

Význam střevní mikrobioty u kriticky nemocných pacientů a možnosti jejího ovlivnění

Cibulková I.¹, Řehořová V.², Duška F.²

¹Interní klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²Klinika anesteziologie a resuscitace 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Lidská střevní mikrobiota je složena z bakterií, archeí, hub a virů a její složení, které je pro každého jedince specifické, je formováno mnoha faktory. Patologická nerovnováha ve složení a/nebo rozmanitosti mikroorganismů (dysbióza) je asociovaná s celou řadou onemocnění. Složení střevního mikrobiomu je výsledkem komplikované souhry mezi hostitelem a střevní mikroflórou. Kriticky nemocní pacienti mají snížené množství symbiotických bakterií (zejména z kmene Firmicutes a Bacteroidetes) a naopak relativní zvýšení patogenních střevních bakterií (zejména z kmene Proteobacteria). Míra střevní dysbiózy je u těchto pacientů přímo úměrná závažnosti kritického stavu. Střevní mikrobiota má vliv na permeabilitu intestinální bariéry, imunitní regulace, systémový zánět, a tím na průběh stonání kriticky nemocných. Ovlivnění složení střevních bakterií pomocí probiotik, prebiotik nebo antibiotik je dlouhodobě používanou metodou na jednotkách intenzivní péče. Extrémním zásahem do střevní mikrobioty je fekální mikrobiální transplantace (FMT) od zdravých dárců. U kriticky nemocných je FMT popsána v kazuistikách a sériích kazuistik jako účinná a bezpečná metoda v léčbě dysmikrobie u závažné a fulminantní klostridiové kolitidy, neklostridiových postantibiotických průjmů, těžkých forem idiopatických střevních zánětů či jako záchranná terapie sepse. Přes nepochybnou biologickou plauzibilitu a pozitivní efekt pozorovaný u jednotlivých pacientů nelze FMT u této vysoce rizikové populace stále doporučit jako rutinní postup, neboť kvalitní prospektivní kontrolované klinické studie úplně chybí. V článku jsou shrnuty směry možného dalšího výzkumu, indikací a provedení metody FMT v rámci prospektivních randomizovaných studií u kriticky nemocných.

Klíčová slova: střevní mikrobiota, mikrobiom, fekální mikrobiální transplantace, kriticky nemocní, postantibiotický průjem.

Importance of intestinal microbiota in critically ill patients and possibilities of its influence

Human gut microbiota consists of bacteria, archaea, fungi and viruses, and its composition, specific to each individual, is shaped by many factors. Pathological imbalance in the composition and/or diversity of microorganisms (dysbiosis), is associated with a wide range of diseases. The intestinal microbiome is the result of a complicated interplay between the host and the intestinal microflora. Critically ill patients have a reduced number of symbiotic bacteria (particularly Firmicutes and Bacteroidetes) and, conversely, a relative increase in pathogenic intestinal bacteria (particularly Proteobacteria), and the rate of dysbiosis is directly proportional to the severity of their condition. On the other hand, the intestinal microbiota affects the permeability of the intestinal barrier, immune regulation, systemic inflammation, and, in turn, influences the clinical condition of critically ill patients. Altering the composition of intestinal bacteria by probiotics, prebiotics or antibiotics has long been used in intensive care. Ultimate intervention to affect the intestinal microbiota is fecal microbial transplantation (FMT) from healthy donors. In critically ill patients, FMT is described in case reports and case series as effective and safe method in the treatment of dysmicrobia in severe and fulminant C. difficile colitis, antibiotic-associated diarrhea, severe forms of inflammatory bowel disease or as a rescue therapy of sepsis. Despite the undisputable biological plausibility and positive effect observed in individual patients, FMT cannot be recommended as a routine procedure in this high-risk population, as high-quality prospective controlled clinical studies are completely absent. The article summarizes directions of future research and the method of implementation of FMT in critically ill patients.

Key words: intestinal microbiota, microbiome, fecal microbial transplantation, critically ill, postantibiotic diarrhea.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Ivana Cibulková, ivana.cibulkova@fnkv.cz

Článek přijat redakcí: 7. 11. 2021; Článek přijat k tisku: 24. 1. 2022;

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2022;33(1):32-38

Střevní mikrobiom člověka

Termín mikrobiota označuje společenství všech mikroorganismů ve specifickém prostředí zahrnující bakterie, houby, archea a viry. Termín mikrobiom označuje souhrn všech genů této mikrobioty. Alfa-diverzita značí bohatost (rozmanitost) jednotlivých taxonů v daném prostředí, beta-diverzita pak rozdíly v zastoupení jednotlivých taxonů mezi různými prostředími. Člověk je přirozeně osídlen mikrobiotou na vnějších i vnitřních površích těla. Složení této mikrobioty je pro každého jedince specifické podobně jako jeho otisky prstů. Tato jedinečnost je dána řadou faktorů jako je genetická výbava jedince, prenatální stav, porod (vaginální vs. císařský řez), dietní návyky, komorbidita, medikace a řada jiných. Fyziologická střevní mikrobiota je u zdravého jedince málo proměnná, avšak za patologických podmínek dochází k jejím změnám. Odhaduje se, že lidská gastrointestinální mikrobiota ve svém zdravém stavu obsahuje 500 až 2 000 druhů a její rozmanitost přispívá k fyziologické střevní funkci [1, 2]. Hustota mikroorganismů v gastrointestinálním traktu je proměnlivá, zvyšuje se aborálně a je nejvyšší v tlustém střevě. Většina střevní mikrobioty je řazena mezi přísné anaeroby. U zdravých dospělých lidí v zastoupení střevní mikrobioty dominují taxony patřící ke kmenům *Bacteroidetes* a *Firmicutes*, avšak s obrovskou interindividuální variabilitou zapříčiněnou zejména dietními návyky [2].

