

Projekt „WIELOŚRODKOWE, RANDOMIZOWANE, OTWARTE, TRÓJRAMIENNE BADANIE SKUTECZNOŚCI TRANSPLANTACJI MIKROBIOTY JELITOWEJ W PORÓWNIANIU Z PROBIOTYKOTERAPIĄ ORAZ DIETĄ WSPOMAGAJĄCĄ WZROST EUBIOTYCZNEJ MIKROBIOTY JELITOWEJ, W CELU DEKOLONIZACJI BAKTERII OPORNYCH NA ANTYBIOTYKI (ARB), Z PRZEWODU POKARMOWEGO PACJENTÓW SKOLONIZOWANYCH NAJBARDZIEJ ISTOTNYMI KLINICZNIE SZCZEPAMI ARB. POSZUKIWANIE STRATEGII PRZECIW OPORNOŚCI NA ANTYBIOTYKI, ZGODNIE Z APELEM WHO DOTYCZĄCYM ZAGROŻENIA „NOWĄ PANDEMIĄ”. BADANIE STOP-ARB” oraz projekt „WIELOŚRODKOWE, RANDOMIZOWANE, NIEZAŚLEPIONE, CZTERORAMIENNE BADANIE SKUTECZNOŚCI TRANSPLANTACJI MIKROBIOTY JELITOWEJ VS BEZLOTOKSUMABU VS FIDAXOMYCYNY VS WANKOMYCYNY W LECZENIU I PROFILAKTYCE NAWROTÓW INFЕКCJI *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*. BADANIE STOP-CDI”

dr Jarosław Biliński – kierownik projektów, Katedra i Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Wprowadzenie

Warszawski Uniwersytet Medyczny (WUM) wraz z Human Biome Institute S.A. (HBI) rozpoczął realizację dwóch projektów dofinansowanych przez ABM w ramach „konkursu na badania head-to-head w zakresie niekomercyjnych badań klinicznych lub eksperymentów badawczych” (ABM/2022/3). Są to:

- projekt „Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, trójramienne badanie skuteczności transplantacji mikrobioty jelitowej w porównaniu z probiotykoterapią oraz dietą wspomagającą wzrost eubiotycznej mikrobioty jelitowej, w celu

dekolonizacji bakterii opornych na antybiotyki (ARB), z przewodu pokarmowego pacjentów skolonizowanych najbardziej istotnymi klinicznie szczepami ARB. Poszukiwanie strategii przeciw oporności na antybiotyki, zgodnie z apelem WHO dotyczącym zagrożenia „nową pandemią”. Badanie STOP-ARB” oraz

- projekt „Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie, czteroramienne badanie skuteczności transplantacji mikrobioty jelitowej vs bezlotoksumabu vs fidaxomycyny vs wankomycyny w leczeniu i profilaktyce nawrotów infekcji *Clostridioides difficile*. Badanie STOP-CDI”.

Opis projektu

Projekt STOP-ARB jest odpowiedzią na apel WHO dotyczący potrzeby opracowania nowych strategii walki z antybiotykoopornością (ARB), w celu zapobieżenia powstaniu nowej pandemii, która może zniweczyć dotychczasowe osiągnięcia cywilizacyjne. Najnowszy raport opublikowany w czasopiśmie Lancet pokazuje, że w 2019 roku, zjawisko antybiotykooporności doprowadziło do śmierci większej liczby osób niż HIV/AIDS czy malaria łącznie. Liczbę zgonów związanych z antybiotykoopornością oszacowano na 4,95 mln, z czego 1,27 mln to zgony bezpośrednio wywołane przez

infekcje ARB. Do 2050 roku nawet 10 mln osób rocznie umrze z powodu antybiotykooporności, a koszty leczenia infekcji wywołanych bakteriami antybiotykoopornymi wyniosą 100 bilionów USD.

Obecnie nie ma leków ani żadnej terapii zalecanej przez towarzystwa naukowe czy WHO do ukierunkowanej dekolonizacji ARB i rozprzestrzeniania się antybiotykooporności w świecie. Przemysł farmaceutyczny nie jest zainteresowany rozwojem nowych leków przeciwdrobnoustrojowych z powodu braku opłacalności, zaś z 11 nowych antybiotyków zarejestrowanych w ostatnich latach, prawie wszystkie to pochodne leków starszej generacji. W Polsce dostępne są tylko 3 z nich.

