATUS IN POLAND

The legal status of the FMT treatment method in Poland is uncertain, effectively blocking further research development. The Office for Registration of Medicinal Products (URPL) has left applications for clinical trials “without consideration”, stating that gut microbiota is not covered by regulations (43). According to experts, this status prevents research from being conducted in accordance with applicable law. Therefore, the question arises: is this well-known and effective – and yet innovative – technology a drug, tissue, transplant, or perhaps a medical device? Due to the lack of legal regulations, this question will remain unanswered, which in practice translates into a legislative impasse.

Dr. Jarosław Biliński from the Department of Hematology, Transplantology, and Internal Medicine at the Medical University of Warsaw submitted a request to the Minister of Health to regulate this method as soon as possible in October 2020. However, the Ministry of Health has not yet responded to this document, despite the procedure being 90% effective (44) in treating recurrent *C. difficile* infections. Physicians use this method as the most effective, but without its legal classification by the minister. In Poland, FMT is still considered an “experimental method” (45), which is somewhat of a paradox in light of international guidelines recognizing FMT as a standard treatment.

In the face of this impasse, the medical and biotechnology community is calling for urgent intervention at the ministerial level through an amendment to the regulations that would clearly define the status of FMT, thus unlocking the potential of this method in the Polish healthcare system.

It is very important that, despite various legal and legislative turmoil, intestinal microbiota transplantation has been supported and is reimbursed in Poland by the National Health Fund, but this is done under strictly defined rules.

A breakthrough moment was the positive recommendation of the President of the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT) in 2018 (46), which formally entered the basket of guaranteed benefits on April 1, 2019. Reimbursement is limited to only one medical indication.

- Jedyne refundowane wskazanie: leczenie nawracających lub opornych na leczenie CDI.
- Warunek konieczny: udokumentowana nieskuteczność standardowej antybiotykoterapii (zazwyczaj wankomycyną lub fidaksozomycyną) lub wielokrotne nawroty infekcji.

Sposób refundacji polega na wykonaniu procedury szpitalnej i jest bezpłatny dla pacjenta. Musi być oczywiście wykonywany w szpitalu posiadającym kontrakt z NFZ na leczenie na oddziale gastrologii, chorób wewnętrznych lub chorób zakaźnych.

- Procedura FMT jest zazwyczaj rozliczana w ramach grup zachowawczych, np. F56 (Choroby zapalne jelit i inne).
- Procedura posiada swój kod ICD-9 PL: 98.05 („Przeszczepienie mikrobioty jelitowej”), co pozwala szpitalowi wykazać wykonanie tego konkretnego zabiegu w raporcie do NFZ.

Mimo że NFZ refunduje samą procedurę (pobyt i wykonanie), szpitale często borykają się z problemem zakupu samego preparatu (materiału biologicznego). Ponieważ FMT nie jest lekiem, szpitale muszą kupować go od firm zewnętrznych jako „usługę przygotowania materiału” lub wytwarzać go samodzielnie (co jest trudne). Koszt zakupu preparatu szpital musi pokryć z ogólnej kwoty, którą otrzymuje za leczenie pacjenta (z grupy JGP), co czasami sprawia, że procedura jest dla oddziału mało opłacalna lub wręcz deficytowa.

- Only reimbursed indication: treatment of recurrent or refractory CDI.
- Necessary condition: documented failure of standard antibiotic therapy (usually vancomycin or fidaxomicin) or multiple recurrences of infection.

The reimbursement method involves performing a hospital procedure and is free of charge to the patient. It must, of course, be performed in a hospital with a contract with the National Health Fund (NFZ) for treatment in the departments of gastroenterology, internal medicine, or infectious diseases.

- The FMT procedure is usually billed under conservative groups, e.g. F56 (Inflammatory bowel diseases and others).
- The procedure has its own ICD-9 PL code: 98.05 (“Intestinal microbiota transplantation”), which allows the hospital to demonstrate the performance of this specific procedure in the report to the National Health Fund.

