

Czy mikrobiotę jelitową można skutecznie modyfikować?

Can we modify gut microbiota effectively?

Barbara Skrzydło-Radomańska^{1,2}, Jakub Wronecki²

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

Streszczenie

Terminem „mikrobiota” określa się wszystkie drobnoustroje (bakterie, grzyby, eukariota i wirusy) zasiedlające organizm człowieka. Ocenia się, że w skład mikrobioty wchodzi 10^{14} bakterii, z czego ponad 70% bytuje w jelicie grubym. Fizjologiczna rola mikrobioty jest bardzo szeroka i obejmuje: ochronę przed infekcjami, trawienie długołańcuchowych węglowodanów i włókien pokarmowych, produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych i syntezę witamin oraz regulację odpowiedzi immunologicznej i równowagi metabolicznej. Zaburzenia równowagi mikrobioty, czyli składu i funkcji tworzących ją drobnoustrojów nazywa się dysbiozą. Etiopatogeneza wielu chorób (alergii, cukrzycy, otyłości, nieswoistych zapaleń jelit, chorób czynnościowych przewodu pokarmowego, chorób neurodegeneracyjnych, depresji czy autyzmu) może być związana właśnie z dysbiozą. Korzystna modyfikacja mikrobioty może więc stanowić cel terapeutycznego postępowania. Metody modyfikacji mikrobioty obejmują: stosowanie probiotyków, prebiotyków i synbiotyków, antybiotyków niewchłaniających się z przewodu pokarmowego (np. rifaksymina alfa) oraz przeszczepianie (transfer) mikrobioty przewodu pokarmowego zdrowych dawców. Należy pamiętać, że korzystne właściwości probiotyków są ściśle szczepozależne, a udowodnione korzyści z ich stosowania dotyczą zapobiegania biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków i infekcji *Clostridium difficile*, leczenia ostrej biegunki infekcyjnej, poprawy tolerancji i skuteczności eradykacji *Helicobacter pylori* oraz poprawy w objawach zespołu jelita nadwrażliwego. Rifaksymina alfa jest rekomendowana w leczeniu niezaparciowej postaci zespołu jelita nadwrażliwego, eradykacji zespołu rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim oraz w cyklicznej terapii objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej. Transfer mikrobioty jelitowej stanowi skuteczną terapię nawracającej infekcji *C. difficile* oraz w dalszej perspektywie – obserwowaną obiecującą alternatywę w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Słowa kluczowe: mikrobiota jelitowa, probiotyki, eubiotyk rifaksymina alfa, transplantacja mikrobioty jelitowej

Przedrukowano za zgodą z: Gastroenterologia Kliniczna 2018; 10 (4): 123–134

Mikrobiota

Przewód pokarmowy człowieka jest zasiedlony przez miliardy drobnoustrojów tworzących kompleksowy ekosystem zwany „mikrobiotą”. Terminem tym określa się wszystkie drobnoustroje (bakterie, grzyby, wirusy i eukariota) bytujące w ludzkim organizmie oraz ich geny. Termin „mikrobiom” oznacza natomiast wyłącznie geny należące do mikrobioty, określane również wspólnie jako metagenom [1, 2]. Liczba

genów drobnoustrojów wynosi około 3–5 milionów, a więc 150-krotnie przekracza liczbę genów ludzkiego organizmu [3–5].

W zależności od odcinka przewodu pokarmowego zmieniają się rodzaj i liczba bakterii. Zdecydowana większość mikroorganizmów zasiedla zwłaszcza jelito grube, gdzie znajduje się ponad 70% całej ich masy. Ocenia się, że w skład mikrobioty jelitowej wchodzi 10^{14} drobnoustrojów, co stanowi liczbę 10 razy większą niż liczba komórek

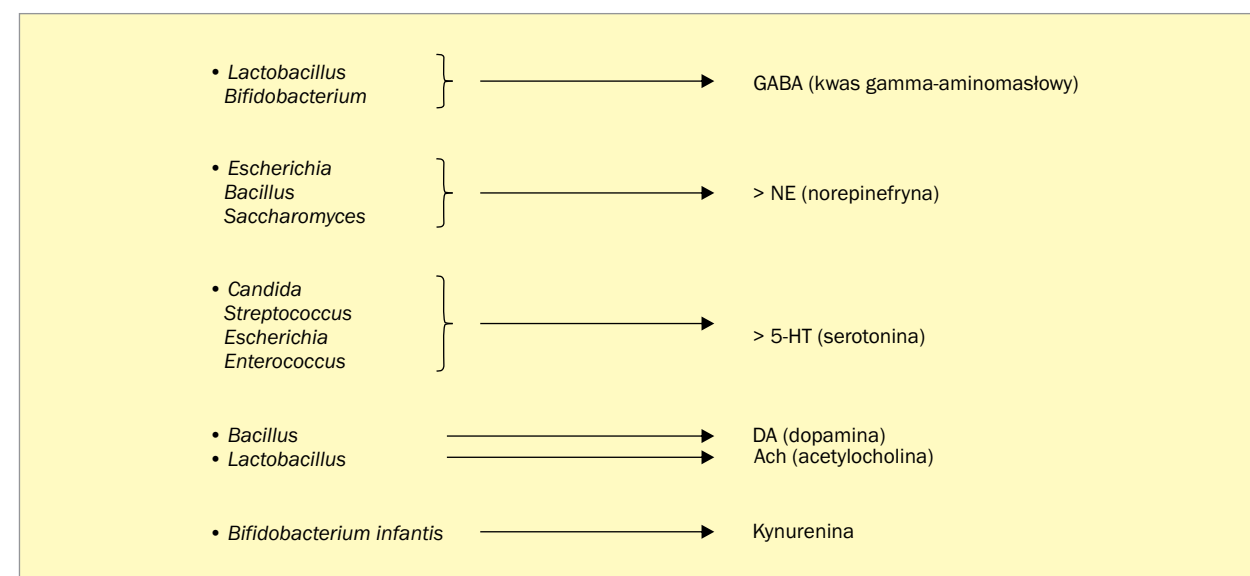
organizmu ludzkiego [3]. Bakterie te ważą łącznie tyle co mózg. Wnikliwe badania składu i mechanizmów wzajemnego oddziaływania mikrobioty jelitowej i organizmu gospodarza oraz analiza metagenomu wykazały, że mikrobiota każdego osobnika należy do jednego z trzech głównych enterotypów, charakteryzowanych na podstawie dominującego typu bakterii: *Bacteroides*, *Prevotella* lub *Ruminococcus*. Enterotypy różnią się składem, funkcją oraz odpowiedzią na składniki dietetyczne czy też na stosowaną terapię, natomiast są niezależne od płci, wieku, narodowości czy indeksu masy ciała (BMI, *body mass index*) [5].

