

Original Article

Fecal Microbiota Transplantation against Gut Colonization Using a Multidrug-Resistant Organism

Seul Ki Lee¹, Ji Eun Choi¹, Chae Min Shin², Mi-Na Kim³¹Division of Healthcare Technology Assessment Research, ²Division for New Health Technology Assessment, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, ³Department of Laboratory Medicine Asan Medical Center University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

장내 다제내성균 탈집락화를 위한 대변 세균총 이식: 체계적 문헌고찰

이슬기¹, 최지은¹, 신채민², 김미나³한국보건 의료연구원 ¹보건 의료 연구본부, ²신 의 료 기 술 평 가 사 업 본 부, ³울 산 의 대 서울 아산 병 원 진단 검 사 의 학 과

ABSTRACT

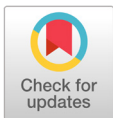
Background: Fecal microbiota transplantation against gut colonization using a multidrug-resistant organism is a technique used to treat infections through normalizing the gut microbiota via fecal microbiota transplantation in patients with confirmed colonization by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) or vancomycin-resistant enterococci (VRE) based on a fecal culture test within the past one week. In this study, we aimed to determine the safety and effectiveness of this technique.

Methods: The safety and effectiveness were assessed via a systematic review. A literature search was conducted using five Korean databases, such as KoreaMed, and international databases, including Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, and Cochrane Library.

Results: Main results are described here. From the studies retrieved using the aforementioned search strategy, the remaining 581 studies were screened using the inclusion and exclusion criteria, resulting in the selection of nine studies for further consideration. In terms of safety, many studies reported deaths and adverse reactions associated with different causes. Fewer studies reported the rate of colonization; however, the effect of colony rate was inconsistent when compared to no treatment group. Additionally, none of the studies assessed the recurrence rate, a decrease in the prevalence of diseases related to infection by multidrug-resistant bacteria, and the quality of life.

Conclusion: Fecal bacterial colonization for the decolonization of intestinal multidrug-resistant bacteria was evaluated using a technique that requires further research as there is insufficient literature evidence to validate its safety and efficacy in treating infections through normalizing the intestinal flora of patients with confirmed colonization by CRE or VRE.

Keywords: Fecal microbiota transplantation, Gut colonization, Multidrug-resistant organism



OPEN ACCESS

pISSN : 2288-0585
eISSN : 2288-6850Ann Clin Microbiol 2021 September, 24(3): 97-104
<https://doi.org/10.5145/ACM.2021.24.3.4>

Corresponding author

Chae Min Shin

E-mail: blu0924@neca.re.kr

Tel: +82-2-2174-2870

Fax: +82-2-2174-2800

Received: April 20, 2021

Revised: July 05, 2021

Accepted: August 19, 2021

© 2021 Korean Society of Clinical Microbiology.



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

INTRODUCTION

다제내성균은 우리나라뿐 아니라 전 세계적인 이슈로, 세계보건기구에서는 항생제 내성을 공중보건의 심각한 위협으로 규정하고 있다. 이 중 카바페넴 내성 장내세균속균종(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)과 반코마이신 내성 장구균(vancomycin-resistant enterococci, VRE)은 취약계층에 감염을 일으켜 합병증 발생, 사망률과 입원기간, 의료비용의 증가를 야기시킬 수 있으나 약제 부작용과 새로운 내성균의 출현 등으로 효과적인 항생제 치료법이 없는 실정이다. CRE 또는 VRE가 검출되어도, 환자에게 감염으로 인한 증상이 없다면 이는 감염이 아닌 집락화로 간주한다. 이러한 경우 탈집락화를 위한 항균제 치료를 하지는 않고 환자를 격리하여 타인으로의 전파를 예방하도록 하고 있다. 그러나 한번 집락화가 되면 상당한 기간 동안 균의 음전이 이루어지지 않기 때문에 격리기간이 길어지게 되어 많은 의료 자원이 요구되며 환자에게도 불편을 초래하게 된다. 따라서 빠른 탈집락화를 위한 효과적인 치료법이 필요하나 현재까지는 보고가 없다[1].

대변 세균총 이식은 건강한 사람의 대변 세균총을 환자에게 이식하는 시술로, 공여자의 정상 대변의 미생물 군집이 환자의 다양한 미생물 군집을 복원함으로써 MDROs (multidrug-resistant organisms)에 의한 장내 집락화를 감소시킨다[2]. 동 기술은 신의료기술평가위원회에서 안전성, 유효성이 있는 기술로 최종 심의되어 의료기관 내에서 재발성 또는 기존 항생제 치료에 반응하지 않는 클로스트리디움 디피실 감염 환자 치료에 비급여로 사용되고 있다. 지금까지 다제내성균 탈집락화를 위한 대변 세균총 이식에 대한 체계적 문헌고찰은 국내에 없었으며, 이에 본 연구에서는 카바페넴 내성 장내세균속균종(CRE) 혹은 반코마이신 내성 장구균(VRE)이 집락화된 환자에서 대변 세균총 이식술이 안전하고 탈집락화에 유효한지 체계적 문헌고찰을 통해 근거를 제시하고자 한다.

