

- ! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

MARZENNA BARTOSZEWICZ¹ | GRAŻYNA KRÓL² | ELŻBIETA PIĄTKOWSKA¹

PRZESZCZEP FLORY JELITOWEJ JAKO METODA LECZENIA NAWRACAJĄCYCH BIEGUNEK POANTYBIOTYKOWYCH

FECAL MICROBIOTA TRANSPLANT AS A METHOD FOR TREATING RECURRENT
ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA

STRESZCZENIE: Przeszczep mikroflory jelitowej jest obecnie jedną z metod zalecanych w leczeniu nawracających biegunek poantybiotykowych i innych schorzeń wywołanych przez *Clostridium difficile*. W pracy zaprezentowano główne etapy tej procedury oraz dwa pierwsze przypadki pacjentów z Dolnego Śląska, u których wykonano przeszczep kału.

SŁOWA KLUCZOWE: *Clostridium difficile*, przeszczep kału, przypadki kliniczne

ABSTRACT: Fecal microbiota transplant is currently one of the methods recommended for the treatment of recurrent antibiotic-associated diarrhea and other diseases caused by *Clostridium difficile*. This paper describes the main stages of this procedure and the cases of the first two patients from Lower Silesia who underwent fecal transplant therapy.

KEY WORDS: clinical cases, *Clostridium difficile*, fecal microbiota transplantation

¹ Katedra i Zakład Mikrobiologii
Farmaceutycznej i Parazytologii
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
² Oddział Chorób Wewnętrznych
Powiatowego Zespołu Szpitali w Oleśnicy

✉ MARZENNA BARTOSZEWICZ
Katedra i Zakład Mikrobiologii
Farmaceutycznej i Parazytologii,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław,
Tel.: 71 784 05 10, Fax: 71 784 06 74,
e-mail: marzenna.bartoszewicz
@umed.wroc.pl

Wpłynęło: 26.01.2018

Zaakceptowano: 12.02.2018

DOI: [dx.doi.org/10.15374/FZ2018003](https://doi.org/10.15374/FZ2018003)

Antybiotykoterapia to wciąż najpowszechniejsza metoda walki z zakażeniami bakteryjnymi. Działanie antybiotyków nie jest jednak pozbawione efektów ubocznych. Głównym jest niszczenie prawidłowej flory fizjologicznej organizmu i zaburzenia jej składu, które mogą prowadzić do upośledzenia np. prawidłowej funkcji jelit [1]. Znaczne ograniczenie mikroflory sprzyja również kolonizacji przewodu pokarmowego przez drobnoustroje lekooporne oraz produkujące toksyczne dla komórek gospodarza metabolity, których oddziaływanie na komórki nabłonka jelita prowadzi m.in. do wystąpienia biegunki. Najlepszym przykładem takich patogenów są laseczki *Clostridium difficile*. Ich zdolność do wytwarzania form przetrwalnych (endospor) i białek adhezyjnych ułatwiających kolonizację przewodu pokarmowego oraz nabyte mechanizmy oporności – warunkujące brak wrażliwości na antybiotyki, takie jak: makrolidy, linkozamidy i fluorochinolony – a także zdolność produkcji toksyn (enterotoksyny TcdA, cytotoksyny TcdB, toksyny binarnej CDT) przyczyniają się w ostatnim dziesięcioleciu do gwałtownego wzrostu zakażeń i zachorowań na biegunki

poantybiotykowe [2, 3]. *C. difficile* odpowiada obecnie za blisko 30% z nich i jest najczęstszą przyczyną ognisk epidemicznych zakaźnych biegunek u dorosłych w placówkach medycznych [4]. Chociaż infekcja toksynotwórczym szczepem *Clostridium difficile* może ograniczyć się tylko do bezobjawowego nosicielstwa, może mieć też poważniejsze konsekwencje prowadzące nie tylko do rozwoju biegunek o różnym stopniu nasilenia, lecz także do wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, którego przebieg może być gwałtowny i kończyć się śmiercią u ponad 16% pacjentów zakażonych szczepem epidemicznym *C. difficile* NAP1 (rybotyp 027) [5]. Aktualny schemat leczenia chorób związanych z *Clostridium difficile* przewiduje, w zależności od ciężkości zakażenia, zastosowanie metronidazolu lub wankomycyny, a w przypadku nawrotów choroby wysokich dawek wankomycyny, skojarzenie wankomycyny z ryfaksyminą lub probiotykami (*Saccharomyces boulardii*), bądź też wykorzystanie innych leków o porównywalnej do wankomycyny skuteczności, jak np. fidaksonmycyna. Jednak w przypadku osób, które pomimo zastosowania prawidłowej celowanej

- ! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

antybiotykoterapii nadal cierpią z powodu przewlekłej, nawracającej biegunki, w rekomendacjach zaleca się wykonanie wlewów dojelitowych kału oraz płukanie jelita grubego, mające na celu odbudowę właściwej mikroflory przewodu pokarmowego [5]. Obecnie procedury te są określane jako przeszczep mikrobioty jelitowej czy transfer kału [4].

Wykorzystanie kału w leczeniu schorzeń przewodu pokarmowego znane było już w pierwszych wiekach naszej ery i stosowane w medycynie chińskiej. Tzw. żółtą zupę lub tzw. złoty syrop podawano w IV wieku na terenie Chin w przypadkach ciężkich zatruc pokarmowych i biegunki, z czasem wykorzystując też produkty oparte na kale do leczenia gorączki i bólu [6, 7]. Współcześnie do metody tej powrócił doktor Ben Eiseman, który w latach 50. XX wieku wykonywał lewatywę i podawał doodbytniczo zawiesinę kału zdrowych ludzi pacjentom krytycznie chorym na rzekomoblioniaste zapalenie jelit. Osiągnięty przez niego wskaźnik sukcesu terapeutycznego wyniósł wówczas 94%, pomimo złych rokowań [6, 8, 9]. Obecnie leczenie biegunki poantybiotykowych poprzez transfer flory jelitowej staje się coraz bardziej popularną terapią, o czym świadczy wpisanie w 2013 roku mikrobioty jelitowej na listę leków eksperymentalnych Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration – FDA) [10].

W Polsce metoda ta jest stosowana od września 2012 roku, a jej inicjatorami byli Paweł Grzesiowski i Adam Hermann. Wraz z zespołem współpracowników przygotowali oni procedurę przeszczepu flory jelitowej od zdrowego dawcy i wykonali pierwsze zabiegi w Polsce (w Szpitalu Specjalistycznym w Wejherowie). W ramach rozpoczętego w ten sposób Programu Przeszczepiania Mikrobioty Jelitowej, do 2015 roku poddano leczeniu ponad 150 osób zarówno w placówkach szpitalnych, jak i w ośrodkach ambulatoryjnych. Najbardziej znanym z nich jest utworzony w 2014 roku Ośrodek Badań i Przeszczepiania Mikrobioty Jelitowej w Centrum Medycyny Zapobiegawczej i Rehabilitacji w Warszawie [4]. Obecnie transfer flory jest wykonywany w ponad 20 placówkach szpitalnych na terenie całego kraju. Zabieg nie jest jednak finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia, a koszty związane z przeprowadzeniem przeszczepu pokrywa biorca.

Dawcą flory jelitowej do przeszczepu powinna być osoba zdrowa, w wieku od 10 do 40 lat, która w ciągu ostatnich 3 miesięcy nie była leczona antybiotykami. Ma to duże znaczenie, ponieważ obecnie uważa się, że antybiotykoterapia – zwłaszcza lekami o szerokim zakresie działania – ma długofalowy wpływ na skład i fizjologię drobnoustrojów występujących w przewodzie pokarmowym oraz w uformowanym kale [4, 11]. Dodatkowo dawca powinien mieć wskaźnik masy ciała (ang. body mass index – BMI) w granicach normy, przy stosowaniu zwykłej diety. Zaobserwowano bowiem przypadki, gdy flora przeszczepiona od

