

Fekálna mikrobiálna terapia

Igor Šturdík, Tibor Hlavatý, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, pracovisko Nemocnica Ružinov, Slovenská republika

Súhrn

Fekálna mikrobiálna terapia (FMT) je liečebná metóda, pri ktorej sa preniesie fekálna mikroflóra chorému jedincovi od zdravého darcu, a tým sa obnoví normálne mikrobiálne zloženie čreva. V súčasnosti vzrastá záujem o využitie FMT pri liečbe rôznych chorôb, avšak neexistujú štandardné terapeutické protokoly. Postupy pri realizácii FMT sa líšia vo viacerých aspektoch, ako je výber darcu, príprava fekálnych materiálov, príprava príjemcu a spôsob aplikácie. FMT sa zdá byť najúspešnejšia v liečbe rekurentnej infekcie *Clostridium difficile*, randomizované kontrolované štúdie dokázali úspešnosť približne 90 %. Existujú aj obmedzené výsledky pre liečbu ulcerózneho kolitidy, publikované boli malé série prípadov, ktorých výsledky však nie sú jednotné. Využitie FMT sa skúma aj v liečbe iných chorôb, pri ktorých je narušená črevná mikroflóra, ako sú napr. kardiovaskulárne, autoimunitné a metabolické ochorenia. Nateraz je pri FMT veľa nezodpovedaných otázok, a preto je nevyhnutný ďalší výskum v tejto oblasti.

Kľúčové slová: *Clostridium difficile* – črevná mikroflóra – fekálna bakterioterapia – fekálna mikrobiálna terapia – fekálna transplantácia – chronické zápalové ochorenia čriev

Fecal microbiota transplantation

Summary

Fecal microbiota transplantation (FMT) is a therapeutic method, in which the fecal microflora from healthy donors is transmitted to the patient to restore the healthy microbial composition of the gut. In the recent years, there is a growing interest in the therapeutic potential of FMT in various diseases. The standard FMT protocols do not exist. Procedures of FMT vary in several aspects such as donor selection, preparation of fecal material, preparation of the recipient and administration way. FMT appears to be the most successful in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI), randomized controlled studies reported 90 % success rate. There is a limited evidence for FMT as a treatment of ulcerative colitis. FMT has been also studied as treatment of diseases with impaired gut microbiota, such as cardiovascular, autoimmune and metabolic diseases. Many unanswered questions with regard to FMT remain and further research is needed.

Key words: *Clostridium difficile* – fecal microbiota transplantation – gut microbiota – inflammatory bowel diseases

Úvod

Gastrointestinálny trakt obsahuje viac ako 10^{14} baktérií z viac ako 30 000 druhov. Počet baktérií u jedného človeka je 10-krát väčší ako je počet všetkých buniek v ľudskom tele. Črevná mikroflóra sa správa v ľudskom tele ako samostatný orgán a ovplyvňuje metabolizmus, výživu a imunitný systém hostiteľa. Tento vyrovnaný vzťah medzi hostiteľom a črevnou mikroflórou sa nazýva symbióza. Porušenie symbiózy môže viesť k rôznym chorobám, ako sú infekcia *Clostridium difficile* (CDI), chronické zápalové ochorenia čriev (IBD), syndróm dráždivého čreva (IBS), autoimunitné choroby, alergie, kardiovaskulárne ochorenia a metabolické poruchy. Fekálna mikrobiálna terapia (FMT) je liečebná metóda, ktorej cieľom je napraviť narušenú symbiózu prenosom stolice od zdravých darcov chorým jedincovi. Táto liečebná metóda bola využívaná už v starej Číne a v stredoveku a po prvý-

krát v modernom písomníctve bola FMT terapeuticky použitá v roku 1958 Eisemanom u pseudomembranózneho kolitidy [1]. Odvtedy bolo uverejnených viac ako 100 kazuistik ohľadom terapeutického využitia FMT pre rôzne ochorenia [2], avšak donedávna neexistovali kontrolované štúdie. Až v roku 2013 bola publikovaná prvá randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia FMT u recidivujúcej CDI [3], a tak FMT vstúpila do éry medicíny založenej na dôkazoch. V súčasnosti rastie záujem o FMT v liečbe rôznych gastrointestinálnych, metabolických a kardiovaskulárnych chorôb.