Wyniki badań ostatnich lat wykazały, że rozwój mikrobioty jelitowej rozpoczyna się już w okresie życia płodowego, lecz intensywna kolonizacja przewodu pokarmowego następuje w chwili porodu, podczas ekspozycji na bakterie dróg rodnych (w przypadku porodu drogami natury) lub na bakterie bytujące w obszarze skóry, jeśli poród następuje drogą cięcia cesarskiego [6]. Istotne znaczenie dla regulacji składu mikrobioty ma także sposób karmienia w okresie noworodkowym, z bardzo istotną korzyścią w przypadku karmienia naturalnego mlekiem kobiecym, które prócz wartości odżywczych zawiera białka o właściwościach antibakteryjnych wobec patogenów, wydzielniczą immunoglobulinę A, bakterie (u dzieci karmionych naturalnie dominują w przewodzie pokarmowym *Bifidobacteria* i *Lactobacillus*) oraz oligosacharydy o działaniu prebiotycznym. Te ostatnie promują wzrost bakterii komensalnych (*cum mensa* po łacinie oznacza: „jedzący razem”, czyli komensal) oraz zapobiegają kolonizacji przewodu pokarmowego przez patogeny [4, 6]. Jednakże mikrobiota niemowlęcia jest bardzo niestabilna i charakteryzuje się małym zróżnicowaniem drobnoustrojów. Na dalszym etapie rozwoju mikrobioty istotne jest wprowa-

dzenie diety już nie tylko płynnej i bardziej zróżnicowanej, co umożliwia rozwój nowych gatunków bakterii i osiągnięcie właściwej wśród nich równowagi. Pod koniec pierwszego roku życia dziecko posiada wyraźny profil mikrobioty zmieniający do tej wieku dorosłego i około 2,5 roku życia jest ona wysoce podobna pod względem składu do osobnika dojrzałego. W wyniku tego następuje stopniowo uzyskanie składu mikrobioty charakterystycznej dla wieku dorosłego, która pozostaje następnie względnie stała [3, 4, 6–8].

Istotnymi czynnikami kształtującymi mikrobiotę jelitową, oprócz genomu gospodarza, są zatem czynniki epigenetyczne, do których poza wspomnianymi powyżej: sposobem porodu i rodzajem żywienia, należą późniejsza dieta, stosowanie leków (antybiotykoterapia, leki obniżające sekrecję kwasu solnego, niesteroidowe leki przeciwzapalne), przebyte choroby infekcyjne, higiena, wiek, szerokość geograficzna.

Fizjologiczna rola mikrobioty jest bardzo szeroka i obejmuje ona: ochronę przed infekcjami przewodu pokarmowego, dojrzewanie układu immunologicznego, regulację szlaków metabolicznych gospodarza, trawienie długołańcuchowych węglowodanów i włókien pokarmowych, produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, a także syntezę witamin [9, 10]. W świetle najnowszych badań należy jednak z całym naciskiem także podkreślić wpływ jelitowej mikrobioty na takie funkcje centralnego układu nerwowego, jak kształtowanie funkcji poznawczych i podstawowych wzorców zachowań, interakcje społeczne czy radzenie sobie ze stresem. Bakterie, które wchodzi w skład naszej mikrobioty, są zdolne do produkcji wielu neurochemicznych transmiterów (ryc. 1) [8, 11–13]. Na przykład ośrodkowy układ serotonergiczny, odgrywający kluczową rolę w aktywności emocjonalnej, nie rozwija się



Rycina 1. Bakterie tworzące mikrobiotę mogą generować neurotransmitery i neuromodulatory [8]

w sposób właściwy w sytuacji braku drobnoustrojów [11]. Wobec tak istotnej roli, jaką odgrywa mikrobiota, słuszne wydaje się miano „organ bakteryjny”, jakie zostało jej nadane. Organ ten stanowi składową osi mózg–jelito–mikrobiota (BGM, *brain-gut-microbiota*), która obejmuje strukturalnie: centralny układ nerwowy, układy neuroendokrynny i neuroimmunologiczny, parasympatyczna i sympatyczną część autonomicznego układu nerwowego, układ nerwowy trzewny i co najważniejsze – mikrobiotę. Składowe osi zachowują dwustronną komunikację sieci sygnałowej: te z mózgu wpływają na motorykę, czucie i sekrecję, a sygnały trzewne z jelita wywierają wpływ na funkcje ośrodkowe [14–16].