dawcy z nadwagą zwiększała apetyt u biorcy i predysponowała do wystąpienia otyłości, choć nigdy wcześniej nie miał on takich tendencji [12]. W szczególnych przypadkach nie wyklucza się jako dawców także osób starszych i młodszych, jeśli tylko na podstawie wywiadu i badań zostaną oni zakwalifikowani do procedury przez lekarza koordynującego. Ważne jest, by nie mieli oni stwierdzonych chorób przewodu pokarmowego czy chorób nowotworowych [13]. Nie jest wymagane, aby dawca był osobą spokrewnioną z biorcą, ponieważ jak dotąd brak jest dowodów potwierdzających, by miało to znaczenie dla skuteczności leczenia. Od dawcy wymaga się podpisania świadomej zgody na pobranie kału oraz poddania się badaniom krwi i kału według międzynarodowych wytycznych, w celu wykluczenia: zakażeń bakteryjnych i/lub nosicielstwa drobnoustrojów chorobotwórczych (m.in.: *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*, *Treponema pallidum*), zakażeń wirusowych (wzw A–C, HIV, CMV, EBV, rotawirusy, adenowirusy, norowirusy), grzybiczych i wywołanych przez pasożyty jelitowe (m.in. *Giardia* i *Cryptosporidium*) [10].

W celu usprawnienia procedury poszukiwania dawcy kału do przeszczepu, w Polsce utworzony został Bank Mikrobioty Jelitowej. Może z nim współpracować każda zdrowa osoba, chętna do oddania kału, niezależnie od regionu Polski, z którego pochodzi. Z informacjami dla zainteresowanych można zapoznać się na stronie internetowej Centrum Medycyny Zapobiegawczej i Rehabilitacji [4]. U niespokrewnionych dawców kału, stale współpracujących z bankiem flory jelitowej, stan zdrowia jest monitorowany dwukrotnie w roku. Pozyskanie kału dla biorcy z zasobów banku przyspiesza też przeprowadzenie przeszczepu, ponieważ nie wymaga wykonywania dodatkowych badań u zgłaszających się z pacjentem dawców spokrewnionych [4].

Jeśli zostaną spełnione wymagane kryteria, od dawcy pobierana jest próbka stolca w celu izolacji mikroflory jelitowej. Najczęściej kał zostaje rozdrobniony oraz zawieszony w roztworze soli fizjologicznej, a następnie homogenizowany i filtrowany w celu usunięcia cząstek stałych, mogących przeszkadzać podczas transferu [12].

Zabieg przeniesienia mikroflory jelitowej może zostać przeprowadzony u chorych niezależnie od ich wieku. Na podstawie opisywanych w literaturze przypadków wykonania przeszczepów – zarówno u osób starszych, jak i u dzieci – wydaje się, że u biorców nie obowiązują ograniczenia wiekowe [14, 15]. Zawsze jednak przeszczep poprzedzony jest uzyskaniem świadomej pisemnej zgody pacjenta lub jego prawnego opiekuna. Procedura przeprowadzana jest zwykle na oddziałach szpitalnych. Nie wyklucza się jednak możliwości wykonania jej przez wykwalifikowany personel w warunkach ambulatoryjnych. Pobyt w szpitalu jest natomiast niezbędny, gdy pacjenci wymagają stałej opieki medycznej

- ! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

lub są w ciężkim stanie. Chory w ramach przygotowania do zabiegu musi na 3–4 dni wcześniej otrzymać celowaną antybiotykoterapię z zastosowaniem wankomycyny [4].

Przeszczep flory jelitowej wykonuje się u pacjenta będącego na czczo. Zabieg polega na przeniesieniu 150–250 ml zawiesiny mikroorganizmów do przewodu pokarmowego biorcy. Przeszczep można przeprowadzić z zastosowaniem metod endoskopowych (gastroskopia, kolonoskopia) lub przez wprowadzenie przez usta albo nos sondy żołądkowej lub dwunastniczej. Podanie zawiesiny bakterii przez górny odcinek przewodu pokarmowego wymaga wcześniejszego zastosowania dwóch dawek leku z grupy inhibitorów pompy protonowej, w celu zneutralizowania treści żołądkowej. Jeśli przeszczep wykonywany jest od strony jelita grubego, poprzedza się go oczyszczeniem narządu oraz podaniem leków przeczyszczających [4]. Nie ma jednoznacznych wyników badań dowodzących, która droga podania ma lepszy wpływ na skuteczność terapii [12]. Gough i wsp. ustalili, że przy podaniu doodbytniczym uzyskuje się wyższe odsetki wyleczeń (>95%) niż przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (≈76%) [16]. Z kolei Grzesiowski i wsp., stosując drugą metodę, uzyskali w nawracających infekcjach *C. difficile* blisko 100% odsetek wyleczeń, przy czym u 14,5% pacjentów wymagało to powtórnego przeszczepu, a u 9% przeprowadzenia zabiegu po raz trzeci [13]. Po zakończeniu procedury, do czasu ustąpienia biegunki, zalecane jest, by chory stosował dietę lekkostrawną. Pierwsze badania kontrolne wykonuje się co najmniej po tygodniu od przeszczepu.