Metodológia FMT

Výber donora

Donori – darcovia – sú zvyčajne vybraní z radov príbuzných, manželov, priateľov alebo zdravých dobrovoľníkov (tab). Každý typ darcu má svoje výhody a nevýhody.

Ak sú darcami príbuzní alebo manželia, riziko prenosu infekčných agens je nízke, pretože zdieľajú s príjemcom niektoré infekčné rizikové faktory. Zdraví dobrovoľníci môžu najvýznamnejšie zmeniť črevnú mikrofóru príjemcu, pretože nezdieľajú genetické alebo environmentálne pozadie s príjemcom, a medzi zdravými dobrovoľníkmi sa flexibilnejšie vyberajú donori ako medzi príbuznými. Nie je jasné, či zdroj donora ovplyvňuje účinnosť FMT, ale vyššia miera úspešnosti v liečbe CDI bola hlásená u nepríbuzenských darcov (93 %) než u príbuzenských (84 %) [4]. Darcovia musia byť dôkladne vyšetrení, pretože najväčším rizikom FMT je prenos infekčných agensov. Od kandidátov na donorov by mala byť odobratá anamnéza o minulých aj súčasných chorobách, cestovateľská anamnéza za posledných 6 mesiacov, anamnéza o sexuálnom správaní a defekčných návykoch. Známa musí byť tiež rodinná anamnéza o autoimunitných, onkologických a metabolických chorobách. Kandidát na donora s anamnézou užívania antibiotík počas posledných 3 mesiacov by mal byť vylúčený. Ďalší krok v skriningu donorov zahŕňa vyšetrenie krvi a stolice na vylúčenie chorôb potenciálne prenosných stolicou. Z týchto dôvodov musí byť stolica darcov negatívna na prítomnosť bežných črevných patogénov (*Yersinia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, enteropatogénne *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, parazity a ich vajíčka) a negatívna sérológia z krvi na syfilis, hepatitídu A, B a C a HIV1 a HIV2.

Príprava transplantačného materiálu

Na prípravu stolice pri FMT neexistuje štandardný protokol (tab). V doteraz publikovaných prácach autori pripravovali

transplantačný materiál značne odlišnými spôsobmi, preto nasledovný popis prípravy je zovšeobecnením ich postupov. Stolica sa získa od darcu v deň transplantácie, pričom optimálne je použiť stolicu do 6 hodín po defekácii [5–10], maximálne do 24 hod [6,8]. Od 50 do 300 g stolice (v závislosti od publikovanej štúdie) [4] sa rozpustí v 200–500 ml fyziologického roztoku [4,11], vody [7,12] alebo iného dilučného materiálu (mlieko, jogurt) [13,14], homogenizuje a filtruje sa za účelom pretvorenia na tekutú kašu. Hamilton et al dokázali, že pri terapii recidivujúcich CDI boli zmrazené bakteriálne prípravky zo stolice darcov rovnako účinné ako čerstvé prípravky [15]. Postup pri príprave transplantačného materiálu je rovnaký pri všetkých spôsoboch aplikácie transplantátu.

Spôsob aplikácie

Cesty podávania materiálu pri FMT sú cez nazogastrickú sondu, nazojejunálnu sondu, sprejovaním pomocou kolonoskopie alebo rektálne klystírom (tab). Existujú obmedzené dôkazy o tom, ktorý spôsob aplikácie je najúčinnější. Pri liečbe CDI je FMT cez nazojejunálnu sondu rovnako účinná ako cez kolonoskopiu [4,16]. Aplikácia stolice bude pravdepodobne závisieť od typu a anatomickej lokalizácie choroby, ale je nutné realizovať ďalšie štúdie, aby sa určil najlepší spôsob podávania pre každú indikáciu.