MATERIALS AND METHODS

1. 연구 설계

본 연구는 체계적 문헌고찰을 이용하여 대변 배양 검사에서 카바페넴 내성 장내세균속균종(CRE) 혹은 반코마이신 내성 장구균(VRE)의 집락화가 확인된 환자를 대상으로 하는 대변 세균총 이식의 안전성 및 탈집락을 위한 유효성을 검토하였다. 체계적 문헌고찰은 PRISMA 그룹이 제시한 지침에 따라 수행하였다[3].

2. 문헌검색 전략

1) 핵심 질문

본 연구의 핵심 질문은 ‘대변 배양 검사에서 카바페넴 내성 장내세균속균종 혹은 반코마이신 내성 장구균의 집락화가 확인된 환자를 대상으로 대변 세균총 이식을 통해 환자의 장내 세균총을 정상화시켜 감염증을 치료하는 것은 안전하고 유효한가?’이며, 연구 목적에 따른 PICO (Patient-Intervention-Comparison-Outcome)는 다음과 같다. 대상 환자(Patient)는 대변 배양 검사에서 CRE 혹은 VRE의 집락화가 확인된 환자, 중재시술(Intervention)은 대변 세균총 이식, 비교시술(Comparison)

은 고식적 치료, 의료결과(Outcome) 중 안전성은 시술 관련 사망 및 이상반응, 모든 원인에 의한 사망 및 이상반응, 유효성은 탈집락 관련 지표(탈집률, 소요기간), 재발률, 다제내성균 감염 관련 질환 발병 감소율, 삶의 질이었다.

2) 문헌검색 및 선택과정

문헌검색은 KoreaMed를 포함한 5개 국내 데이터베이스와 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library의 국외 데이터베이스를 이용하여 2020년 1월 10일 검색하였다. 문헌 검색에 사용된 검색어는 대상 환자 및 중재시술로부터 주요 개념어를 도출하여 검색전략을 구성하였으며, 검색 시 언어를 제한하지 않았다. 국내 데이터베이스는 ‘대변 세균총 이식’, “microbiota” AND “transplantation” 검색어를 이용하여 광범위하게 검색을 실시하고, 이후 중재시술인 대변 세균총 이식이 수행된 문헌인지 확인한 후 검색된 문헌 내에서 불필요한 문헌을 수작업으로 제외하였다. 국외 데이터베이스는 MeSH 용어와 각 데이터베이스의 색인 구조 특성을 고려하여 선정하였다. 국내외 문헌검색 결과, 검색된 문헌은 총 725편이었다. 문헌 선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 연구와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정 기준에 맞는 문헌을 선택하였다.

문헌선택 기준은 대변 배양 검사에서 카바페넴 내성 장내세균속균종 혹은 반코마이신 내성 장구균의 집락화가 확인된 환자를 대상으로 수행된 연구, 장내 다제내성균 탈집락화를 위한 대변 세균총 이식을 시행한 연구, 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구 등이었으며, 배제 기준은 동물 실험 및 전임상시험 연구, 원저가 아닌 연구, 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구, 초록만 발표된 연구, 학위논문, 연구보고서 등 회색 문헌이었다. 이에 따라 중복 검색된 문헌 144편을 제외한 581편을 대상으로 선택 및 배제기준을 적용하여 총 9편이 평가에 포함되었다(Fig. 1).