Transfer flory jelitowej uważany jest za wysoce skuteczną i bezpieczną metodę terapii, jeśli tylko jest przeprowadzony przez wykwalifikowany personel medyczny z zachowaniem zasad aseptyki i antyseptyki. Efekty leczenia można oceniać już kilka dni po zabiegu, a u wielu pacjentów umożliwiając one w krótkim czasie powrót do normalnego funkcjonowania. Podawany zwykle odsetek osób pozytywnie odpowiadających na leczenie wynosi 90% (przy braku istotnych działań niepożądanych) [10]. Na podstawie przeprowadzonych badań eksperymentalnych i obserwacyjnych przeszczep flory zalecany jest przez międzynarodowe towarzystwa naukowe z mocą A-1 według EBM (ang. Evidence Based Medicine) [4]. Oznacza to, że na podstawie badań randomizowanych można zdecydowanie stwierdzić, że uzyskiwane efekty leczenia przeważają nad efektami ubocznymi terapii oraz nad konsekwencjami braku zastosowania transferu kału. Jednocześnie przeszczep jest procedurą, która nie generuje wysokich kosztów leczenia, pozostawia natomiast trwałe jego efekty [17].

Ryzyko powikłań po przeniesieniu flory jelitowej ocenia się jako minimalne i w razie ich wystąpienia nie wiąże się z poważnymi zachorowaniami wywołanymi przeszczepem. Do możliwych działań niepożądanych należą: gorączka, zaparcia, wystąpienie krwawienia z odbytu. Negatywne

efekty uboczne terapii (takie jak biegunka) nie zawsze jest łatwo odróżnić od objawów związanych z progresją choroby. W przypadku, gdy nie obserwuje się oczekiwanych efektów leczenia po jednorazowym wlewie, możliwe jest powtórne przeprowadzenie przeszczepu. Uważa się, że może on być wykonany nie wcześniej niż po 5–7 dniach od pierwszego zabiegu i wskazane jest, by materiał do przeszczepu pochodził od innego dawcy [4].

W Polsce stale rośnie liczba placówek zainteresowanych wdrażaniem przedstawionej metody leczenia u osób, u których standardowa terapia nie prowadzi do poprawy klinicznej. Od 2017 roku przeszczepy flory jelitowej wykonuje się również na Dolnym Śląsku, a pierwszym ośrodkiem, który podjął się leczenia tą metodą, był oddział Chorób Wewnętrznych w Powiatowym Zespole Szpitali w Oleśnicy, kierowany przez Grażynę Król. W niniejszej pracy przedstawiono dwa przypadki kliniczne pacjentów, u których wykonano transfer flory od dawcy niespokrewnionego.

Pierwszym pacjentem był mężczyzna (lat 85) z uogólnioną miażdżycą tętnic i zaawansowanym zespołem psychoorganicznym, który został przyjęty do szpitala z powodu drugiego, potwierdzonego bakteriologicznie nawrotu infekcji *Clostridium difficile*. Chory 5 dni wcześniej został wypisany ze szpitala po skutecznym leczeniu rzekomobłoniastego zapalenia jelit metronidazolem (3×500 mg *p.o.*). Poprzednio, według relacji rodziny (brak dokumentacji medycznej), mężczyznę leczono z tego samego powodu w innym ośrodku.