Střevní mikrobiota plní mnoho funkcí v metabolismu člověka (syntéza vitaminů, produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA), metabolismus žlučových kyselin, degradace xenobiotik, interakce s léčivými látkami), ovlivňuje motilitu gastrointestinálního traktu, reguluje funkci slizniční bariéry a obnovu epitelálních buněk, ovlivňuje imunitní reakce a potlačuje přemnožení střevních patogenů soutěžením o živiny a životní prostor [1]. Pro fyziologické fungování zažívacího traktu člověka je klíčová mikrobiální homeostáza, kdy vztah mezi střevními bakteriemi a hostitelem je oboustranně výhodná symbióza. Na druhém konci tohoto spektra je těžká dysbióza, stav s nízkou bakteriální diverzitou, kdy dochází k narušení mikrobiální rovnováhy a poškození hostitele [3]. Přestože většina studií naznačuje, že vazby mezi mikrobiomem a nemocí jsou asociativní, v posledních letech je stále více důkazů, že mikrobiota hraje i kauzální roli v patofyziologii vzniku i průběhu řady onemocnění [1, 4, 6, 7]. Mezi nejvíce diskutované mechanismy patří vliv produktů střevní mikrobiální flóry, včetně mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA). Butyrát produkující bakterie cestou SCFA dodávají energii střevním epitelálním buňkám, udržují funkční bariérovou funkci střeva, stimulují produkci ochranného hlenu a sekrečního imunoglobulinu IgA, a tím mají protektivní vliv před zánětem a infekcí [1]. Mikrobiota adherující na střevní epitel má pravděpodobně také zásadní vliv na vyhrávaní lidského imunitního systému cestou stimulačních signálů pro pomocné T-lymfocyty. V animálních studiích bylo prokázáno, že germ-free (bezmikrobní) myši mají významně redukováné lymfatické uzliny v gastrointestinálním traktu [2]. Interakce střevní mikrobioty s imunitním systémem ovlivňuje také vnímavost organismu k rozvoji autoimunitních onemocnění [6, 8]. Gramnegativní bakterie (*Bacteroidetes* aj.) obsahují ve své buněčné stěně lipopolysacharidy (LPS), silné aktivátory imunitní odpovědi [7]. Cirkulující hladiny LPS jsou zvýšené například u obézních DM2T myši, potkanů i lidí. Naopak produkce SCFA snižuje sekreci prozánětlivých cytokinů a ovlivňuje bariérovou funkci střeva správným fungováním mezibuněčných spojení pomocí „tight junctions“ [7]. Propustnost střevní sliznice je zcela zásadní pro homeostázu organismu. Narušení střevní bariéry umožňuje průnik toxinů a antigenů

z lumen střeva do krevního oběhu a translokaci prozánětlivých podnětů do lamina propria střevní sliznice. Následná kaskáda změn zprostředkovaná zánětlivými cytokiny vede k aktivaci lokální i systémové imunitní reakce, apoptóze enterocytů a dalšímu průniku mikrobů a toxinů do submukózy. Tento patologický stav zvýšené propustnosti střevní sliznice se nazývá „leaky gut“ [9]. Alzheimerova choroba, diabetes mellitus, malignity nebo autoimunitní choroby jsou asociované se střevní dysbiózou, dysfunkcí střevní bariéry a mikrobiální translokací [9]. Střevní mikrobiota je tedy zásadní pro správné fungování imunitního systému, ovlivňuje fyziologické pochody lidského organismu a udržuje integritu epitelální bariéry střeva. Aktivní modulace střevní mikrobioty může ovlivnit vznik i průběh imunitních a metabolických chorob u vnímavých jedinců, stejně jako posílit přirozenou obranyschopnost organismu během nemoci.

Specifika střevní mikrobioty u pacientů na JIP

Prvotní inzult způsobující kritické onemocnění má zásadní vliv na změnu složení střevní mikrobioty. Během prvních šesti hodin po vzniku kritického onemocnění dojde ke ztrátě až 90 % komenzálních mikroorganismů a je následováno přemnožením střevních patogenů [10]. Extrémní míra dysbiózy u pacientů na jednotce intenzivní péče (JIP) je spojena se zvýšenou náchylností k orgánovému selhání, sepsi a septickému šoku [10]. Analýza mikrobioty pacientů na JIP, kteří byli v sepsi nebo v septickém šoku, vykazuje specifické dysbiotické „JIP enterotypy“, které není možné vysvětlit vlastnostmi hostitele nebo vnějšími faktory a koreluje s klinickými příznaky i APACHE skóre pacientů [5, 10]. Mezi hlavní zevní faktory ovlivňující mikrobiotu kriticky nemocných pacientů patří invazivní vstupy (endotracheální intubace, nasogastrické sondy, intravaskulární katetry), medikace (antibiotika, PPI, sedativa, opiáty, systémové katecholaminy) a reakce těla na stresové podněty (snížená produkce ochranného hlenu žaludku, hypoperfúze střevní stěny atd.). Mezi další faktory patří katabolické hladovění a snížená pohyblivost střev, která ovlivňuje eliminaci bakterií z gastrointestinálního traktu. Ischemie a reperfúze střevní stěny způsobuje „leaky gut“, změnu kyslíkového gradientu a sníženou sekreci mikrobiálních peptidů a IgA střevní sliznicí. Tyto procesy vedou k pomnožení patogenních bakterií (*Proteobacteria* aj.) na úkor mikroorganismů produkujících SCFA (*Firmicutes* a *Bacteroidetes*) nebo protizánětlivých druhů jako *Faecalibacterium* [11].

Mezi faktory, které ovlivňují střevní mikrobiotu zcela zásadně se řadí antibiotická terapie. Bylo popsáno (The US Centers for Disease Control), že 55 % všech hospitalizovaných a 70 % pacientů na JIP dostává během pobytu v nemocnici antibiotika [13]. Více než třetina podávaných antibiotik je indikována zbytečně či v rozporu s platnými doporučeními [14]. Nadužívání antibiotik vede mimo jiné k vyšší incidenci infekce CD (*Clostridioides difficile*), vzniku multirezistentních bakteriálních infekcí a pravděpodobně i ovlivnění buněčného energetického metabolismu poškozením mitochondrií, které dále přispívá k orgánovému selhání [13].

Faktory narušující střevní mikrobiální homeostázu vedou k apoptóze střevních epitelálních buněk, ke snížení integrity vrstvy hlenu, narušení tight junction a následnému průniku mikroorganismů a toxinů střevní stěnou do systémového oběhu cestou ductus thoracicus, což pravděpodobně přispívá k vyššímu počtu nosokomiálních infekcí, sepsi a orgánovému selhání (MODS) [11]. Při sepsi je také narušen vliv mikrobioty na imunitu hostitele cestou aktivace a diferenciací imunitních

buněk nebo sníženou produkcí antimikrobiálních peptidů. Narušení této křehké rovnováhy může vést k vystupňování zánětu se zvýšenou produkcí zánětlivých cytokinů nebo naopak k vyčerpání imunitního systému cestou imunitní dysregulace [11]. U potkanů byla dysbióza u sepse asociovaná se známkami encefalopatie [15]. V longitudinální studii případů a kontrol s téměř 11 000 pacienty bylo demonstrováno, že nemocní hospitalizovaní s onemocněními asociovanými s dysbiózou, měli výrazně zvýšené riziko závažné sepse 90 dní po propuštění z nemocnice oproti pacientům hospitalizovaných pro onemocnění nesouvisející s narušenou střevní mikrobiotou [16].

Možnosti ovlivnění složení střevní mikrobioty na JIP

Intervence zaměřené na střevní mikrobiotu jsou v medicíně často používané a některé z nových metod jsou zvažovány jako potenciálně atraktivní možnosti léčby. Mezi hlavními pilíři snahy o zachování funkční fyziologické mikrobioty je dodržení zásad racionální antibiotické terapie na JIP. Lze shrnout, že nejen eliminace patogenů, které mohou způsobit onemocnění, ale také zachování nebo obnovení „zdravého“ mikrobiomu během kritických stavů je zcela zásadní.