Dysbioza

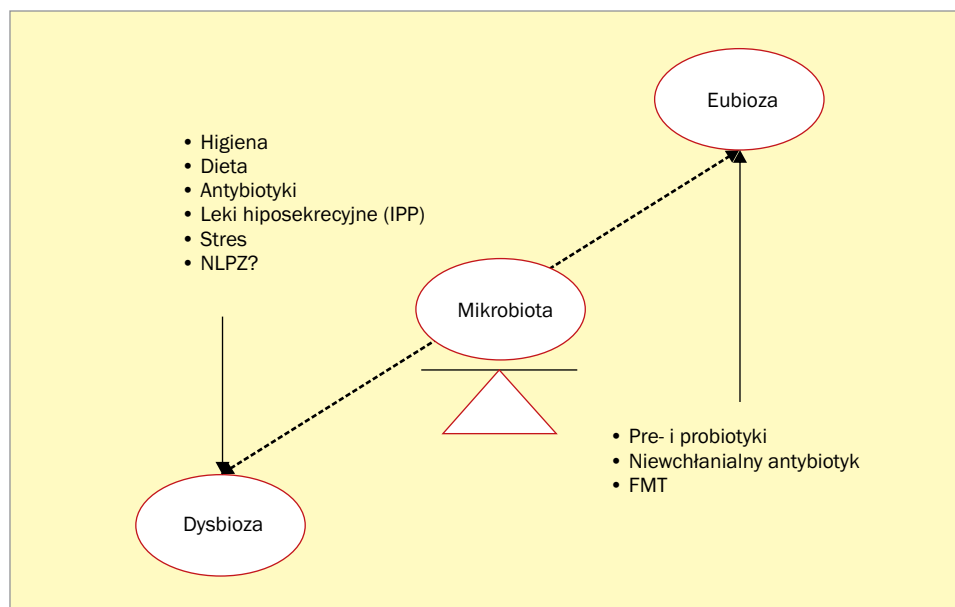
Termin „dysbioza” oznacza zaburzenia składu, proporcji i funkcji drobnoustrojów tworzących mikrobiotę. Etiopatogeneza wielu chorób jest powiązana z zaburzeniami mikrobioty, chociaż w większości nie stanowią one jedyne czynniki etiologiczne. Nie ustalono jednoznacznie konkretnego „wzorca” zaburzeń mikrobioty przypisanego dla danej jednostki chorobowej, choć wiadomo, że dysbioza odgrywa rolę w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ), chorobach czynnościowych przewodu pokarmowego z zespołem jelita nadwrażliwego na czelu, chorobach alergicznych, cukrzycy i otyłości, choroby stłuszczeniowej wątroby, miażdżycy, a także w chorobach neurodegeneracyjnych, depresji, autyzmie i schizofrenii [8, 17–20]. Najbardziej stałą cechą towarzyszącą chorobom jest mniejsze zróżnicowanie mikrobioty, gdyż wiadomo, że

zróżnicowanie genetyczne mikrobiomu (*genetic „richness”*) jest istotnym czynnikiem wpływającym na zdrowie organizmu gospodarza [1, 17, 21].

Przez wiele dziesięcioleci panowało przekonanie, że skład i struktura mikrobioty u danego gospodarza są stałe, od dzieciństwa do wieku sędziwego. W świetle wyników współczesnych badań wiadomo, że może ona ulegać zmianom, w tym idącym w kierunku dysbiozy, do czego może prowadzić bardzo wiele czynników. Należą do nich dieta, choroby infekcyjne, stosowanie antybiotykoterapii oraz leków, takich jak inhibitory pompy protonowej czy niesteroidowe leki przeciwzapalne, ponadto poziom higieny w danym środowisku czy narażenie na sytuacje stresowe [22–24].

Uznanie roli mikrobioty w zachowaniu homeostazy, a jej zaburzeń – w patogenezie wielu chorób spowodowało olbrzymie zainteresowanie metodami jej modyfikacji (ryc. 2). Do metod tych należą:

- 1) Stosowanie probiotyków i prebiotyków. Probiotyki są to żywe drobnoustroje, które podawane w odpowiednich ilościach wywierają korzystny efekt zdrowotny na organizm gospodarza. Prebiotyki są to natomiast składniki żywności, które nie podlegają trawieniu, ale selektywnie stymulują rozwój lub aktywność metaboliczną określonych dobroczynnych bakterii w jelicie grubym i w ten sposób korzystnie wpływają na stan zdrowia człowieka. Synbiotyki to probiotyki i prebiotyki stosowane łącznie.
- 2) Stosowanie antybiotyków, które działają wyłącznie w świetle przewodu pokarmowego, ponieważ nie ulegają wchłanianiu (rifaksymina alfa).
- 3) Przeszczepianie mikrobioty jelitowej od zdrowego dawcy [1, 25].



Rycina 2. Czynniki zaburzające i przywracające równowagę mikrobioty; PPI – inhibitory pompy protonowej; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; FMT – transplantacja mikrobioty jelitowej

Tabela 1. Mechanizmy działania probiotyków [1]

Powszechnie występujące (wspólne dla wielu rodzajów probiotyków)	Ochrona przed kolonizacją Wytwarzanie SCFA; wpływ na pasaż jelitowy Stabilizacja/normalizacja mikrobioty Przyspieszenie wymiany enterocytów Konkurencja z patogenami
Częste (wspólne dla poszczególnych gatunków)	Wytwarzanie witamin Bezpośredni antagonizm Stabilizacja bariery jelitowej Metabolizm soli kwasów żółciowych Aktywność enzymatyczna, neutralizacja karcynogenów
Rzadkie mechanizmy (swoiste dla poszczególnych szczepów)	Modulacja odpowiedzi immunologicznej Wytwarzanie specyficznych substancji bioaktywnych; działanie endokrynne i neurogenne

SCFA – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

Probiotyki

Dążenie do korzystnej modyfikacji mikroflory jelitowej jako profilaktyki lub leczenia wielu chorób spowodowało ogromne zainteresowanie możliwościami stosowania probiotyków. Podana powyżej definicja probiotyków została opracowana w 2001 roku oraz potwierdzona przez International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) [26].

Przy doborze zastosowania preparatu probiotycznego bardzo ważna jest znajomość identyfikacji taksonomicznej drobnoustrojów oraz świadomość, że każdy z nich powinien być identyfikowany nie tylko na podstawie rodzaju i gatunku, ale również szczepu. Właściwości probiotyków są bowiem ściśle szczepozależne, a każdy ze szczepów wymaga oddzielnych badań w celu określenia jego właściwości i skuteczności w konkretnej sytuacji klinicznej. Wyniki badań przeprowadzonych nad jednym określonym szczepem i w konkretnej dawce nie mogą być następnie ekstrapolowane na inne pokrewne, lecz niepoddane badaniom szczepu i dawki [1, 26]. Charakteryzując „idealny” optymalny szczep probiotyczny należy zatem podkreślić, że pochodzi on od człowieka, jest niepatogenny, odporny na działanie soku żołądkowego, enzymów trzustkowych i kwasów żółciowych, zdolny do przeżycia i aktywny pomimo procesów technologicznych i produkcyjnych, zdolny do adhezji do komórek nabłonka błony śluzowej jelit, antagonistyczny wobec patogenów, wpływający korzystnie na metabolizm gospodarza i jak podkreślono powyżej – przebadany klinicznie.