– Zidentyfikowaliśmy więc istotny problem z punktu widzenia zdrowia publicznego. Wraz z prof. Grzegorzem Basakiem i Kliniką Hematologii zajmujemy się tematem od około 10 lat, m.in. opublikowaliśmy pierwsze prospektywne badanie na świecie opisujące wyniki przeszczepiania mikrobioty jelitowej (FMT) w celu dekolonizacji ARB u pacjentów hematologicznych. Do jasnego wskazania, że FMT jest skuteczne i ma przewagę nad standardowymi rozwiązaniami, zaprojektowaliśmy badanie z randomizacją, które chcemy przeprowadzić w ramach projektu STOP-ARB. Dlatego celem niniejszego badania jest ocena skuteczności FMT, terapii probiotykowej oraz obecnego standardu postępowania w postaci diety stymulującej eubiozę (aktywny komparator w celu zwiększenia etyczności badania oraz szans spontanicznej dekolonizacji przy braku jakiegokolwiek aktywnej interwencji rekomendowanej przez towarzystwa naukowe) w dekolonizacji najbardziej istotnych klinicznie szczepów bakterii antybiotykoopornych z przewodu pokarmowego skolonizowanych nimi pacjentów – relacjonuje dr J. Biliński.

– W praktyce terapia FMT (a później lekami pochodzącymi z mikrobioty, tzw. żywymi bioterapeutykami – LBP) może okazać się jedyną skuteczną terapią ratującą życie i zdrowie pacjentów skolonizowanych ARB i tę hipotezę badawczą chcemy zweryfikować – dodaje.

Celem projektu STOP-CDI jest ocena skuteczności transplantacji mikrobioty jelitowej w zwiększeniu prawdopodobieństwa wyleczenia i braku nawrotów infekcji *Clostridium difficile* (STOP-CDI) w ciągu pierwszych 12 tygodni po początkowym epizodzie zaka-

żenia (wyleczenie globalne), przez porównanie leczenia FMT z rzadko stosowanymi w polskim systemie opieki zdrowotnej lekami: fidaksomycyny i bezlotoksumabu oraz standardowej terapii wankomycyną.

Szacuje się, że minimum 3% populacji jest skolonizowane *C. difficile*. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że wskaźnik kolonizacji jest dużo wyższy i w latach 2005–2014 r. wyniósł 8,1%, a głównym czynnikiem była wcześniejsza hospitalizacja. Ochroną przed CDI jest zrównoważona mikrobiota jelitowa (eubioza). Zakażenie CDI może występować w postaci zespołów klinicznych o różnym nasileniu: od łagodnej biegunki po antybiotykach, przez rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, po piorunujące zapalenia jelit i *megacolon toxicum*, prowadzące w skrajnych przypadkach (ale niestety dość częstych) do śmierci. Nawroty występujące w ciągu 2–8 tygodni od poprzedniego epizodu, występują u 20–30% pacjentów, wśród których ryzyko zgonu jest szczególnie wysokie. Istotnymi czynnikami nawracającego CDI są: wiek > 65 lat, wcześniejsze epizody CDI, wcześniejsza hospitalizacja w ciągu ostatnich trzech miesięcy, jednoczesne stosowanie antybiotyków niezwiązanych z CDI po jego rozpoznaniu, stosowanie inhibitorów pompy protonowej u osób, które rozpoczęły leczenie w trakcie/po diagnozie CDI.

– Wytyczne European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) oraz Infectious Diseases Society of America (IDSA) i Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA IDSA/SHEA) zalecają stosowanie fidaksomycyny jako standardu podczas pierwszego epizodu CDI. Jeśli fidaksomycyna jest niedostępna, stosuje się wankomycynę z bezlotoksumabem w celu osiągnięcia porównywalnego z fidaksomycyną odsetka nawrotów. FMT, po przeprowadzeniu badań w nawrotach CDI wydaje się być interwencją bardziej skuteczną zarówno w leczeniu CDI, jak i profilaktyce nawrotów. Zaproponowaliśmy więc czteroramiennie badanie z randomizacją porównujące w/w interwencje. Interwencje te nie były dotychczas wykorzystane w jednym randomizowanym badaniu ani w pierwszej linii leczenia u pacjentów wysokiego ryzyka, co wskazuje, że nasze badanie jest wysoce innowacyjne i odpowie jednoznacznie na pytanie co stosować, aby leczyć skutecznie, bezpiecznie i kosztowo-efektywnie – omawia plan badania dr Biliński.



Dr Jarosław Biliński, kierownik projektu

Oczekiwane korzyści z projektu

– Realizacja projektu otworzy nowe możliwości terapeutyczne polskim pacjentom (bezlotoxumab, fidaksomycyna). Leki te są sporadycznie stosowane w Polsce (fidaksomycyna), a bezlotoxumab dotychczas nie był w ogóle dystrybuowany, ani stosowany w naszym kraju (dane pozyskane od producenta). Proponowany eksperyment badawczy z randomizacją jest także odpowiedzią na zalecenia ESCMID dotyczące przeprowadzenia dobrze zaprojektowanych badań porównujących kilka najczęściej stosowanych lub zachęcających interwencji, aby uzyskać kliniczną odpowiedź, jaki lek zastosować – dodaje dr Biliński.