V lékařské praxi bylo použito mnoho metod ve snaze o manipulaci s hostitelskými bakteriemi. Patří mezi ně zejména prebiotika, probiotika nebo fekální mikrobiální transplantace (FMT). Prebiotika jsou složky potravy, nejčastěji oligosacharidy rostlinného původu nestravitelné pro člověka, které indukují růst nebo aktivitu zdravých prospěšných mikroorganismů. Probiotika jsou živé nepatogenní mikroorganismy, které mohou chránit střevní bariéru, zmírnit přemnožení patogenů, snížit translokaci bakterií a zabránit infekci. Výsledky klinických studií na užití probiotik u kriticky nemocných jsou rozporuplné. V systematickém review a metaanalýze RCT z roku 2020 nebylo podávání probiotik u kriticky nemocných pacientů na JIP spojeno se statisticky významným zkrácením délky hospitalizace, ale snížilo výskyt VAP (ventilator-associated pneumonia), trvání mechanické ventilace, délku pobytu na JIP, výskyt průjmu a nemocniční mortalitu [17, 18]. Jiná metaanalýza 30 RCT dospěla k závěru, že probiotická terapie byla spojena s významným snížením infekce včetně VAP u kriticky nemocných, ale neměla žádný významný vliv na mortalitu, délku hospitalizace nebo průjem [19]. Další metaanalýza 63 RCT v JAMA, která zahrnovala 11 811 účastníků, popsala statisticky významnou souvislost profylaktického či léčebného podávání probiotik se snížením průjmu spojeného s antibiotickou léčbou [20]. Tato data přispívají v řady autorů k názoru, že by probiotika mohla být indikována k prevenci infekce na JIP [21]. Na to, že modulace střevní mikrobioty probiotiky u rizikových pacientů s sebou může nést i řadu rizik, poukázala publikace popisující fungemii *Saccharomyces cerevisiae* u pacientů na JIP léčených probiotiky obsahující *Saccharomyces boulardii*, kde se při genetické analýze kmeny z těchto probiotických kapslí shodovaly s klinickými izoláty od pacientů [22]. Další závažné nežádoucí účinky související s probiotickou terapií byly popsány také v multicentrické, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované klinické studii u pacientů s těžkou akutní pankreatitidou, kterým bylo podáno subpyloricky enterální multidruhé probiotikum. Ve skupině, která dostávala probiotika, zemřelo 24 ze 152 pacientů (16 %), oproti skupině s placebem kde zemřelo 9 ze 144 pacientů (6 %) [23]. Nekróza tenkého střeva a následná mortalita byly prav-

děpodobně způsobeny kombinací poškození střevních epitelálních buněk proteolytickými pankreatickými enzymy spolu s podanou probiotickou terapií. Tato data poukazují na nutnost zvýšené opatrnosti při použití probiotik, zvláště u imunosuprimovaných nebo kriticky nemocných pacientů.

Jako další metoda, která může významně měnit střevní mikrobiotu, se jeví fekální mikrobiální transplantace (FMT). Zdá se, že navýšením množství komenzálních protektivních bakterií střeva spolu s jejich mikrobiálními produkty cestou FMT může zamezit růstu patogenů, a tím zastavit progresi dysbiózy a jejich následků. Tento koncept je již často úspěšně používán při léčbě CDI, dokonce i u pacientů na JIP.

Fekální mikrobiální transplantace – princip a zavedené indikace mimo intenzivní péči

Metodou fekální mikrobiální transplantace (FMT) se rozumí přenos minimálně zpracované stolice s mikroorganismy (zejména bakteriemi) a jejich produkty od zdravého dárce do zažívacího traktu příjemce. Aplikaci zpracované stolice lze provést horní cestou (pomocí kapsle, gastrokopie nebo nasojejunální sondy) nebo dolní cestou (klyzmatem, sigmoidoskopií nebo kolonoskopií). Cílem tohoto výkonu je obnovení fyziologické diversity střevní mikrobioty příjemce a zamezení rozvoje a následkům chorob, které dysbióza způsobuje či ovlivňuje (klostridiová kolitida, nespecifické střevní záněty (IBD), syndrom dráždivého tračníku, metabolický syndrom atd.). Tato metoda je dosud nejvíce prozkoumána při léčbě recidivující klostridiové kolitidy, kdy mnoho studií potvrdilo, že kromě potlačení infekce antibiotiky je zásadní i obnova vlastní zdravé střevní mikrobioty, která může „bojovat“ s patogeny a zabránit tak reinfekcím. FMT není jen přenos bakterií ze stolice dárce do střev příjemce. V infuzi roztoku z dárcovské stolice jsou kromě živých mikroorganismů pro dosažení efektu důležité i mrtvé mikroorganismy, jejich metabolické produkty a odloupané střevní epitelie dárce. V jedné malé studii na pěti pacientech s recidivující klostridiovou kolitidou bylo přenosem sterilního filtrátu z dárcovské stolice (filtrací odstraněny malé částice a bakterie) nasojejunální sondou dosaženo ústupu průjmů na minimálně šest měsíců [24].

Přestože je FMT zejména v léčbě klostridiové infekce (CDI) zavedenou léčebnou metodou, její široké použití má řadu omezení. Dosud nejsou schváleny jednotné doporučené postupy ohledně výběru a testování vhodných dárců a stejně tak je samotný protokol FMT veden v různých zemích i jednotlivých centrech odlišně. Vzhledem k výše uvedenému je porovnávání studií se změřením na FMT zatíženo chybou při rozdílném vedeném protokolu, počtu opakování aplikace, samotné přípravě transplantátu či výběru dárců. I přes obavy ohledně bezpečnosti této metody však bylo v dosavadních studiích prokázáno, že FMT je bezpečná a účinná metoda, dokonce u imunokompromitovaných pacientů [25]. Závažné komplikace FMT jsou z dostupných dat pouze ojedinělé a související většinou s aplikací, jako například aspirace po podání transplantátu horní cestou, krvácení do horní části gastrointestinálního traktu po zavedení nasogastrické sondy, perforace tlustého střeva během kolonoskopie, nebo raritně přenos multi-rezistentních bakterií s infekcí dárce [26]. Zdá se, že aplikace do dolního gastrointestinálního traktu má lepší bezpečnostní profil a vyšší účinnost [27].

Podle mezinárodních doporučených postupů je FMT indikována pouze u pacientů s rekurentní CDI, kteří absolvovali odpovídající léčbu antibiotiky po dobu alespoň dvou epizod CDI, u nichž se následně objeví třetí nebo

další epizoda [27, 30]. Rekurentní CDI se vyskytuje u 10–25 % pacientů s CDI léčených antimikrobiální terapií. Účinnost FMT při terapii rekurentní CDI byla v RCT 70–90 % a je finančně efektivní ve srovnání se samostatnou antibiotickou léčbou [27]. Vyšší úspěšnost FMT byla v této indikaci popsána po podání cestou kolonoskopie než klyzmatem či orální cestou [27, 32]. Přestože opakované podání FMT zvyšuje míru vyléčení, americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) obecně doporučuje pouze jedno podání. FMT lze dle doporučení zvážit také jako terapeutickou možnost pro závažné a fulminantní CDI (definované jako závažné CDI s hypotenzí nebo šokem, ileem či toxickým megakolonem) bez odpovědi na standardní terapii po 48 hodinách u pacientů nevhodných k chirurgickému výkonu. Stále není dostatek důkazů k doporučení FMT pro léčbu první epizody CDI [27].