Oprócz probiotycznych preparatów jednoskładnikowych występują także preparaty wieloskładnikowe, których efekty kliniczne również powinny być ocenione w wiarygodnym badaniu klinicznym, gdyż efekty wspólnego działania poszczególnych szczepów mogą być zarówno synergistyczne, jak i antagonistyczne [1]. W tym miejscu należy też wspomnieć, że obecnie nie można podać ogólnych zasad dawkowania probiotyków i uzasadnione jest stosowanie takiej dawki, która w przeprowadzonym wiarygodnym badaniu u ludzi z zastosowaniem niezbędnego do wdrożenia szczepu wykazała korzystny efekt [27].

Mechanizmy działania probiotyków wciąż pozostają przedmiotem badań i dyskusji. Należy podkreślić, że nie można rozpatrywać jednego, wspólnego dla wszystkich szczepów probiotycznych mechanizmu działania. Eksperci ISAAP wyróżnili trzy zasadnicze kierunki aktywności probiotyków: 1) mechanizmy powszechnie występujące i wspólne dla wielu rodzajów probiotyków, jak na przykład wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, 2) mechanizmy częste, wspólne dla poszczególnych gatunków, jak na przykład metabolizm soli kwasów żółciowych, oraz 3) mechanizmy rzadkie, swoiste tylko dla poszczególnych szczepów (np. produkcja czynników bioaktywnych, działanie endokrynne i neurogenne, wpływ na odpowiedź immunologiczną) [26] (tab. 1).

Skuteczna klinicznie, czyli korzystna modyfikacja mikrobioty z zastosowaniem probiotyków w świetle medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*), przedstawiona na podstawie analizy badań z randomizacją (RCT, *randomized controlled trial*) lub ich metaanalizy z ostatnich lat, okazała się dotyczyć: leczenia ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci i (według *World Gastroenterology Organization* [WGO]) również u dorosłych – skrócenie biegunki o jeden dzień [1, 28, 29] oraz zapobiegania biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [30, 31]. W tym ostatnim wskazaniu najlepiej udokumentowana jest rola *Saccharomyces boulardii* oraz *Lactobacillus* GG [32–34].

W przypadku biegunki wywołanej zakażeniem *Clostridium difficile*, stanowiącym przyczynę do 25% epizodów biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków, wyniki kilku metaanaliz wykazały, że profilaktyczne zastosowanie (ocenianych łącznie) probiotyków zmniejsza ryzyko biegunki wywołanej tym zakażeniem, z naciskiem na zastosowanie probiotyku w ciągu pierwszych 2 dni antybiotykoterapii [35, 36].

Potwierdzono też skuteczność probiotykoterapii w leczeniu eradykacyjnym zakażenia *Helicobacter pylori*, podkreślając zwłaszcza poprawę tolerancji leczenia z powodu mniejszego ryzyka działań niepożądanych skojarzonego zestawu antybiotyków. Konkretnie szczepy probiotyczne należy jednak wybierać tylko na podstawie wykazanej skuteczności klinicznej. Najlepiej udokumentowane działanie wykazano dla *S. boulardii* [37].

Modyfikacja mikrobioty za pomocą stosowania probiotyków stanowi także drogę postępowania terapeutycznego w chorobach czynnościowych, zwłaszcza w zespole jelita nadwrażliwego (ZJN). Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą z lat 1989–2013 wykazały u chorych z tym zespołem zmniejszenie nasilenia objawów, uczucia wzdęcia i częstości ewakuacji gazów jelitowych w wyniku terapii probiotykami [38]. Kolejny opublikowany niedawno przegląd systematyczny oceniający RCT (styczeń 2012 i czerwiec 2017 roku) wykazuje korzyść ze stosowania probiotyków w zakresie wielu objawów ZJN: objawy ogólne choroby, objawy bólowe, objawy wzdęcia i rozdęcia, ale nie zmniejszenia dolegliwości w postaci nadmiernych gazów. Autorzy sugerują potrzebę podawania probiotyków u pacjentów z ZJN nie tylko „ponad 7 dni”, ale przynajmniej 4 tygodnie [39]. Wśród potencjalnie skutecznych szczepów wymienia się *Bifidobacterium infantis* 35624 i *Lactobacillus plantarum* 299v, a u dzieci – *Lactobacillus* GG [40–42].

Terapia probiotykami była oceniana w próbach klinicznych wśród chorych z NChZJ. O ile nie potwierdzono ich skuteczności w chorobie Leśniowskiego-Crohna, o tyle w umiarkowanej i lekkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego dołączenie probiotyków pozwala uzyskać szybszą odpowiedź i utrzymać remisję niż tylko terapia konwencjonalna. Korzystne efekty uzyskano też w umiarkowanie nasilonym zapaleniu zbiornika jelitowego po kolekтомii oraz profilaktyce nawrotów tego zapalenia [43]. Szczególnie rekomendowany w tych wskazaniach jest preparat wieloszczepowy VSL#3 poddany wielu próbom klinicznym [44, 45].

Według opinii *Food and Drug Administration* (FDA), która przyznała probiotykom status „powszechnie uznawanych za bezpieczne” (GRAS, *generally recognized as safe*) są one bezpieczne i dobrze tolerowane. W krajach Unii Europejskiej probiotykom przyznano status „uznanego domniemania bezpieczeństwa” (QPS, *qualified presumption of safety*). Ostrożność podawania i rozważenie zasadności stosowania należy zachować u pacjentów z niedoborami odporności, w ciężkim stanie klinicznym, leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej, z cewnikiem wprowadzonym do dużego naczynia żylnego, u wcześniaków, a także nie podawać przez jejunostomię u chorych poddanych antybiotykoterapii o szerokim spektrum działania [46].