Príprava príjemcu

Ak sa fekálny materiál podáva sprejom pomocou kolonoskopie, príjemca podstúpi vyčistenie čriev ako pred klasickým kolonoskopickým vyšetrením. Takto sa vypláchnu preexistujúce baktérie a uľahčí sa mikrofóre darcu kolonizovať črevo príjemcu. Na udržanie fekálneho

Tab. Súhrn o fekálnej mikrobiálnej terapii

výber darcu	manželia, rodinní príbuzní, priatelia, zdraví dobrovoľníci
príprava stolice	čerstvá alebo konzervovaná individuálna alebo poolovaná
príprava príjemcu	s alebo bez prípravy čreva inhibitory protónovej pumpy antibiotiká
spôsob administrácie	nazogastrická sonda, nazojejunálna sonda, kolonoskopicky sprejom, rektálna klyzma
indikácie	recidivujúca infekcia <i>Clostridium difficile</i> ulcerózna kolitída, Crohnova choroba syndróm dráždivého čreva diabetes mellitus obezita, metabolický syndróm
skúmané indikácie	kardiovaskulárne ochorenia autoimunitné ochorenia – reumatoidná artritída, Sjögrenov syndróm, Hashimotova tyreoiditída, idiopatická trombocytopenická purpura neuropsychiatrické ochorenia – Parkinsonova choroba, sclerosis multiplex, autizmus, chronický únavový syndróm alergie

roztoku v čreve sa môže použiť loperamid (antidiarotikum). Ak sa materiál podáva cez nazojejunálnu sondu, najskôr sa podávajú inhibítory protónovej pumpy, aby sa zvýšila pravdepodobnosť prežitia transplantovaných baktérií. V niektorých prípadoch sa pred transplantáciou podávali antibiotiká, najčastejšie vankomycín, aby sa potlačila črevná mikroflóra príjemcu [17]. Rovnako aj v tomto prípade sú nutné ďalšie štúdie, ktoré by nám zodpovedali otázky o optimálnom prípravnom režime príjemcu.

Nežiaduce účinky

Z hľadiska závažných nežiaducich účinkov je FMT bezpečná terapeutická metóda. V systematickom prehľade o FMT v rámci CDI bolo hlásených 2,5 % (8/317 prípadov) nežiaducich účinkov. U asi 15 % pacientov s IBD, ktorí podstúpili FMT či už cestou nazojejunálnej sondy alebo sprejovaním kolonoskopicky, sa vyskytli vedľajšie účinky ako teplota, prechodná hnačka, kŕče v bruchu a zápcha. Teplota trvala niekoľko hodín až 2 dni od aplikácie FMT, u niektorých pacientov bola sprevádzaná triaškou a musel byť podaný paracetamol [18]. Prechodná zápalová odpoveď, ako je zvýšenie hodnoty C-reaktívneho proteínu a horúčka [17], a prechodná bakteriémia [19] boli pozorované u pacientov s IBD, zrejme z dôvodu narušenia integrity črevnej sliznice. Častejšie sa nežiaduce účinky vyskytujú, ak je FMT aplikovaná nazojejunálnou sondou. Potvrďuje to aj štúdia o FMT u rekurentnej CDI, u ktorej sa až u 94 % pacientov vyskytla v deň podania infúzneho roztoku prechodná hnačka a u 31 % kŕče v bruchu [3]. Naopak u pediatrických pacientov s UC, u ktorých bola FMT aplikovaná cestou rektálnych klyziem, neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce účinky [20]. Najviac obávaným nežiaducim účinkom je prenos infekčných patogénov. Doteraz boli hlásené len 2 prípady, pri ktorých mohlo dôjsť k prenosu infekčných agensov cestou FMT [21]. Z dlhodobého hľadiska je FMT bezpečná [22], hoci je stále nejasné, ako implantácia odlišnej črevnej mikroflóry ovplyvňuje fyziológiu hostiteľa v dlhodobom rozsahu.