Použití FMT u kriticky nemocných pacientů

Závažné formy infekcí *Clostridioides difficile* (CD)

Nejvíce dokumentovaných případů léčby kriticky nemocných pacientů pomocí FMT je z indikace závažné či fulminantní kolitidy vyvolané CD. Tato terapie, která pomáhá obnovit rozmanitost střevní flóry se zdá být vysoce účinná. *Clostridioides difficile* je obligátní anaerobní, sporulující, grampozitivní tyčinka poprvé identifikovaná v roce 1935 jako *Bacillus difficilis*, v roce 1977 poprvé popsána v souvislosti s pseudomembranózní kolitidou po předchozí antibiotické terapii [36]. Bezpříznaková kolonizace *Clostridioides difficile* v zažívacím traktu se vyskytuje u 4–15 % zdravých dospělých, a až u 21 % hospitalizovaných pacientů [27]. Pokud dojde k narušení fyziologické mikrobiální diverzity střeva, jako např. při léčbě antibiotiky, mohou se tyto potenciálně patogenní mikroby pomnožit ve sliznici tlustého střeva a zvýšenou produkcí toxinů způsobit těžkou kolitidu až s nekrózou střeva. Jako rizikový pro rozvoj CDI u pacientů na JIP je věk nad 65 let, medikace (antibiotická terapie, PPI, NSAID, imunosuprese), závažné komorbidity (CHRI, DM, IBD, malignity aj.), invazivní přístupy (orotracheální intubace, nasogastriká sonda) či dlouhodobý pobyt v nemocnici [30, 37, 38]. V dnešní době je CD jedním z nejčastějších patogenů způsobujících nosokomiální infekce. CDI je zodpovědná za 15–25 % průjmů spojených s léčbou antibiotiky, z nichž nejrizikovější jsou klindamycin, cefalosporiny a fluorochinolony [43]. Průjem způsobený CDI vyvine 0,9 % ze všech hospitalizovaných pacientů a 2 % pacientů hospitalizovaných na JIP. Ze všech pacientů s průměrem na JIP je 11 % CDI pozitivních, z nichž 25 % vyvine pseudomembranózní kolitidu [45]. Mortalita pacientů s CDI je celkově 2–6 % avšak u pacientů na JIP je dle dostupných dat až 20 % [31]. Tímto se léčba pacientů s CDI stala za poslední desetiletí obrovskou finanční zátěží pro zdravotnický systém. Racionální antibiotická terapie s odpovídající dávkou a délkou léčby zůstává jedním z klíčových způsobů, jak snížit riziko závažného CDI, zejména na JIP [27, 32]. Přerušení podávání antibiotik může být komplikované, neboť bylo prokázáno, že 60 % pacientů s CDI na JIP má souběžně dokumentovanou infekci léčenou antimikrobiálními látkami s významnou aktivitou proti anaerobům, kteří hrají v ochranné střevní diverzitě důležitou roli [38, 41, 49]. Antibiotická terapie je na druhé straně metodou volby pro primární terapii CDI. Vankomycin i metronidazol působí proti vegetativním formám CD. Jejich nevýhodou je, že neinhibují tvorbu spor, vedou k významnému narušení střevní mikrobiální diverzity, a tím jsou zodpovědné za častou rekurenci CDI. Fidaxomicin inhibuje sporulaci, je specifitější s menším

ovlivněním střevního mikrobiomu než vankomycin, a je tedy méně rizikový pro rozvoj rekurentní CDI (rCDI). Jeho zásadní nevýhodou je cena [49]. Asi u 20–30 % pacientů s primární CDI se vyvíjí rekurentní infekce zejména v důsledku přetrvávání spor v gastrointestinálním traktu, proto se riziko relapsu zvyšuje s každou další recidivou. Pokud u pacientů se závažnou formou CDI dojde k progresi onemocnění s příznaky hypotenze, šoku, ileu či megakolonem, označujeme toto onemocnění jako fulminantní CDI [27]. Pacienti s fulminantní kolitidou jsou často kriticky nemocní nebo starší lidé s mnohočetnými komorbiditami a záchranná FMT pro ně může být účinnější a bezpečnější terapií než operace [27, 51, 52]. V kohortové studii u 58 pacientů na ICU s pozitivitou CD, 33 % pacientů vyvinulo septický šok s mortalitou 28 %. Jako nezávislé prediktory mortality bylo stanoveno SOFA skóre a věk, naopak Charlsonovo skóre ≥ 3 , pohlaví či souběžná infekce nebyly významnými prediktory mortality [42]. Kolektomie u fulminantní CDI vede k úmrtnosti kolem 50 % a existují pro ni absolutní indikace jako je ischemie tlustého střeva nebo perforace. Nedávná data naznačují, že FMT může u polymorbidních pacientů s fulminantní kolitidou významně snížit úmrtnost. Retrospektivní kohortová studie se 48 kriticky nemocnými pacienty na JIP porovnávala terapii antibiotiky s FMT vs. terapii samotnými antibiotiky (standard péče) u kriticky nemocných pacientů se závažnou nebo fulminantní CDI. U pacientů, kteří dostali FMT, došlo k 77% snížení relativního rizika úmrtí [54]. Tato data podpořila retrospektivní kohortová studii se 111 pacienty se závažnou CDI, kde časná FMT dramaticky snížila úmrtnost oproti kontrolní skupině léčené pouze standardní antibiotickou terapií (12,1 %, respektive 42,2 %) a byla doporučena autory jako součást léčby první volby v této indikaci [57]. Podobná data byla publikována v multicentrické studii u 146 pacientů vyššího věku (65 let nebo starších) s rekurentní, závažnou nebo komplikovanou CDI, kde léčebná odpověď po jedné aplikaci FMT dosahovala 82 %, 91 % a 66 % [58]. Existuje řada dalších publikací o účinnosti FMT u pacientů s CDI v kritickém stavu na JIP, kde je tato metoda opakovaně popsána jako účinná a bezpečná dokonce i s prokázaným poklesem počtu kolektomií a mortality [52, 55, 56].