Eubiotyk — rifaksymina alfa

Strategie terapeutyczne oparte na modulacji mikrobioty jelitowej za pomocą tak zwanych niewchłaniających antybiotyków znajdują coraz szersze zastosowanie w terapii chorób przewodu pokarmowego. Takim antybiotykiem jest rifaksymina alfa — $C_{43}H_{51}N_3O_{11}$ — pochodna syntetyczna rifamycyny, ze zminimalizowanym wchłanianiem jelitowym, dzięki czemu pozbawiona działania ogólnoustrojowego. Posiada szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego,

będąc aktywna wobec obecnych w przewodzie pokarmowym bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, tlenowych i bez-tlenowych, w tym gatunków wytwarzających amoniak [47]. Absorpcja jelitowa rifaksyminy alfa po podaniu doustnym wynosi mniej niż 1%. Ze względu na tę niską wchłaniałość z przewodu pokarmowego, profil tolerancji i bezpieczeństwa rifaksyminy alfa jest porównywalny z placebo, czyli wyższy niż inne doustne antybiotyki, których powtarzane stosowanie może w rzadkich przypadkach skutkować nefrotoksycznością, ototoksycznością czy obwodową neuropatią [48]. Jest ona bardzo dobrze rozpuszczalna w obecności kwasów żółciowych (np. przy stężeniu obserwowanym w jelicie cienkim). W stolcu po trzech dniach stosowania w dawce 800 mg osiąga bardzo wysoką wartość i w 97% jest wydalana głównie tą drogą. Nie wykazuje interakcji z głównymi szlakami metabolicznymi zaangażowanymi w przemiany innych leków [49].

Choć głównym mechanizmem działania rifaksyminy alfa w przewodzie pokarmowym pozostaje bezpośrednie działanie przeciwbakteryjne, wyniki badań wykazały, że może ona również wywierać efekt przeciwpalny poprzez modulację odpowiedzi immunologicznej gospodarza oraz wpływać właśnie na czynność mikrobioty jelitowej — na przykład poprzez zmianę jej metabolizmu, wpływ na adhezję i translokację bakterii czy ich wirulencję [50, 51]. Wykazano także możliwość wpływu rifaksyminy alfa na komunikację międzybakterijną (*quorum sensing*) [51, 52].

W badaniu oceniającym profil cytokin w NChZJ wykazano, że rifaksymina alfa może zmniejszać ekspresję cytokin prozapalnych poprzez wiązanie receptora pregnanu X (PXR, *pregnane X receptor*). Aktywacja PXR pobudza szlak sygnałowy z udziałem czynnika jądrowego κB (NF- κB , *nuclear factor- κB*), co prowadzi do zmniejszenia ekspresji cytokin prozapalnych (IL-10 [*interleukine*], IL-1 β , TNF- α [*tumor necrosis factor alfa*]) [52].

Oprócz opisanego działania przeciwbakteryjnego i przeciwpalnego rifaksyminy alfa, należy podkreślić, że moduluje ona w sposób pozytywny skład mikrobioty przewodu pokarmowego. Wyniki badań na modelach zwierzęcych oraz hodowlach bakteryjnych, a także analizy meta-genomu wykazały zwiększenie w składzie tej mikrobioty korzystnych szczepów: *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* i *Lactobacillus* po leczeniu rifaksymina alfa, lecz bez istotnych zmian całościowego składu jelitowego ekosystemu. Miano „eubiotyk”, jakie nadano rifaksyminie alfa, jest więc uzasadnione [51].

Rifaksymina alfa została początkowo zaakceptowana przez *Food and Drug Administration* (FDA) do leczenia biegunki podróżnych wywołanej przez *Escherichia coli* oraz do zapobiegania encefalopatii wątrobowej u dorosłych. Następnie w maju 2015 roku FDA zaaprobowała ją także w dawce 550 mg trzykrotnie w ciągu dnia przez dwa tygodnie w biegunkowej postaci zespołu jelita nadwrażliwego (IBS-D, *irritable bowel syndrome with diarrhea*).

Skuteczność takiego leczenia potwierdzają wyniki dwóch oddzielnych badań klinicznych III fazy: TARGET 1 i TARGET 2. W obu badaniach rifaksymina alfa była skuteczna w zwalczaniu globalnych objawów choroby (40,7% v. placebo 31,7%, $p = 0,0,001$) oraz w zmniejszeniu nasilenia wzdęcia brzucha (40,2% v. 30,3%, $p < 0,001$), z poprawą utrzymującą się powyżej 10 tygodni po leczeniu [48, 53–55]. Według wyników metaanalizy przeprowadzonej przez Meneesa, do czynników wpływających na korzyści ze stosowania rifaksyminy alfa w tym wskazaniu należą płeć żeńska i młodszy wiek pacjentów [48].

Korzystne efekty takiej terapii można po części wiązać też z faktem, że z zespołem jelita nadwrażliwego często (46–84%) współistnieje zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*) [56, 57]. Jak wynika z badań, główne patogeny odpowiedzialne za rozwój SIBO są wrażliwe na działanie rifaksyminy alfa, która dobrze rozpuszcza się w środowisku jelita cienkiego bogatym w żółć i osiąga w przewodzie pokarmowym większe stężenie niż to ma miejsce w przypadku innych antybiotyków (neomycyna, cyprofloksacyna, metronidazol, doksycyklina) [58, 59]. W badaniach z zastosowaniem rifaksyminy alfa obserwowano ustąpienie objawów klinicznych i negatywne wyniki kontrolnych testów oddechowych, a odsetek eradykacji bakterii sięgał 70% [60–62].

Wobec przewlekłego, z możliwością kolejnych zaostrzeń objawów, przebiegu zespołu jelita nadwrażliwego, przeprowadzono kolejne badanie III fazy trzeciej — TARGET 3. Pacjenci, którzy pozytywnie odpowiedzieli na wstępne dwutygodniowe leczenie rifaksymina alfa, zostali ponownie poddani terapii tą samą dawką przez kolejne 14 dni. Leczenie to okazało się znowu skuteczne i dobrze tolerowane, nie generując szczepów opornych na działanie rifaksyminy alfa [48, 50, 55, 63]. Cyklicznie powtarzane kursy (siedmiodniowa kuracja w dawce 400 mg dwa razy dziennie z trzytygodniową przerwą przed powtórным wdrożeniem) leczenia rifaksymina alfa w celu zapobiegania powikłaniom objawowej choroby uchyłkowej przez okres od 3 do 12, a nawet 24 miesięcy zalecane są również na podstawie wyników randomizowanych badań prospektywnych, przez polski konsensus interdyscyplinarny w postępowaniu w chorobie uchyłkowej okrężnicy [64–66].