Využitie FMT pri chorobách zažívacieho traktu Infekcia *Clostridium difficile* (CDI)

Clostridium difficile je grampozitívna anaeróbná sporujúca baktéria, ktorá produkuje toxíny. Zapríčiňuje pseudomembranóznu kolitídu a spôsobuje výrazné hnačky u pacientov so zníženou imunitou alebo po antibiotickej liečbe. Na liečbu CDI sa používa metronidazol, vankomycín, fidaxomicín, ale u 15–30 % pacientov sa príznaky infekcie po vysadení týchto antibiotík vráti. *Clostridium difficile* prerastá v hrubom čreve, pretože je redukovaná diverzita črevnej mikroflóry podávaním antibiotík. U rekurentných CDI by bola liečba FMT potencionálne veľmi prínosná, pretože môže obnoviť rozmanitosť črevnej mikroflóry na podobnú, ako je u zdravých darcov. Niekoľko nekontrolovaných štúdií v poslednej dobe dokázalo účinnosť FMT pri rekurentnej CDI, pričom miera úspešnosti bola približne 90 % [15,22,23].

Prvá randomizovaná kontrolovaná štúdia o FMT pre CDI bola uverejnená v roku 2013: van Nood et al pozorovali markantnú účinnosť FMT u rekurentnej CDI [3]. Súbor 44 pacientov s recidivujúcou CDI bol rozdelený do 3 skupín. V 1. skupine bol iniciálne podaný vankomycín, následne bola realizovaná laváž hrubého čreva a bol podaný infúzny roztok darcovských fekálií cez nazojejunálnu sondu. 2. skupina pacientov bola liečená len vankomycínom v štandardnom režime a v 3. skupine bol štandardne podávaný vankomycín a jednorazovo realizovaná laváž hrubého čreva. Vymiznutie hnačiek spôsobených *Clostridium difficile* bol pozorovaný v skupine s FMT u 13 zo 16 pacientov (81 %), v druhej skupine u 4 z 13 pacientov (31 %) a v poslednej skupine u 3 z 13 pacientov (23 %). Traja pacienti z 1. skupiny, ktorí nezareagovali na prvú podanú infúziu, dostali druhú infúziu od iného darcu a následne došlo k rezolúcii stavu u 2 pacientov. Pre výrazne vyššiu účinnosť FMT v porovnaní s vankomycínom bola štúdia skoršie ukončená. U príjemcov FMT sa dokázala zvýšená rôznorodosť fekálnych baktérií po liečbe, a preto sa FMT stala sľubnou terapiou. Americká gastroenterologická spoločnosť uznala jej význam a v spolupráci s Americkým úradom na kontrolu jedla a liečiv (Food and Drug Administration – FDA) oficiálne schválila FMT ako liečebnú metódu rekurentnej CDI [24]. V súčasnosti je FMT zaradená do algoritmu liečby klostrídiových infekcií, a to aj v Českej republike, kde pomocou FMT bolo úspešne liečených viacero pacientov [25,26].

Zápalové ochorenia čriev

Zápalové ochorenia čriev (inflammatory bowel diseases – IBD) zahŕňajú ulceróznou kolitídu (UC) a Crohnovu chorobu (CD). Presné príčiny IBD sú neznáme, ale niektoré hypotézy predpokladajú, že u geneticky náchylných osôb môžu zmeny v črevnej mikroflóre vyvolávať aberantnú imunitnú reakciu v čreve, čo vedie ku IBD [27]. Hoci nebolo dokázané, že príčinou IBD sú konkrétne infekčné baktérie, pribúda dôkazov, že u IBD sú prítomné zmeny črevnej mikroflóry, dysbióza, ako napr. zmenené zloženie, zmenšená diverzita v črevnom mikrobióme.