Závažné formy nespecifických střevních zánětů (IBD)

Také u kriticky nemocných pacientů s IBD je opakovaně popsán příznivý efekt FMT terapie. IBD je onemocněním charakterizované chronickým zánětem gastrointestinálního traktu zahrnující ulcerózní kolitidu (UC) a Crohnovu chorobu (CD). Střevní mikrobiota u těchto pacientů vykazuje výrazně sníženou diverzitu, vyšší zastoupení potenciálních patogenů a naopak snížený počet butyrát produkujících bakterií. Míra dysbiózy u těchto pacientů ovlivňuje průběh a klinickou manifestaci IBD [59]. Pacienti s IBD mají vyšší riziko rozvoje a horší klinický průběh CDI, včetně vyššího rizika recidivy CDI, nutnosti kolektomie i mortality [61]. Přestože FMT je jako léčebná metoda pro CDI zavedena po celá desetiletí, její využití pro IBD začalo až v roce 2012 [62]. Použití metody FMT v indikaci léčby CDI bylo u pacientů s IBD méně úspěšné než u pacientů bez IBD (74,4 % vs. 92,1 %; $P = 0,0018$) pravděpodobně kvůli vyšší míře dysbiózy způsobené vlastním střevním zánětem. Je zajímavé, že část pacientů s IBD (25,6 %) měla klinicky významný relaps IBD po FMT [63, 64].

RCT popisující použití FMT u pacientů s IBD prokazují klinické, endoskopické a histologické zlepšení ve výrazně větším procentu než placebo [65, 66]. Existuje několik případů kriticky nemocných pacientů s IBD, u nichž byla

FMT úspěšně použita jako záchranná léčba. Prospektivní studie jednoho centra popsala pacienty s refrakterní UC, u nichž selhala protizánětlivá a imunosupresivní terapie, a FMT byla jejich poslední šance před operací. Po záchranné FMT bylo u 43,3 % pacientů dosaženo klinické, endoskopické a laboratorní remise a 26,7 % pacientů dosáhlo klinické remise na konci 12. týdne bez závažných nežádoucích účinků u většiny pacientů. Podle těchto zjištění lze FMT považovat za možnou modalitu záchranné léčby před chirurgickým zákrokem u pacientů s refrakterní UC [67].

Použití u imunokompromitovaných pacientů

FMT se jeví jako účinná a bezpečná metoda také u imunokompromitovaných pacientů. Multicentrická retrospektivní studie u 94 pacientů po transplantaci solidních orgánů (SOT) léčených pro rekurentní, závažnou nebo fulminantní CDI antibiotiky spolu s FMT popsala 63,8 % míru primárního vyléčení (60/94) v prvním měsíci po FMT a 91,3 % (84/92) po třech měsících léčby. Přestože se jednalo o vysoce rizikovou skupinu pacientů, závažné nežádoucí účinky související s FMT se vyskytly pouze ve 3,2 % případů bez zaznamenané bakteriémie související s FMT [68]. Účinnost a bezpečnost FMT u takto vysoce rizikové populace potvrdila multicentrická retrospektivní studie u 75 dospělých imunokompromitovaných pacientů s rekurentní, závažnou nebo komplikovanou CDI, která prokázala, že FMT je u těchto křehkých pacientů (HIV/AIDS, transplantace solidních orgánů, onkologické choroby atd.) účinná (míra vyléčení 78 %) bez významnějších komplikací [25].

Mezi zajímavou indikaci použité FMT patří kazuistika tří pacientů s těžkou refrakterní kolitidou (acute graft-versus-host disease GI-aGvHD) po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (allo-HSCT), kde se FMT prokázala jako atraktivní léčebná modalita s ústupem symptomů po opakované FMT navzdory snížení souběžné imunosupresivní medikace. Je zajímavé, že i přes dočasné vysazení profylaktických antibiotik (na ochranu transplantované mikrobioty) nebyly pozorovány jakékoli infekční komplikace, bakteriémie či systémové infekce související s FMT [69].

Septický stav při závažné střevní dysmikrobii

Limitovaná data ukazují, že FMT by mohla obnovit zdravou střevní mikroflóru a pomoci během léčby septického stavu při těžké dysmikrobii na JIP. Existuje pouze několik kazuistik popisujících tyto zkušenosti. První z roku 2015 popisuje 44letou ženu v septickém šoku s profúzním vodnatým průjemem a dysbiózou. Po FMT u ní výrazně poklesl počet stolic, její klinický stav se zlepšil spolu se zvýšením počtu kmenů a snížením oportunních mikroorganismů ve stolici [70]. Další kazuistika z roku 2016 popisuje případ dvou mužů (65 let a 84 let), u nichž se během hospitalizace vyvinul MODS, septický šok a profúzní vodnatý průjem. Z důvodu zjištění závažné střevní dysbiózy byla indikována FMT, po které se u obou pacientů zlepšil klinický stav spolu s nárůstem kmenů (zejména *Firmicutes*) a snížením oportunních organismů ve stolici doprovázeným snížením hladin serologických markerů zánětu [71]. Podobné jednotlivé kazuistiky efektivního využití FMT u pacientů v sepsi jsou v literatuře dohledatelné, ale je potřeba je vnímat opatrně vzhledem k nemožnosti ověření těchto dat kontrolovanými studiemi [72, 73].

Postantibiotické průjmy

Nedávná čínská práce popisuje sérii 18 kriticky nemocných pacientů z JIP s průměrem asociovaným s antibiotickou terapií (AAD), kteří byli úspěšně léčeni záchrannou FMT z čínské *fmtBanky*. Průměrné skóre APACHE II při přijetí na JIP bylo $21,7 \pm 8,3$ (rozmezí 11–37) a všichni pacienti měli komplikovanou extraintestinální infekci. Většina pacientů dosáhla klinického zlepšení a poklesu laboratorních parametrů zánětu ve srovnání s hodnotami před FMT bez závažných komplikací souvisejících s FMT [74].

Směry dalšího výzkumu a závěr

Všechna tato uvedená data společně naznačují významnou souvislost mezi obnovením střevní mikrobioty a zlepšením klinického stavu kriticky nemocných pacientů. Metoda FMT, dosud používaná výhradně v indikaci CDI, se zdá být slibnou terapeutickou možností také u kriticky nemocných pacientů v jiných indikacích. FMT má zejména potenciál zkrátit trvání postantibiotické dysmikrobie, ulevit úporným průjmům, redukovat nálož antibiotiky vyselektovaných patogenních bakterií ve střevě, a tím redukovat incidenci obtížně léčitelných pozdních nosokomiálních infekcí způsobených nosokomiálními kmeny. Na druhé straně je podání živých baktérií do střeva kriticky nemocného s narušenou intestinální bariérou spojeno s rizikem translokace, bakteriemií, sepsí a exacerbací prozánětlivého stavu s potenciálními katastrofickými následky. Je zřejmé, že skutečný poměr přínos/riziko mohou odhalit jen dobře designované prospektivní, kontrolované a randomizované studie. Mezi hlavní bariéry jejich provedení patří chybějící standardizace postupů FMT od výběru a vyšetření dárce, přes zpracování dárcovské stolice na transplantát, jeho skladování a cestu, způsob a frekvenci použití, až po nezbytné minimální standardy výběru příjemců a periprocudální monitorace nežádoucích účinků. Prvním logickým krokem je definice standardizovaného postupu (Standard operating procedure, SOP) pro přípravu a použití FMT. Na našem pracovišti takové SOPs vznikají a budou brzy publikovány [75]. Státní ústav pro kontrolu léčiv svým stanoviskem z roku 2016 rozhodl, že FMT je nutné považovat za léčivo, a klinické studie na FMT se tak podřizují Zákonu o klinickém hodnocení léčiv a dobrou klinickou praxí. První prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie na ověření bezpečnosti a mikrobiologické účinnosti FMT u stabilních kriticky nemocných s postantibiotickým průjemem je ve fázi schvalování SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv). Publikaci protokolu a zahájení náboru pacientů plánujeme na rok 2022. K uvedení FMT do rutinní praxe na JIP je ještě dlouhá cesta a my jsme na jejím začátku.