Transplantacja mikrobioty jelitowej

Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną procedura transplantacji mikrobioty jelitowej (FMT, *fecal microbiota transplantation*) znana też pod nazwą „transfer flory jelitowej” jest uznanym już w postępowaniu terapeutycznym sposobem leczenia przede wszystkim opornych na klasyczne leczenie antybiotykami lub nawracających zakażeń *Clostridium difficile* (CDI, *Clostridium difficile infection*). Choć pierwsze opisy doustnego stosowania

zawiesiny zawierającej mikrobiotę jelitową dotyczą chińskiej medycyny w IV wieku naszej ery, to udokumentowane postępowanie terapeutyczne w przebiegu zakażenia *Clostridium difficile* z zastosowaniem doodbytniczego FMT opisano w Europie w 1983 roku [67, 68]. Obecnie wiadomo, że FMT jako metoda leczenia nawrotowego (drugi nawrót według wytycznych koreańskich, trzeci — według amerykańskich) lub opornego niepoddającego się terapii standardowej czy też ciężkiego niereagującego na leczenie w ciągu 24–48 godzin CDI stanowi doskonale udokumentowaną i potwierdzoną co do skuteczności drogę postępowania [69–73]. Mechanizm działania FMT jest wieloczynnikowy i obejmuje wystąpienie pod jej wpływem nowych pożądaných szczepów bakteryjnych w mikrobiocie biorcy, jak też zwiększenia liczby bakterii reprezentowanych w zbyt małych ilościach, odnowa kluczowych *Firmicutes* i *Bacteroidetes* z towarzyszącym spadkiem niekorzystnych *Proteobacteria*, wypieraniem z niszy i konkurencją o składniki odżywcze z *C. difficile*, a także wzrost stężenia wtórnych kwasów żółciowych niesprzyjających namnażaniu tych patogennych drobnoustrojów [70, 74]. W świetle tych informacji warto podkreślić, że FMT w wielu krajach stała się nie eksperymentem medycznym, a prawdziwą opcją terapeutyczną o wysokiej skuteczności (87–90%) [69, 71, 73]. W Polsce, wobec braku innych regulacji, FMT występuje obecnie jako eksperyment medyczny, za zgodą i pod nadzorem odpowiednich komisji bioetycznych.

Zastosowanie FMT w innych chorobach niż CDI obejmuje NChZJ, ZJN, jest rozważane w cukrzycy typu 2, zespole metabolicznym, astmie oskrzelowej, chorobach ze spektrum autyzmu, stwardnieniu rozsianym czy chorobie Parkinsona, choć te ostatnie na etapie tylko eksperymentalnym, wymagającym dalszych dobrze zaplanowanych badań [70, 72]. Jeśli zaś chodzi o NChZJ, opublikowano systematyczny przegląd piśmiennictwa z metaanalizą, w którym wykazano w grupie 122 chorych łącznie (79 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, 39 z chorobą Leśniowskiego-Crohna i 4 z nieokreślonym zapaleniem) średni odsetek remisji 45%, przy czym wyniki były wyraźnie lepsze w chorobie Leśniowskiego-Crohna (60,5%) niż we wrzodziejącym zapaleniu (22%) [75]. Jednakże w tej grupie chorych, FMT wydaje się być mniej skuteczna niż w CDI [72].

W świetle dotychczasowych informacji wydaje się, że FMT jest bezpieczną metodą terapeutyczną, choć należy pamiętać o możliwości wystąpienia jej nieznanych jeszcze działań niepożądanych. Należy rozważać potencjalny związek z FMT z możliwością zakażeń, chorobami autoimmunologicznymi i metabolicznymi oraz nowotworami i w tym kierunku prowadzić szczegółowe obserwacje i badania, a przede wszystkim właściwie dobierać i dokumentować wskazania.

Abstract

The term „microbiota” describes all human-colonizing microorganisms (bacteria, fungi, eukaryotes and viruses). Microbiota includes approximately 10^{14} bacteria, 70% of which populate large intestine. Its physiological role is extensive and covers: protection from infections, breakdown of long-chain carbohydrates and fibers, production of short-chain fatty acids and vitamins, as well as regulation of immune response and metabolic balance. The disruption of microbiota balance (the composition and function of microbial colonies) is called dysbiosis. Etiopathogenesis of various diseases (allergies, diabetes, obesity, inflammatory bowel diseases, functional gastrointestinal disorders, neurodegenerative diseases, depression or autism) can be associated with dysbiosis. Consequently, modification of microbiota can be the target of therapeutic procedures. Methods of its modifications include: probiotic, prebiotic and synbiotic supplementation, treatment with oral antibiotics that are poorly absorbed from gastrointestinal tract (like rifaximin alpha) and fecal microbiota transplantation from the intestine of a healthy donor. It should be noted that beneficial properties of probiotics depend strictly on strains of bacteria with proven clinical efficacy. Probiotics were proven to be effective in prevention of antibiotic associated diarrhea, in the treatment of acute gastroenteritis and *Clostridium difficile* infection, the tolerance and efficacy improvement of *Helicobacter pylori* eradication and the relief in irritable bowel syndrome symptoms. Rifaximin is recommended for the treatment in non-constipation predominant subtypes of irritable bowel syndrome, the eradication of small intestine bacterial overgrowth and the cyclic therapy in symptomatic uncomplicated diverticular disease. Fecal microbiota transplant is an effective way of the recurrent *C. difficile* infection therapy and, in the longer term, a promising alternative in the inflammatory bowel diseases therapy, but more high-quality clinical studies are necessary to optimize its protocol in the future.