Prvé využitie FMT u UC bolo publikované už v roku 1989. Nedávno boli zverejnené 2 prospektívne nekontrolované štúdie FMT u dospelých pacientov s UC, jedna zahŕňala 5 a druhá 6 pacientov [17,28], v prvej aplikovali FMT cestou nazojejunálnej sondy a kolonoskopom, v druhej len kolonoskopom. V každej zo štúdií boli u príjemcov FMT priebežne analyzované zloženie a zmeny baktérií v črevnej mikroflóre pomocou 16S rRNA gén-cieleného pyrosequenovania. Ani jeden z 11 pacientov nedosiahol klinickú remisiu UC po FMT, avšak bola pozorovaná významná zmena v zložení črevnej mikrobiálnej flóry u 8 z 11 pacientov. Jedna z týchto štúdií hlásila, že úspešná kolonizácia darcovskej mikroflóry korelovala u 1 pacienta s klinickým zlepšením, ale druhá štúdia toto zistenie nepotvrdila. Obe práce zhodne potvrdili, že u väčšiny pacientov boli zmeny v črevnej mikroflóre len dočasné, čo naznačuje, že za

účelom udržania zmenenej črevnej mikroflóry je nutné FMT pravidelne opakovať.

V roku 2015 kolektív Paula Moayyediho z Ontaria publikoval výsledky dvojito zaslepenej randomizovanej štúdie na 70 pacientoch s aktívnou UC. FMT bola aplikovaná klyzmou 1krát týždenne po dobu 6 týždňov. V 7. týždni dosiahlo remisiu 24 % pacientov s FMT oproti 5 % s placebom [29]. Zaujímavým faktom je, že 7 z 9 pacientov, ktorí dosiahli remisiu, obdržali transplantát od jedného darcu. Tento poznatok naznačuje, že úspešnosť FMT môže výrazne závisieť na výbere darcu a je to aj možné vysvetlenie nekoherentných výsledkov obdobných štúdií v minulosti.

Nedávno bola ukončená klinická štúdia vo fáze I pre FMT u 10 detských pacientov s UC s miernou až stredne ťažkou aktivitou choroby, kde bola FMT podávaná cestou rektálnych klyziem a bola preukázaná vysoká miera klinickej odozvy (79 %) počas 1. týždňa [20]. Tento objav je v kontraste s vyššie spomínanými štúdiami. Jednou z možných hypotéz vysvetľujúcich túto diskrepanciu je, že istá populácia pacientov s UC, ale nie všetky, môže mať benefit z FMT. Angelberger et al identifikovali fylotypy pacientov, ktoré svedčia o závažnosti ochorenia a úspechu FMT, ako je nadmerné zastúpenie *Enterobacteriaceae* a nízke zastúpenie *Lachnospiraceae* v črevnej mikroflóre [17]. Ide o dôležitý faktor pri výbere podskupiny pacientov s UC, ktorí budú citliví na FMT. Nutné je poznamenať, že v štúdiách boli používané rozdielne protokoly v postupe FMT, čo môže mať vplyv na výsledky o účinnosti FMT a je nevyhnutné optimalizovať FMT protokoly.

Údaje o účinnosti FMT u CD sú obmedzené, pretože k dnešnému dňu sú v literatúre hlásené len 2 prípady. Query et al aplikovali FMT pomocou kolonoskopie u pacienta s CD s recidivujúcou CDI, u ktorého vymizli klinické symptómy po FMT [19]. Gordon a Harbord popísali prípad pacienta s ťažkou CD, ktorý odpovedal na FMT podanú cestou hornej časti gastrointestinálneho traktu [30].

Napriek obmedzeným údajom o účinnosti FMT u IBD rastie záujem o jej využitie v ich liečbe a v súčasnosti je na internetovej stránke www.clinicaltrials.gov zaregistrovaných 17 štúdií pre FMT u IBD. Zostáva veľa nezodpovedaných otázok, ktoré sa týkajú použitia FMT u IBD, vrátane výberu pacientov, výberu darcu, prípravy transplantátu, cesty a frekvencie podávania.