*Zkratky: DM – diabetes mellitus, APACHE skóre – (Acute Physiological And Chronic Health Evaluation) skórovací systém, SCFA (short-chain fatty acids) – mastné kyseliny s krátkým řetězcem, JIP – jednotka intenzivní péče, VAP (ventilator-associated pneumonia) – ventilátorová pneumonie, RCT (randomized control trials) – randomizované kontrolované studie, FMT – fekální mikrobiální transplantace, CDI – infekce *Clostridioides difficile*, IBD (inflammatory bowel diseases) – nespecifické střevní záněty, PPI – inhibitory protonové pumpy, NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) – nesteroidní antiflogistika, CHRI – chronická renální insuficience, MODS (multiple organ dysfunction syndrome) – syndrom multiorganové dysfunkce.*

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. **Financování:** žádné.

LITERATURA

- Khanna S. Microbiota Replacement Therapies: Innovation in Gastrointestinal Care. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Jan;103(1):102-111. doi: 10.1002/cpt.923. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29071710.
- Wen L, Duffy A. Factors Influencing the Gut Microbiota, Inflammation, and Type 2 Diabetes. *J Nutr.* 2017 Jul;147(7):1468S-1475S. doi: 10.3945/jn.116.240754. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28615382; PMCID: PMC5483960.
- Al-Rashidi HE. Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2021, ISSN 1319-562X, <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.10.068>.
- Rastelli M, Knauf C, Cani PD. Gut Microbes and Health: A Focus on the Mechanisms Linking Microbes, Obesity, and Related Disorders. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 May;26(5):792-800. doi: 10.1002/oby.22175. PMID: 29687645; PMCID: PMC5947576.
- Liu W, Cheng M, Li J, Zhang P, Fan H, Hu Q, et al. Classification of the Gut Microbiota of Patients in Intensive Care Units During Development of Sepsis and Septic Shock. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2020 Dec;18(6):696-707. doi: 10.1016/j.gpb.2020.06.011. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33607294; PMCID: PMC8377022.
- Kverka M, Tlaskalova-Hogenova H. Two faces of microbiota in inflammatory and autoimmune diseases: triggers and drugs. *APMIS*. 2013 May;121(5):403-421. doi: 10.1111/apm.12007. Epub 2012 Oct 24. PMID: 23094605.
- Carvalho BM, Saad MJ. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:986734. doi: 10.1155/2013/986734. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23840101; PMCID: PMC3694527.
- McLean MH, Dieguez D Jr, Miller LM, Young HA. Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases? *Gut*. 2015 Feb;64(2):332-41. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308514. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25416067; PMCID: PMC6288812.
- Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2017 May 23;8:598. doi: 10.3389/fimmu.2017.00598. PMID: 28588585; PMCID: PMC5440529.
- McClave SA, Patel J, Bhutiani N. Should fecal microbial transplantation be used in the ICU? *Curr Opin Crit Care*. 2018 Apr;24(2):105-111. doi: 10.1097/MCC.0000000000000489. PMID: 29432297.
- Nakov R, Segal JP, Settanni CR, Bibbò S, Gasbarrini A, Cammarota G, et al. Microbiome: what intensivists should know. *Minerva Anesthesiol*. 2020 Jul;86(7):777-785. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14278-0. Epub 2020 May 5. PMID: 32368882.
- Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med*. 1969 Nov 20;281(21):1137-1140. doi: 10.1056/NEJM196911202812101. PMID: 4899868.
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323-9. doi: 10.1001/jama.2009.1754. PMID: 19952319.
- McClave SA, Lowen CC, Martindale RG. The 2016 ESPEN Arvid Wretling lecture: The gut in stress. *Clin Nutr*. 2018 Feb;37(1):19-36. doi: 10.1016/j.clnu.2017.07.015. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28818344.
- Li S, Lv J, Li J, Zhao Z, Guo H, Zhang Y, et al. Intestinal microbiota impact sepsis associated encephalopathy via the vagus nerve. *Neurosci Lett*. 2018 Jan 1;662:98-104. doi: 10.1016/j.neulet.2017.10.008. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28993208.
- Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 1;192(5):581-588. doi: 10.1164/rccm.201503-0483OC. PMID: 26016947; PMCID: PMC4595694.
- Batra P, Soni KD, Mathur P. Efficacy of probiotics in the prevention of VAP in critically ill ICU patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *J Intensive Care*. 2020 Oct 15;8:81. doi: 10.1186/s40560-020-00487-8. PMID: 33082958; PMCID: PMC7561245.
- Shimizu K, Hirose T, Ogura H. Efficacy of probiotics in the prevention of diarrhea in ventilated critically ill ICU patients: meta-analysis of randomized control trials. *J Intensive Care*. 2021 Oct 15;9:62. doi: 10.1186/s40560-021-00567-3. PMID: 34667617; PMCID: PMC8517300.
- Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016 Aug 19;19:262. doi: 10.1186/s13054-016-1434-y. Erratum in: *Crit Care*. 2017 Feb 27;21(1):42. PMID: 27538711; PMCID: PMC4991010.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1959-1569. doi: 10.1001/jama.2012.3507. PMID: 22570464.
- Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and 'dysbiosis therapy' in critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2016 Aug;22(4):347-353. doi: 10.1097/MCC.0000000000000321. PMID: 27327243; PMCID: PMC5065053.22.
- Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros JM, Pérez MJ, Sánchez-Somolinos M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis*. 2005 Jun 1;40(11):1625-1634. doi: 10.1086/429916. Epub 2005 Apr 25. PMID: 15889360.
- Bongaerts GP, Severijnen RS. A reassessment of the PROPATRIA study and its implications for probiotic therapy. *Nat Biotechnol*. 2016 Jan;34(1):55-63. doi: 10.1038/nbt.3436. PMID: 26744983.
- Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, Moltzau-Anderson J, Bharti R, Grasis JA, et al. Efficacy of Sterile Fecal Filtrate Transfer for Treating Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):799-811.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.11.010. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27866880.
- Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jul;109(7):1065-1071. doi: 10.1038/ajg.2014.133. Epub 2014 Jun 3. PMID: 24890442; PMCID: PMC5537742.
- DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, et al. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):2043-2050. doi: 10.1056/NEJMoa1910437. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31665575.
- Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2021 Jun 1;116(6):1124-1147. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278. PMID: 34003176.
- Kump P, Wurm P, Gröchenig HP, Wenzl H, Petritsch W, Halwachs B, et al. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(1):67-77. doi: 10.1111/apt.14387. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29052237; PMCID: PMC5765501.
- Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Sep;46(5):479-493. doi: 10.1111/apt.14201. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28707337.
- De Roo AC, Regenbogen SE. *Clostridium difficile* Infection: An Epidemiology Update. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020 Mar;33(2):49-57. doi: 10.1055/s-0040-1701229. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32104156; PMCID: PMC7042002.
- Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2021 Jun 1;116(6):1124-1147. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278. PMID: 34003176.
- van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, Allerberger F, Coia JE, Goorhuis A, van Rossen TM, Ooijsvaar RE, Burns K, Scharvik Oleesen BR, Tschudin-Sutter S, Wilcox MH, Vehreschild MJGT, Fitzpatrick F, Kuijper E, et al. Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guideline document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34678515.
- Thabit AK, Alsolami MH, Baghla NA, Alsharekh RM, Almazmumi HA, Alselami AS, et al. Comparison of three current *Clostridioides difficile* infection guidelines: IDSA/SHEA, ESCMID, and ACG guidelines. *Infection*. 2019 Dec;47(6):899-909. doi: 10.1007/s15010-019-01348-9. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31428991.
- Tariq R, Pardi DS, Bartlett MG, Khanna S. Low Cure Rates in Controlled Trials of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 8;68(8):1351-1358. doi: 10.1093/cid/ciy721. PMID: 30957161.
- Lee MSL, Ramakrishna B, Moss AC, Gold HS, Branch-Elliman W. Successful treatment of fulminant *Clostridioides difficile* infection with emergent fecal microbiota transplantation in a patient with acute myeloid leukemia and prolonged, severe neutropenia. *Transpl Infect Dis*. 2020 Feb;22(1):e13216. doi: 10.1111/tid.13216. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31769569.
- Gorbach SL, Bartlett JG. Pseudomembranous enterocolitis: a review of its diverse forms. *J Infect Dis*. 1977 Mar;135 Suppl:S89-94. doi: 10.1093/infdis/135.supplement.s89. PMID: 321711.
- Maseda D, Zackular JP, Trindade B, Kirk L, Roxas JL, Rogers LM, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Alter the Microbiota and Exacerbate *Clostridium difficile* Colitis