W badaniu fizykalnym pacjent był w stanie ogólnym średnio ciężkim, wyniszczony, odwodniony, osłabiony, wydolny krążeniowo i oddechowo, brzuch był miękki i niebolesny, nie stwierdzono obrzęków. Stan ogólny i jakość życia mężczyzny oceniono na 4. stopień w skali ECOG. Badania laboratoryjne wykazały podwyższone parametry stanu zapalnego (WBC – 27,81 K/ul, NEUT – 84,2%, CRP – 11,92 mg/dl), zaburzenia elektrolitowe (potas – 2,97 mmol/L) oraz dodatnie wyniki w kierunku obecności GDH i toksyn A+B w kale, co świadczyło o obecności toksynotwórczego szczepu *C. difficile*. Zastosowano leczenie objawowe: nawodnienie, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, włączono interwencję żywieniową. Po standardowym przygotowaniu (wankomycyna 4×250 mg *p.o.* przez 4 dni z jednodniową przerwą w leczeniu), za pomocą gastroduodenoskopu podano dodwunastniczo 200 ml filtratu mikrobioty jelitowej. Pacjenta wypisano do domu następnego dnia w stanie stabilnym. Z relacji rodziny wynika, że po 2 tygodniach nastąpił nawrót biegunki. Mężczyzna, ze względu na zmianę miejsca zamieszkania, był leczony w innym ośrodku metronidazolem (z dobrym efektem). Nie obserwowano więcej nawrotów biegunki.

Drugim pacjentem był mężczyzna (lat 90) obciążony internistycznie (schyłkowa niewydolność nerek, cukrzyca

- ! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

typu 2, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, podejrzenie gammapatii monoklonalnej). Został przyjęty do szpitala z powodu utrzymującej się od 5 dni biegunki (10 stolców na dobę). Mężczyznę tydzień wcześniej wypisano z innego ośrodka, gdzie był leczony z powodu biegunki kolejno amoksycyliną z kwasem klawulanowym i ceftriksonem, a następnie wobec braku poprawy wankomycyną i meropenemem z dobrym skutkiem. Nie wykonano wówczas badania bakteriologicznego, jednak obraz endoskopowy w kolonoskopii był charakterystyczny dla rzekombłoniastego zapalenia jelita grubego.

W badaniu fizykalnym zaobserwowano, że pacjent był blady, osłabiony, z dusznością wysiłkową, osłuchowo obustronnie szmer pęcherzykowy był prawidłowy, ściszony u podstawy płuca prawego, ASNM, brzuch był miękki, niebolesny, a perystaltyka znacznie wzmożona. U chorego występowały obrzęki do wysokości ½ podudzi. Stan oceniono na 3. stopień w skali ECOG. Na podstawie badań laboratoryjnych stwierdzono: podwyższone parametry stanu zapalnego (CRP – 10,79 mg/dl), niedokrwistość (Hb – 7,6 g/dl), niewydolność nerek (mocznik – 109,8 mg/dl, kreatynina – 4,23 mg/dl). Badanie w kierunku obecności *C. difficile* wykonane na podstawie obecności GDH oraz toksyn A i B w kale dało wynik dodatni. U pacjenta wdrożono leczenie objawowe z zastosowaniem: leków nasercowych, insulinoterapii, ostrożnej płynoterapii oraz przetoczono koncentrat krwinek czerwonych. Ze względu na stan ogólny mężczyzny, liczne obciążenia internistyczne, długotrwałą oraz wielolekową uprzednią terapię, zdecydowano o wykonaniu przeszczepu mikrobioty jelitowej w pierwszym nawrocie choroby. Po standardowym przygotowaniu (wankomycyna 4×250 mg p.o. przez 4 dni z jednodniową przerwą w leczeniu) za pomocą gastroduodenoskopu podano dodwunastniczo 200 ml filtratu mikrobioty jelitowej. Następnego dnia pacjenta wypisano do domu w stanie stabilnym. Mężczyzna w ciągu kolejnych kilku miesięcy był kilkakrotnie hospitalizowany w szpitalu z powodu niewydolności krążenia. Nie obserwowano nawrotów biegunki.