Although the National Health Fund (NFZ) reimburses the procedure itself (stay and performance), hospitals often struggle to purchase the preparation itself (biological material). Because FMT is not a drug, hospitals must purchase it from external companies as a “material preparation service” or produce it themselves (which is difficult). The hospital must cover the cost of purchasing the preparation from the total amount received for treating the patient (from the DRG group), which sometimes makes the procedure unprofitable or even unprofitable for the department.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji Correspondence:

*Artur Trzaskoma
Oddział Chirurgii Ogólnej
Powiatowe Centrum Zdrowia
w Kamiennej Górze
ul. Bohaterów Getta 10,
58-400 Kamienna Góra
tel.: +48 502-080-790
artusiek@gmail.com

Piśmiennictwo/References:

1. Hall IC, O’Toole E: The association of *Bacillus difficile* with diarrheal disease in infants. *Am J Dis Child* 1935; 49: 390-402.
2. Finney JMT: Gastroenterostomy for pyloric obstruction. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1893; 4: 53-55.
3. George RH, Symonds JM, Dimock F et al.: Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. *Br Med J* 1978; 1(6114): 695.
4. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M et al.: Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298(10): 531-534.
5. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ: Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44(5): 854-859.
6. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al.: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368(5): 407-415.
7. Meader B: Phage therapy for *Clostridium difficile* infection: in vitro activity and potential for use. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(11): 4712-4718.
8. Górski A: Bacteriophage therapy against *Clostridium difficile* in a hamster model of infection. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(11): 3088-3094.
9. Mondal A: Repurposing of Phage-Encoded Endolysins against *Clostridioides difficile*. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9(8): 509.
10. C. diff Fact Sheet – CDC, 2025. <https://www.cdc.gov/c-diff/media/pdfs/Cdiff-Factsheet-P.pdf>.
11. Yu H, Alfred T, Nguyen JL et al.: Incidence, Attributable Mortality, and Healthcare and Out-of-Pocket Costs of *Clostridioides difficile* Infection in US Medicare Advantage Enrollees. *Clin Infect Dis* 2023; 76(3): e1476-e1483.
12. Martirosian G, Hryniewicz W, Ozorowski T et al.: Zakażenia *Clostridioides (Clostridium) difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka. 2018. https://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/clostridium-difficile-2018-3_12_net.pdf.
13. *Clostridioides difficile* Infection (CDI) Surveillance. HAIs – CDC. 2025. <https://www.cdc.gov/healthcare-associated-infections/php/haic-eip/cdiff.html>.