Využitie FMT pri iných chorobách Metabolické ochorenia

Obezita, diabetes mellitus a metabolický syndróm sú epidémie modernej spoločnosti. V literatúre existujú viaceré štúdie, ktoré potvrdili na zvieracích modeloch, že črevná mikroflóra má ústrednú úlohu v patogenéze týchto endokrinných ochorení. Zmeny v črevnej mikroflóre boli zaznamenané u obéznych ľudí s posunom ku kmeňom *Firmicutes* a *Bacteroidetes* [31]. Nedávne štúdie preukázali, že u pacientov s diabetes mellitus 2. typu je znížený počet baktérií *Clostridiales* spp. (*Roseburia* a *Faecalibacterium prausnitzii*), ktoré produkujú

masťné kyseliny s krátkym reťazcom vrátane butyrátu, a naopak je zvýšený počet non-butyrát produkujúcich *Clostridiales* spp. a patogénov ako je *Clostridium clostridioforme* [32]. Vrieze et al realizovali dvojito zaslepenú randomizovanú kontrolovanú štúdiu ohľadom FMT na 18 mužoch s metabolickým syndrómom cestou hornej časti zažívacieho traktu. Polovica z nich dostala FMT od chudých darcov (alogénna skupina), druhá polovica dostávala vlastné autotransplantáty (kontrolná skupina). Štúdia dokázala, že sa po 6 týždňoch v alogénnej skupine výrazne zvýšili inzulínová citlivosť ako aj množstvo butyrát produkujúcich črevných agensov, zatiaľ čo žiadna významná zmena nenastala v kontrolnej skupine [33]. Z tohto dôvodu možno špekulovať, že FMT má potenciál na zvýšenie inzulínovej citlivosti u ľudí.

Ďalšie štúdie preukázali, že črevná mikroflóra pôsobí ako epigenetický faktor progresie nealkoholovej steatózy pečene, čo je metabolický syndróm, ktorý sa prejavuje v pečeni. Črevná dysbióza spôsobuje narušenie črevnej bariéry, tým dochádza k translokácii mikrobiálnych produktov a následne k zápalu a poškodeniu pečene [34].

Kardiovaskulárne ochorenia

V súčasnosti je známa úzka asociácia medzi črevnou translokáciou a rizikom kardiovaskulárnych ochorení. Probiotické baktérie modifikujú enterohepatálnu cirkuláciu, čím zvyšujú sérovú koncentráciu nekonjugovaných žlčových kyselín a súčasne znižujú absorpciu lipidov z čreva a plazmatickú hladinu cholesterolu [35]. Tieto dáta naznačujú, že črevná mikroflóra je nepriamy rizikový marker kardiovaskulárnych chorôb a je nádejným terapeutickým cieľom týchto ochorení.

Iné ochorenia

Význam črevnej mikroflóry bol dokázaný štúdiami v etiopatogenéze aj iných chorôb, u ktorých sa FMT realizuje experimentálne alebo sa predpokladá jej využitie v liečbe len hypoteticky. Patria sem neuropsychiatrické choroby ako Parkinsonova choroba, sclerosis multiplex, autizmus, chronický únavový syndróm, autoimunitné ochorenia ako reumatoidná artritída, Sjögrenov syndróm, Hashimotova tyreoiditída, idiopatická trombocytopenická purpura a rôzne alergické ochorenia.

Záver

Vďaka novým poznatkom o etiopatogenéze chorôb súčasná medicína predpokladá, že u ľudí hrá črevná mikroflóra významnú úlohu pri fyziologických aj patologických stavoch. Bola jasne preukázaná účinnosť FMT v náprave dysbiózy črevnej mikroflóry pri rekurentnej CDI. V súčasnosti tiež prebiehajú klinické štúdie ohľadom využitia FMT v indikáciách, ako je metabolický syndróm, diabetes mellitus, nealkoholová steatohepatitída, autoimunitné a kardiovaskulárne ochorenia. Hoci FMT je nádejnou liečebnou metódou, zostáva mnoho nezodpovedaných otázok ohľadom vhodných indikácií, výberu pacientov a optimálnych protokolov

prípravy a aplikácie fekálneho materiálu, a preto je potrebný ďalší výskum.