- while Dysregulating the Inflammatory Response. *mBio*. 2019 Jan 8;10(1):e02282-18. doi: 10.1128/mBio.02282-18. PMID: 30622186; PMCID: PMC6325247.
38. Antonelli M, Martin-Loeches I, Dimopoulos G, Gasbarrini A, Vallecocchia MS. Clostridioides difficile (formerly Clostridium difficile) infection in the critically ill: an expert statement. *Intensive Care Med*. 2020 Feb;46(2):215-224. doi: 10.1007/s00134-019-05873-x. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31938827.
39. Luo Y, Tixier EN, Grinspan AM. Fecal Microbiota Transplantation for Clostridioides difficile in High-Risk Older Adults Is Associated with Early Recurrence. *Dig Dis Sci*. 2020 Dec;65(12):3647-3651. doi: 10.1007/s10620-020-06147-z. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32078714.
40. Cao F, Chen CX, Wang M, Liao HR, Wang MX, Hua SZ, et al. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect*. 2018 Jan;98(1):4-13. doi: 10.1016/j.jhin.2017.08.017. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28842261.
41. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013 Mar;41(3):693-705. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182758734. PMID: 23318494.
42. Marra AR, Edmond MB, Wenzel RP, Bearman GM. Hospital-acquired Clostridium difficile-associated disease in the intensive care unit setting: epidemiology, clinical course and outcome. *BMC Infect Dis*. 2007 May 21;7:42. doi: 10.1186/1471-2334-7-42. PMID: 17517130; PMCID: PMC1888698.
43. Schneider KM, Wirtz TH, Kroy D, Albers S, Neumann UP, Strowig T, et al. Successful Fecal Microbiota Transplantation in a Patient with Severe Complicated Clostridium difficile Infection after Liver Transplantation. *Case Rep Gastroenterol*. 2018 Feb 21;12(1):76-84. doi: 10.1159/000481937. PMID: 29606940; PMCID: PMC5869577.
44. Zhang D, Prabhu VS, Marcella SW. Attributable Healthcare Resource Utilization and Costs for Patients With Primary and Recurrent Clostridium difficile Infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018 Apr 17;66(9):1326-1332. doi: 10.1093/cid/cix1021. PMID: 29360950; PMCID: PMC5905590.
45. Karanika S, Paudel S, Zervou FN, Grigoras C, Zacharioudakis IM, Mylonakis E. Prevalence and Clinical Outcomes of Clostridium difficile Infection in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Dec 1;3(1):ofv186. doi: 10.1093/ofid/ofv186. PMID: 26788544; PMCID: PMC4716350.
46. Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, Fischer M. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet*. 2019 Aug 3;394(10196):420-431. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31266-8. PMID: 31379333.
47. Fischer M, Sipe BW, Rogers NA, Cook GK, Robb BW, Vuppalandhi R, et al. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated Clostridium difficile infection: description of a protocol with high success rate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(4):470-6. doi: 10.1111/apt.13290. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26096320.
48. Pickens CI, Wunderink RG. Principles and Practice of Antibiotic Stewardship in the ICU. *Chest*. 2019 Jul;156(1):163-171. doi: 10.1016/j.chest.2019.01.013. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30689983; PMCID: PMC7118241.
49. Al Momani LA, Abughanimeh O, Boonpheng B, Gabriel JG, Young M. Fidaxomicin vs Vancomycin for the Treatment of a First Episode of Clostridium Difficile Infection: A Meta-analysis and Systematic Review. *Cureus*. 2018 Jun 11;10(6):e2778. doi: 10.7759/cureus.2778. PMID: 30112254; PMCID: PMC6089486.
50. Penziner S, Dubrovskaya Y, Press R, Safdar A. Fidaxomicin therapy in critically ill patients with Clostridium difficile infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Mar;59(3):1776-1781. doi: 10.1128/AAC.04268-14. Epub 2014 Dec 22. PMID: 25534722; PMCID: PMC4325788.
51. Neemann K, Eichele DD, Smith PW, Bociek R, Akhtari M, Freifeld A. Fecal microbiota transplantation for fulminant Clostridium difficile infection in an allogeneic stem cell transplant patient. *Transpl Infect Dis*. 2012 Dec;14(6):E161-5. doi: 10.1111/tid.12017. Epub 2012 Nov 2. PMID: 23121625.
52. Cheng YW, Fischer M. Fecal Microbiota Transplantation: Redefining Surgical Management of Refractory Clostridium difficile Infection. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020 Mar;33(2):92-97. doi: 10.1055/s-0040-1701233. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32104162; PMCID: PMC7042019.
53. Cammarota G, Ianiro G, Magalini S, Gasbarrini A, Gui D. Decrease in Surgery for Clostridium difficile Infection After Starting a Program to Transplant Fecal Microbiota. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 15;163(6):487-488. doi: 10.7326/L15-5139. PMID: 26370022.
54. Tixier EN, Verheyen E, Ungaro RC, Grinspan AM. Faecal microbiota transplant decreases mortality in severe and fulminant Clostridioides difficile infection in critically ill patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Nov;50(10):1094-1099. doi: 10.1111/apt.15526. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31612528; PMCID: PMC6817391.
55. Cheng YW, Xu H, Phelps E, Rogers N, Sagi S, Bohm M, et al. Fecal Microbiota Transplant Decreases Mortality in Patients With Refractory Severe and Severe Complicated Clostridium difficile Infection Not Eligible for Colectomy, Fellows-in-Training Award (Colon Category). *Am. J. Gastroenterol*. 2017;112(p S48,S50).