14. Liu C, Monaghan T, Yadegar A et al.: Insights into the Evolving Epidemiology of *Clostridioides difficile* Infection and Treatment: A Global Perspective. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12(7): 1141.
15. Kiersnowska Z, Lemiech-Mirowska E, Ginter-Kramarczyk D et al.: Problems of *Clostridium difficile* infection (CDI) in Polish healthcare units. *Ann Agric Environ Med* 2021; 28(2): 224-230.
16. NIZP-PZH: Raport z monitoringu zadań zdrowia publicznego za 2023 rok. pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2025/01/Raport-z-monitoringu-zadan-zdrowia-publicznego-za-2023-rok.pdf.
17. National Institute of Public Health (NIZP PZH-PIB): Data on CDI incidence in Poland 2021-2024. [In:] Szarek K, Frankowska N, Kabała M et al.: Dominance of toxigenic *Clostridioides difficile* strains and the appearance of the emerging PCR ribotype 955 in hospitals in Silesia, Poland. *Front Microbiol* 2025; 16: 1644051.
18. Rosińska M, Czarkowski MP, Sadkowska-Todys M: Infectious diseases in Poland in 2022. *Przegl Epidemiol* 2024; 78(4): 524-542.
19. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S et al.: Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66(7): e1-e48.
20. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 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.
21. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH et al.: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27 (suppl. 2): S1-S21.
22. Żukowska A, Hryniewicz W (red.): Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020: materiał przeznaczony dla komitetów terapeutycznych i zespołów ds. antybiotykoterapii polskich szpitali. Wydanie drugie. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2020.
23. Rekomendacje leczenia CDI według towarzystw naukowych (IDSA/ESCMID) oraz polskie wytyczne postępowania w nawrotach i FMT. antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/03/rekomendacje-diagnostyki-terapii_2021.03.02.pdf.
24. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J et al.: Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004; 42(6): 2398-2402.
25. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB et al.: Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 1996-2005.
26. Yoon YK, Moon C, Kim J et al.; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society of Infectious Diseases: Korean Guidelines for Use of Antibiotics for Intra-abdominal Infections in Adults. *Infect Chemother* 2022; 54(4): 812-853.
27. Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A et al.: Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2017; 152(4): 799-811.e7.
28. Segal JP, Mullish BH, Quraishi MN et al.: Mechanisms underpinning the efficacy of faecal microbiota transplantation in treating gastrointestinal disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820946904.
29. Martinez-Gili L, McDonald JAK, Liu Z et al.: Understanding the mechanisms of efficacy of fecal microbiota transplant in treating recurrent *Clostridioides difficile* infection and beyond: the contribution of gut microbial-derived metabolites. *Gut Microbes* 2020; 12(1): 1810531.
30. Choi HH, Cho YS: Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc* 2016; 49(3): 257-265.
31. Yadegar A, Bar-Yoseph H, Monaghan TM et al.: Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. *Clin Microbiol Rev* 2024; 37(2): e0006022.
32. Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486(7402): 207-214.
33. Cammarota G, Ianaro G, Tilg H et al.: European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; 66(4): 569-580.

34. 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(2): 142-149.
35. Youngster I, Sauk J, Pindar C et al.: Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. JAMA 2014; 312(17): 1772-1778.
36. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B et al.: SER-109, an oral microbiome therapy for recurrent *Clostridioides difficile* infection. N Engl J Med 2022; 386(3): 220-229.
37. Khanna S, Assi M, Lee C et al.: Efficacy and safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a Bayesian primary analysis for the prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection. Drugs 2022; 82(15): 1527-1538.
38. FDA Approves First Orally Administered Fecal Microbiota Product for the Prevention of Recurrence of *Clostridioides difficile* Infection. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-fecal-microbiota-product-prevention-recurrence-clostridioides-difficile>.
39. Malard F, Loschi M, Huynh A et al.: Pooled Allogenic Faecal Microbiotherapy (MaaT013) for the Treatment of Steroid-Resistant Gastrointestinal Acute Graft-versus-Host Disease. EclinicalMedicine 2023; 62: 102111.
40. Kao D, Roach B, Silva M et al.: Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 318(20): 1985-1993.
41. Wang S, Xu M, Wang W et al.: Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. PLoS One 2016; 11(8): e0161174.
42. Ramai D, Zakhia K, Fields PJ et al.: Fecal microbiota transplantation (FMT) with colonoscopy is superior to enema and nasogastric tube while comparable to capsule for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci 2021; 66(2): 369-380.
43. Lisowska K: Przeszczep mikroflory czeka na uregulowanie prawne. Czekają i pacjenci. <https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/przeszczep-mikroflory-czeka-na-uregulowanie-prawne-czekaja-i-pacjenci>.
44. Przeszczep mikrobioty jelitowej (zabieg FMT). <https://www.szpital-brzeziny.pl/przeszczep-mikrobioty-jelitowej-zakazenie-clostridium-difficile/>
45. Kiedy jest potrzebny przeszczep flory bakteryjnej jelit i na czym on polega? <https://enel.pl/enelzdrowie/zdrowie/kiedy-jest-potrzebny-przeszczep-flory-bakteryjnej-jelit-i-na-czym-on-polega>.
46. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Rekomendacja nr 100/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Przeszczepienie mikrobioty jelitowej (FMT)” jako świadczenia gwarantowanego. AOTMiT, Warszawa 2018.

nadesłano/submitted:

02.10.2025

zaakceptowano do druku/accepted:

23.10.2025