– W praktyce zastosowanie FMT (a później leków pochodzących z mikrobioty, tzw. żywych bioterapeutyków – LBP) może okazać się jedyną skuteczną terapią ratującą życie i zdrowie pacjentów skolonizowanych lekoopornymi szczepami bakteryjnymi, w tym także w nawrotach zakażeń wywołanych przez *C. difficile* i tę hipotezę badawczą chcemy zweryfikować – konstatuje naukowiec.

Przeszczepienie mikrobioty w kontekście praktyki klinicznej będzie miało bezpośrednie przełożenie na:

- zmniejszenie częstotliwości i długości hospitalizacji;
- zapobieganie zakażeniom wtórnym, w tym zakażeniom krwi;
- poprawę ogólnego stanu zdrowia i odporności pacjentów;
- poprawę jakości życia.

Realizacja projektu w ramach konkursu typu *head-to-head* między produktami leczniczymi stosowanymi w ramach tego samego wskazania a FMT umożliwi powstanie

nowej wiedzy dotyczącej wyboru najlepszej terapii oraz możliwości bezpiecznego stosowania zamienników (ramiona z komparatorami) w badanych wskazaniach, obliczenie kosztów inkrementalnych oraz wykazanie który z dostępnych preparatów w odpowiednio długim horyzoncie czasowym jest najbardziej efektywny kosztowo zarówno dla płatnika, jak i pacjenta. W konsekwencji badania typu „head to head”, mogą skutkować modyfikacją zapisów wytycznych praktyki klinicznej, a w konsekwencji także listy refundacyjnej.

Jeśli nasze badania wykażą przewagę efektywności stosowania FMT, przedstawione zostaną rekomendacje towarzystwom naukowym, dotyczące wyboru FMT jako terapii pierwszej linii leczenia w badanych wskazaniach.

Proponowana terapia FMT jest stosunkowo bezpieczna. Procedury bezpieczeństwa są szczególnie restrykcyjne w przypadku dawców, dlatego spośród zgłaszających się kandydatów tylko 0,5–5% spełnia kryteria bezpieczeństwa.

– Pozyskanie dawców jest wąskim gardłem projektów, ponieważ wytworzenie produktu dla pacjenta jest nieskalowalne (1 donacja od dawcy = preparat dla jednego do kilku pacjentów), a jego wytworzenie i dostarczenie do ośrodka jest uzależnione od liczby aktyw-

nych dawców i ilości oddawanego materiału, co powoduje zwiększenie czasu oczekiwania na preparat. Jest to sytuacja niepożądana dla pacjentów wymagających natychmiastowej interwencji i w ciężkim stanie. Dlatego chcemy zachęcić wszystkich czytelników do zgłaszania się na badania kwalifikacyjne w celu bycia dawcą – mówi dr Biliński.

– W Polsce nie ma regulacji prawnych dotyczących statusu FMT jako produktu leczniczego, tak jak w innych krajach. Z tego powodu nasze badanie będzie realizowane w trybie eksperymentu badawczego. Procedura FMT w przypadku kolonizacji ARB jest nierefundowana, więc jej koszt musi zostać pokryty ze środków projektu. Wyniki naszych badań mogą być podstawą do opracowania algorytmów postępowania i rekomendacji w profilaktyce zakażeń ARB – podsumowuje naukowiec WUM i lider obu projektów.

Skład zespołu projektowego i miejsce realizacji projektu

W obydwu projektach, w skład konsorcjum wchodzi Warszawski Uniwersytet Medyczny oraz Human Biome Institute S.A – wytwórca preparatów mikrobioty jelitowej. Projekty będą realizowane w WUM (ośrodek wiodący) i w wybranych w konkursie ośrodkach z całej Polski. Planowane jest zaangażowanie 10 ośrodków w ramach każ-

dego projektu. Kryteria wyboru ośrodków to przede wszystkim posiadanie zasobów technicznych niezbędnych do realizacji badania, doświadczenie w leczeniu pacjentów skolonizowanych ARB lub CDI oraz przedstawienie i uzasadnienie problemu zakażeń szpitalnych, z którym zmagają się ośrodki.

Kierownikiem obydwu projektów jest dr Jarosław Biliński, pełniący także rolę głównego badacza w projekcie STOP-ARB. W projekcie STOP-CDI rolę głównego badacza pełni dr hab. Ernest Kuchar. W obydwu projektach w skład kluczowego personelu badawczego wejdą:

- Prof. Aneta Nitsch-Osuch – epidemiolog, specjalizujący się w antybiotykooporności.
- Prof. Grzegorz Basak – wybitny hematolog, transplantolog, współzałożyciel HBI oraz współtwórca metody FMT w leczeniu zakażeń ARB.
- Dr hab. Dorota Makarewicz i mgr Kamila Zacharewicz – z Działu Projektów R & D HBI.

Wskazani eksperci będą pełnić merytoryczny nadzór nad przebiegiem badania, a także wspierać pozostałych badaczy. Wsparcia operacyjnego dostarczy Akademicki Ośrodek Badań Klinicznych oraz zespół Działu Badań i Rozwoju HBI. ■