56. Alukal J, Dutta SK, Surapaneni BK, Le M, Tabbaa O, Phillips L, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplant in 9 critically ill patients with severe and complicated Clostridium difficile infection with impending colectomy. *J Dig Dis*. 2019 Jun;20(6):301-307. doi: 10.1111/1751-2980.12750. Epub 2019 May 10. PMID: 30969003.
57. Hocquart M, Lagier JC, Cassir N, Saidani N, Eldin C, Kerbaj J, et al. Early Fecal Microbiota Transplantation Improves Survival in Severe Clostridium difficile Infections. *Clin Infect Dis*. 2018 Feb 10;66(5):645-650. doi: 10.1093/cid/cix762. PMID: 29020328.
58. Agrawal M, Aroniadis OC, Brandt LJ, Kelly C, Freeman S, Surawicz C, et al. The Long-term Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent, Severe, and Complicated Clostridium difficile Infection in 146 Elderly Individuals. *J Clin Gastroenterol*. 2016 May-Jun;50(5):403-407. doi: 10.1097/MCG.0000000000000410. PMID: 26352106.
59. Oka A, Sartor RB. Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2020 Mar;65(3):757-788. doi: 10.1007/s10620-020-06090-z. PMID: 32006212; PMCID: PMC7311927.
60. Zuo T, Ng SC. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol*. 2018 Sep 25;9:2247. doi: 10.3389/fmicb.2018.02247. PMID: 30319571; PMCID: PMC6167487.
61. Capurso L, Koch M. Infezione da Clostridium difficile e malattie infiammatorie croniche intestinali [Clostridium difficile infection and chronic inflammatory bowel disease]. *Recenti Prog Med*. 2021 Jan;112(1):42-55. Italian. doi: 10.1701/3551.35256. PMID: 33576350.
62. Tan P, Li X, Shen J, Feng Q. Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Front Pharmacol*. 2020 Sep 18;11:574533. doi: 10.3389/fphar.2020.574533. PMID: 33041818; PMCID: PMC7530266.
63. Khoruts A, Rank KM, Newman KM, Viskocil K, Vaughn BP, Hamilton MJ, et al. Inflammatory Bowel Disease Affects the Outcome of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;14(10):1433-1438. doi: 10.1016/j.cgh.2016.02.018. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26905904; PMCID: PMC5552196.
64. Fischer M, Kao D, Mehta SR, Martin T, Dimitry J, Keshteli AH, et al. Predictors of Early Failure After Fecal Microbiota Transplantation for the Therapy of Clostridium Difficile Infection: A Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2016 Jul;111(7):1024-1031. doi: 10.1038/ajg.2016.180. Epub 2016 May 17. PMID: 27185076.
65. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015 Jul;149(1):102-109.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.001. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25857665.
66. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, et al. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017 Oct 1;11(10):1180-1199. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx063. PMID: 28486648.
67. Uygun A, Ozturk K, Demirci H, Oger C, Avci IY, Turker T, et al. Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(16):e6479. doi: 10.1097/MD.00000000000006479. PMID: 28422836; PMCID: PMC5406052.
68. Cheng YW, Phelps E, Ganapini V, Khan N, Ouyang F, Xu H, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and severe Clostridium difficile infection in solid organ transplant recipients: A multicenter experience. *Am J Transplant*. 2019 Feb;19(2):501-511. doi: 10.1111/ajt.15058. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30085388; PMCID: PMC6349556.
69. Spindelboeck W, Schulz E, Uhl B, Kashofer K, Aigelsreiter A, Zinke-Cerwenka W, et al. Repeated fecal microbiota transplantations attenuate diarrhea and lead to sustained changes in the fecal microbiota in acute, refractory gastrointestinal graft-versus-host-disease. *Haematologica*. 2017 May;102(5):e210-e213. doi: 10.3324/haematol.2016.154351. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28154090; PMCID: PMC5477627.
70. Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Zhao X, Li N, et al. Successful treatment of severe sepsis and diarrhea after vagotomy utilizing fecal microbiota transplantation: a case report. *Crit Care*. 2015 Feb 9;19(1):37. doi: 10.1186/s13054-015-0738-7. PMID: 25881250; PMCID: PMC4346118.
71. Wei Y, Yang J, Wang J, Yang Y, Huang J, Gong H, et al. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis. *Crit Care*. 2016 Oct 18;20(1):332. doi: 10.1186/s13054-016-1491-2. PMID: 27751177; PMCID: PMC5067912.
72. Wurm P, Spindelboeck W, Krause R, Plank J, Fuchs G, Bashir M, et al. Antibiotic-Associated Apoptotic Enterocolitis in the Absence of a Defined Pathogen: The Role of Intestinal Microbiota Depletion. *Crit Care Med*. 2017 Jun;45(6):e600-e606. doi: 10.1097/CCM.0000000000002310. PMID: 28333760; PMCID: PMC5432091.
73. Wei Y, Li N, Xing H, Guo T, Gong H, Chen D. Effectiveness of fecal microbiota transplantation for severe diarrhea after drug-induced hypersensitivity syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(52):e18476. doi: 10.1097/MD.00000000000018476. PMID: 31876732; PMCID: PMC6946448.
74. Dai M, Liu Y, Chen W, Buch H, Shan Y, Chang L, et al. Rescue fecal microbiota transplantation for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients. *Crit Care*. 2019 Oct 21;23(1):324. doi: 10.1186/s13054-019-2604-5. PMID: 31639033; PMCID: PMC6805332.
75. Cibulková I, Řehořová V, Hajer J, Duška F. Multi-donor Fecal Microbial Transplantation for Critically Ill Patients: Rationale and Standard Operating Procedure. <https://www.preprints.org/manuscript/202112.0332/v1>.