Literatúra

- Eiseman B, Silen W, Bascom GS et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44(5): 854–859.
- Di Bella S, Drapeau C, García-Almodóvar E et al. Fecal microbiota transplantation: the state of the art. *Infect Dis Rep* 2013; 5(2): e13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4081/idr.2013.e13>>.
- 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.
- 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.
- Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003; 36(5): 580–585.
- Bakken JS, Borody T, Brandt LJ et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(12): 1044–1049.
- Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N. Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: methodology and results. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46(2): 145–149.
- Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD et al. Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(4): 409–415.
- Mellow MH, Kanatzar A. Colonoscopic fecal bacteriotherapy in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection – results and follow-up. *J Okla State Med Assoc* 2011; 104(3): 89–91.
- Rohlke F, Surawicz CM, Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(8): 567–570.
- Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal Microbiota Transplantation: Indications, Methods, Evidence, and Future Directions. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15(8): 337.
- Satokari R, Fuentes S, Mattila E et al. Fecal Transplantation Treatment of Antibiotic-Induced, Noninfectious Colitis and Long-Term Microbiota Follow-Up. *Case Rep Med* 2014; 2014: 913867. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/913867>>.
- Gustafsson A, Berstad A, Lund-Tonnesen S et al. The effect of faecal enema on five microflora-associated characteristics in patients with antibiotic-associated diarrhoea. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(6): 580–586.
- Gustafsson A, Lund-Tonnesen S, Berstad A et al. Faecal short-chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(7): 721–727.
- Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ et al. Standardized Frozen Preparation for Transplantation of Fecal Microbiota for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(5): 761–767.
- Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(6): 503–516.
- Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A et al. Temporal Bacterial Community Dynamics Vary Among Ulcerative Colitis Patients after Fecal Microbiota Transplantation. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(10): 1620–1630.
- Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8(12): 1569–1581.
- Quera R, Espinoza R, Estay C et al. Bacteremia as an adverse event of fecal microbiota transplantation in a patient with Crohn's disease and recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Crohns Colitis* 2014; 8(3): 252–253.
- Kunde S, Pham A, Bonczyk S et al. Safety, Tolerability, and Clinical Response After Fecal Transplantation in Children and Young Adults With Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(6): 597–601.
- Schwartz M, Gluck M, Koon S. Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(8): 1367.
- Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M et al. Long-Term Follow-Up of Colonoscopic Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(7): 1079–1087.
- Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N. Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection in 26 Patients. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46(2): 145–149.
- Smith MB, Kelly C, Alm EJ. Policy: How to regulate faecal transplants. *Nature* 2014; 506(7488): 290–291.
- Vejmelka J, Kohout P, Koten J et al. Fekálna bakterioterapie a nové cesty v liečbe klostridióvých střeční infekcie. *Prakt Lék* 2014; 94(4): 195–200.
- Polak P, Freibergová M, Juránková J et al. První zkušenosti s fekální bakterioterapií v léčbě relabující pseudomembranózní kolitidy způsobené *Clostridium difficile*. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2011; 17(6): 214–217.
- Sartor RB. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2008; 134(2): 577–594.
- Kump PK, Gröchenig H-P, Lackner S et al. Alteration of Intestinal Dysbiosis by Fecal Microbiota Transplantation Does not Induce Remission in Patients with Chronic Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(10): 2155–2165.
- Moayyedi P, Surette MG, Kim PT et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients with Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015; 149(1): 102–109.
- Gordon H, Harbord M. A patient with severe Crohn's colitis responds to Faecal Microbiota Transplantation. *J Crohns Colitis* 2014; 8(3): 256–257.
- Armougom F, Henry M, Viallettes B et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS One* 2009; 4(9): e7125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0007125>>.
- Qin J, Li Y, Cai Z et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490(7418): 55–60.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al. Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143(4): 913–916. Erratum in *Gastroenterology* 2013; 144(1): 250.
- Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014; 146(6): 1513–1524.
- Tuohy KM, Fava F, Viola R. "The way to a man's heart is through his gut microbiota" – dietary pro- and prebiotics for the management of cardiovascular risk. *Proc Nutr Soc* 2014; 73(2): 172–185.

MUDr. Igor Šturdík

✉ igor.sturdik@gmail.com

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika
www.unb.sk

Doručeno do redakcie 28. 10. 2015

Príjato po recenzi 23. 11. 2015