Key words: intestinal microbiota, probiotics, eubiotic rifaximin alpha, fecal microbiota transplantation

Piśmiennictwo

- Szajewska H. Probiotyki-aktualny stan wiedzy i zalecenia dla praktyki klinicznej. *Med Prakt.* 2017; 7-8: 1-10.
- Nieuwdorp M, Gijlmanse PW, Pai N, et al. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology.* 2014; 146(6): 1525-1533, doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.008, indexed in Pubmed: 24560870.
- Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Composition and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effect on human health. *Gastroenterol.* 2004; 146: 1564-1572.
- Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology.* 2014; 146(6): 1564-1572, doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.058, indexed in Pubmed: 24503132.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. MetaHIT Consortium. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011; 473(7346): 174-180, doi: 10.1038/nature09944, indexed in Pubmed: 21508958.
- Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, et al. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25(5): 428-438, doi: 10.1111/pai.12232, indexed in Pubmed: 24899389.
- Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* 2014; 5: 427, doi: 10.3389/fimmu.2014.00427, indexed in Pubmed: 25250028.
- Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, et al. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res.* 2015; 63: 1-9, doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.021, indexed in Pubmed: 25772005.
- Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018; 11(1): 1-10, doi: 10.1007/s12328-017-0813-5, indexed in Pubmed: 29285689.
- Donohoe DR, Garge N, Zhang X, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab.* 2011; 13(5): 517-526, doi: 10.1016/j.cmet.2011.02.018, indexed in Pubmed: 21531334.
- Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2013; 18(6): 666-673, doi: 10.1038/mp.2012.77, indexed in Pubmed: 22688187.
- Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(10): 3698-3703, doi: 10.1073/pnas.0812874106, indexed in Pubmed: 19234110.
- Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog.* 2013; 9(11): e1003726, doi: 10.1371/journal.ppat.1003726, indexed in Pubmed: 24244158.
- Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12(8): 453-466, doi: 10.1038/nrn3071, indexed in Pubmed: 21750565.
- Grenham S, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011; 2: 94, doi: 10.3389/fphys.2011.00094, indexed in Pubmed: 22162969.
- Montiel-Castro AJ, González-Cervantes RM, Bravo-Ruiseco G, et al. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front Integr Neurosci.* 2013; 7: 70, doi: 10.3389/fnint.2013.00070, indexed in Pubmed: 24109440.
- de Vos WM, de Vos EAJ. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev.* 2012; 70 Suppl 1: S45-S56, doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x, indexed in Pubmed: 22861807.
- Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med.* 2016; 375(24): 2369-2379, doi: 10.1056/NEJMra1600266, indexed in Pubmed: 27974040.
- Rudzi L, Frank M, Szulc A, et al. Od jelit do depresji-rola zaburzeń ciągłości bariery jelitowej i następcza aktywacja układu immunologicznego w zapalnej hipotezie depresji. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia.* 2012; 2: 76-84.
- Gilbert JA, Krajmalnik-Brown R, Porazinska DL, et al. Toward effective probiotics for autism and other neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013; 155(7): 1446-1448, doi: 10.1016/j.cell.2013.11.035, indexed in Pubmed: 24360269.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. MetaHIT consortium. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013; 500(7464): 541-546, doi: 10.1038/nature12506, indexed in Pubmed: 23985870.
- Duca FA, Lam TKT. Gut microbiota, nutrient sensing and energy balance. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16 Suppl 1: 68-76, doi: 10.1111/dom.12340, indexed in Pubmed: 25200299.
- Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2014; 146(6): 1500-1512, doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.037, indexed in Pubmed: 24583088.
- De Palma G, Collins SM, Bercik P. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Gut Microbes.* 2014; 5(3): 419-429, doi: 10.4161/gmic.29417, indexed in Pubmed: 24921926.
- Fox-Orenstein A, Chey W. Manipulation of the gut microbiota as a novel treatment strategy for gastrointestinal disorders. *The American Journal of Gastroenterology Supplements.* 2012; 1(1): 41-46, doi: 10.1038/ajgsup.2012.8.
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11(8): 506-514, doi: 10.1038/nrgastro.2014.66, indexed in Pubmed: 24912386.
- Floch MH, Walker WA, Guandalini S, et al. Recommendations for probiotic use - 2008. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42 Suppl 2: S104-S108, doi: 10.1097/MCG.0b013e31816b903f, indexed in Pubmed: 18542033.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(4): 531-539, doi: 10.1097/MPG.0000000000000320, indexed in Pubmed: 24614141.
- http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/Probiotics-and-prebiotics-English2017.pdf.
- Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(5): 602-622, doi: 10.1038/ajg.2016.126, indexed in Pubmed: 27068718.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(3): 495-506, doi: 10.1097/MPG.0000000000001081, indexed in Pubmed: 26756877.
- Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 42: 793-801, doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02624.x, indexed in Pubmed: 16128673.
- Draper K, Ley C, Parsonnet J. Probiotic guidelines and physician practice: a cross-sectional survey and overview of the literature. *Benef Microbes.* 2017; 8(4): 507-519, doi: 10.3920/BM2016.0146, indexed in Pubmed: 28618862.
- Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(10): 1149-1157, doi: 10.1111/apt.13404, indexed in Pubmed: 26365389.
- Shen NT, Maw A, Tmanova LL, et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology.* 2017; 152(8): 1889-1900.e9, doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.003, indexed in Pubmed: 28192108.
- Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med.* 2016; 9: 27-37, doi: 10.2147/IJGM.S98280, indexed in Pubmed: 26955289.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus Panel. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66: 6-30.
- Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(10): 1547-61; quiz 1546, 1562, doi: 10.1038/ajg.2014.202, indexed in Pubmed: 25070051.
- Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, et al. European Society for Primary Care Gastroenterology. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms - an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47(8): 1054-1070, doi: 10.1111/apt.14539, indexed in Pubmed: 29460487.
- Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(7): 1581-1590, doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x, indexed in Pubmed: 16863564.
- Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(30): 4012-4018, doi: 10.3748/wjg.v18.i30.4012, indexed in Pubmed: 22912552.
- Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(12): 1302-1310, doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04665.x, indexed in Pubmed: 21507030.
- Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines.* 2017: 1-34.
- Mardini HE, Grigorian AY. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(9): 1562-1567, doi: 10.1097/MIB.0000000000000084, indexed in Pubmed: 24918321.
- Laterza L, Gibiino G, Scaldaferrri F, et al. Benefits of multistrain bacteria formulations for health. *Journal of Functional Foods.* 2018; 47: 531-546, doi: 10.1016/j.jff.2018.05.051.
- Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(6): 1256-1264, doi: 10.1093/ajcn/83.6.1256, indexed in Pubmed: 16762934.

47. Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. *Digestion*. 2006; 73 Suppl 1: 13–27, doi: [10.1159/000089776](https://doi.org/10.1159/000089776), indexed in Pubmed: [16498249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16498249/).
48. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(1): 28–35; quiz 36, doi: [10.1038/ajg.2011.355](https://doi.org/10.1038/ajg.2011.355), indexed in Pubmed: [22045120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22045120/).
49. Pentikis HS, Connolly M, Trapnell CB, et al. The effect of multiple-dose, oral rifaximin on the pharmacokinetics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(10): 1361–1369, doi: [10.1592/phco.27.10.1361](https://doi.org/10.1592/phco.27.10.1361), indexed in Pubmed: [17896891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17896891/).
50. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43 Suppl 1: 37–49, doi: [10.1111/apt.13437](https://doi.org/10.1111/apt.13437), indexed in Pubmed: [26618924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26618924/).
51. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, et al. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(25): 4491–4499, doi: [10.3748/wjg.v23.i25.4491](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i25.4491), indexed in Pubmed: [28740337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28740337/).
52. Cheng J, Shah YM, Gonzalez FJ. Pregnane X receptor as a target for treatment of inflammatory bowel disorders. *Trends Pharmacol Sci*. 2012; 33(6): 323–330, doi: [10.1016/j.tips.2012.03.003](https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.03.003), indexed in Pubmed: [22609277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609277/).
53. Pimentel M, Lembo A, Wd C. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011; 364(1): 22–32, doi: [10.1056/NEJMoa1004409](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1004409), indexed in Pubmed: [21208106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208106/).
54. Xu D, Gao J, Gilliland M, et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology*. 2014; 146(2): 484–96.e4, doi: [10.1053/j.gastro.2013.10.026](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.026), indexed in Pubmed: [24161699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161699/).
55. Bruzzese E, Pesce M, Sarnelli G, et al. Pharmacokinetic drug evaluation of rifaximin for treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018; 14(7): 753–760, doi: [10.1080/17425255.2018.1488964](https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1488964), indexed in Pubmed: [29897844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29897844/).
56. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(2): 412–419, doi: [10.1111/j.1572-0241.2003.07234.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07234.x), indexed in Pubmed: [12591062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12591062/).
57. Majewski M, McCallum RW. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: clinical profiles and effects of antibiotic trial. *Adv Med Sci*. 2007; 52: 139–142, indexed in Pubmed: [18217406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18217406/).
58. Jiang ZD, Ke S, Palazzini E, et al. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44(8): 2205–2206, indexed in Pubmed: [10898704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10898704/).
59. Pistiki A, Galani I, Pylaris E, et al. In vitro activity of rifaximin against isolates from patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43(3): 236–241, doi: [10.1016/j.ijantimicag.2013.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.12.008), indexed in Pubmed: [24461710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461710/).
60. Meyrat P, Safroneeva E, Schoepfer AM. Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves symptoms for at least 3 months. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36(11-12): 1084–1093, doi: [10.1111/apt.12087](https://doi.org/10.1111/apt.12087), indexed in Pubmed: [23066911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23066911/).
61. Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G, et al. Rifaximin versus chlorotetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14(5): 551–556, indexed in Pubmed: [10792117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10792117/).
62. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(5): 604–616, doi: [10.1111/apt.13928](https://doi.org/10.1111/apt.13928), indexed in Pubmed: [28078798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28078798/).
63. Ponziani FR, Pompili M, Gasbarrini A. Rifaximin re-treatment in patients with irritable bowel syndrome: feels like the first time? *Dig Dis Sci*. 2017; 62(9): 2220–2222, doi: [10.1007/s10620-017-4656-1](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4656-1), indexed in Pubmed: [28646286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646286/).
64. Bianchi M, Festa V, Moretti A, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(8): 902–910, doi: [10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x), indexed in Pubmed: [21366632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21366632/).
65. Lanas A, Ponce J, Bignamini A, et al. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis*. 2013; 45(2): 104–109, doi: [10.1016/j.dld.2012.09.006](https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.09.006), indexed in Pubmed: [23092785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23092785/).
66. Pietrzak A, Bartnik W, Szczepkowski M, et al. Polski konsensus interdyscyplinarny dotyczący diagnostyki i leczenia choroby uchyłkowej okrężnicy. *Gastroenterologia Kliniczna*. 2015; 7: 1–19.
67. Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(11): 1755; author reply p.1755, doi: [10.1038/ajg.2012.251](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.251), indexed in Pubmed: [23160295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23160295/).
68. Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, et al. Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. *Lancet*. 1983; 2(8354): 845, indexed in Pubmed: [6137662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6137662/).
69. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, et al. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(4): 500–508, doi: [10.1038/ajg.2013.59](https://doi.org/10.1038/ajg.2013.59), indexed in Pubmed: [23511459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23511459/).
70. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology*. 2015; 149(1): 223–237, doi: [10.1053/j.gastro.2015.05.008](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.008), indexed in Pubmed: [25982290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982290/).
71. Borody TJ, Connely N, Mitchell SW. Przeszczepianie mikrobioty jelitowej w chorobach przewodu pokarmowego: co powinni wiedzieć lekarze praktycy. *Med Prakt*. 2015; 12: 72–80.
72. Choi HHO, Cho YS. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc*. 2016; 49(3): 257–265, doi: [10.5946/ce.2015.117](https://doi.org/10.5946/ce.2015.117), indexed in Pubmed: [26956193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26956193/).
73. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med*. 2015; 372(16): 1539–1548, doi: [10.1056/NEJMra1403772](https://doi.org/10.1056/NEJMra1403772), indexed in Pubmed: [25875259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25875259/).
74. Weingarden A, Hamilton M, Sadowsky M, et al. Resolution of Severe Clostridium difficile Infection Following Sequential Fecal Microbiota Transplantation. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2013; 47(8): 735–737, doi: [10.1097/mcg.0b013e31829004ae](https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e31829004ae).
75. 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, doi: [10.1016/j.crohns.2014.08.006](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.08.006), indexed in Pubmed: [25223604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25223604/).