Na podstawie powyższych przykładów można postawić wniosek, że przeszczepienie flory jelitowej jest procedurą możliwą do przeprowadzenia z dobrym skutkiem także w mniejszych zakładach opieki zdrowotnej. Nie zawsze jednak jednorazowe zastosowanie transferu kału prowadzi do zakońzonego pełnym powodzeniem rezultatu leczenia. Dokonanie oceny statystycznej skuteczności wykonywanych przeszczepów będzie możliwe dopiero po uwzględnieniu wyników kolejnych zabiegów. Obecnie w Powiatowym Zespole Szpitali w Oleśnicy do przeprowadzenia przeszczepu przygotowujących jest dwóch nowych pacjentów.

Warto zwrócić uwagę, że w wielu publikacjach naukowych pojawiających się w ostatnich latach sugerowano, że przeszczep flory jelitowej może być skuteczną metodą leczenia nie tylko nawracających zakażeń *C. difficile*, lecz także

innych schorzeń, takich jak: nieswoiste zapalenie jelit, zespół jelita drażliwego, rak okrężnicy, a także cukrzyca, miażdżycy, otyłość i inne [10, 13]. Sugestie te wymagają jednak dalszych badań i obserwacji potwierdzających faktyczną ich efektywność, zanim zostaną wprowadzone jako potencjalna metoda terapii. Trwają również badania pod kątem opracowania preparatów zawierających szerokie spektrum dobroczynnych mikroorganizmów jelitowych, które byłyby łatwe do aplikacji, transportu i przechowywania. Miałyby one charakteryzować się dobrymi właściwościami organoleptycznymi, przy zachowaniu wysokiej żywotności i przyswajalności, co dodatkowo mogłoby zmniejszać dyskomfort chorych związany z typową procedurą przeszczepu [13]. Jednak na takie metody leczenia trzeba jeszcze trochę poczekać.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

1. Sebastián-Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110(1):51–56.
2. Pituch H. Zakażenia przewodu pokarmowego i zatrucia pokarmowe wywołane przez bakterie rosnące w warunkach bezwzględnie beztlenowych. In: Jagielski M (ed.). *Etiologia, Obraz Kliniczny i Diagnostyka Ostre Zakażeń i Zatrążeń Przewodu Pokarmowego oraz Zatruc Pokarmowych*. Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa, 2010, pp. 130–149.
3. Petrosillo N. Tackling the recurrence of *Clostridium difficile* infection. *Med Mal Infect* 2018;48(1):18–22.
4. Grzesiowski P, Hermann A. Opis przeszczepu mikrobioty (flory) jelitowej u pacjentów z zakażeniem *Clostridium difficile* opornym na leczenie antybiotykami. *Przeszczep Mikrobioty Jelitowej* (online) 2015; <http://clostridium.edu.pl/metoda/>
5. Hryniewicz W, Martirosian G, Ozorowski T. Zakażenia *Clostridium difficile*. Diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (online) 2011; http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Clostridium-difficile-v6_10.pdf
6. de Groot PF, Frissen MN, De Clerq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future. *Gut Microbes* 2017;8(3):253–267.
7. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012;107(11):1755.
8. 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.
9. Bowden TA, Mansberger AR, Lykins LE. Pseudomembranous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis. *Am Surg* 1981;47(4):178–183.
10. Woodworth MH, Neish EM, Miller NS et al. Laboratory testing of donors and stool samples for fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Clin Microbiol* 2017;55:1002–1010.
11. Francino MP. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances. *Front Microbiol* 2015;6:1543.
12. Marotz CA, Zarrinpar A. Treating obesity and metabolic syndrome with fecal microbiota transplantation. *Yale J Biol Med* 2016;89(3):383–388.
13. Borody TJ, Connelly N, Mitchell SW. Fecal microbiota transplantation in gastrointestinal diseases: what practicing physicians should know. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125(11):852–858.
14. Chen B, Avinashi V, Dobson S. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in children. *J Infect* 2017;74 (Suppl. 1):S120–S127.
15. Bamba S, Nishida A, Imaeda H et al. Successful treatment by fecal microbiota transplantation for Japanese patients with refractory *Clostridium difficile* infection: a prospective case series. *J Microbiol Immunol Infect* 2017 [Epub ahead of print].
16. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53(10):994–1002.
17. Heimann SM, Cruz Aguilar MR, Mellinshof S, Vehreschild MJGT. Economic burden and cost-effective management of *Clostridium difficile* infections. *Med Mal Infect* 2018;48(1):23–29.