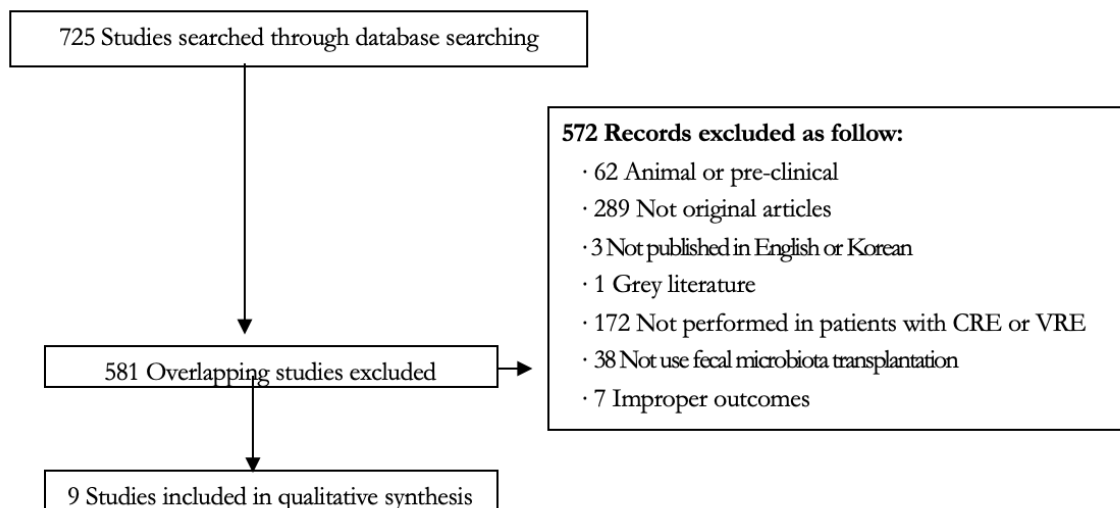


Fig 1. Flow chart of literature selection process. CRE, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; VRE, vancomycin-resistant enterococci.

3) 문헌의 질 평가

선택된 문헌의 질 평가는 영국 SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network)의 질 평가 점검표를 이용하였다. 질 평가는 연구 유형에 따라 필수항목을 선정하고, 질 평가 항목에 거의 모든 또는 모든 기준이 충족되어 연구나 검토의 미 충족된 부분으로 인해 연구의 결론이 바뀌지 않을 것으로 확신될 경우 ‘++’, 몇 가지 기준이 충족되어 부적절하거나 미 충족된 부분으로 인해 연구의 결론이 바뀌지 않을 것으로 생각되는 경우 ‘+’, 거의 모든 또는 모든 기준이 충족되지 않아 연구의 결론이 바뀔 것으로 생각되는 경우 ‘-’로 평가하였다. 질 평가 결과에 따른 근거의 수준은 Table 1과 같다. 질 평가는 두 명의 평가자가 독립적으로 수행하였다. 평가자 간 이견이 있는 경우 논의를 통해 조정하고자 하였으나, 평가자간 이견은 없었다. 선택된 문헌 9편 중 무작위 임상시험 연구 1편은 ‘1-’, 코호트 연구 1편은 ‘2+’, 나머지 7편은 증례보고로 질 평가를 실시하지 않았다. 동 연구에 사용된 근거의 수준에 따른 권고등급은 Table 2와 같다.

Table 1. SIGN criteria for assignment of levels of evidence

Level	Description
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCT with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort or studies
2+	High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2-	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
3	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
4	Expert opinion

Abbreviations: SIGN, Scottish intercollegiate guideline network; RCT, randomized controlled trial.

Table 2. SIGN criteria for assignment of levels of grades of recommendation

Level	Description
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2+

Abbreviations: SIGN, Scottish intercollegiate guideline network; RCT, randomized controlled trial.

3. 자료 추출

자료추출은 최종 선택된 문헌을 대상으로 사전에 확정한 자료 추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 문헌에 기술된 공통된 내용과 결과에 영향을 주는 연구대상의 특성과 함께 안전성 및 유효성에 대한 자료를 추출하였다.

RESULTS

대변 세균총 이식의 안전성 및 유효성 평가에 선택된 문헌은 모두 국외에서 수행되었으며 총 9편으로 Table 3과 같다. 연구 유형은 무작위 임상시험 연구 1편, 환자-대조군 연구 1편, 증례연구 7편이었다.

Table 3. Study characteristics of included study

Author (year)	Patients (n)	Intervention		Comparator	Level of evidence	Safety	Effectiveness
		Route of infusion	Specimen				
Huttner (2019) [4]	ESBL-E and/or CPE (n = 39)	Capsules or through a nasogastric application	Frozen	No intervention	1-	Adverse event (90% vs. 76.5%), diarrhoea (57% vs. 20%)	Decolonization rate (38% vs. 25%)
Saïdani (2019) [5]	CPE/A (n=30)	Nasogastric tube	Not reported	No intervention	2+	Death (FMT: 1/20)	Decolonization rate (80% vs. 10%), decolonization period (3 days vs. 50.5 days)
Battipaglia (2019) [6]	CPE, VRE (n=10)	Enema or via nasogastric tube.	Fresh/frozen	-	3	Death (30%), bacteremia without sepsis (20%), constipation (10%), diarrhea (20%), acute gut GvHD (10%), febrile neutropenia (20%)	Not applicable
Davido (2019) [7]	VRE (n=8)	Nasoduodenal tube	Frozen	-	3	Not reported	Not applicable
Dinh (2018) [8]	CPE (n=8), VRE (n=9)	Nasoduodenal tube	Frozen	-	3	Death (5.9%)	Not applicable
Bilinski (2017) [9]	CPE, VRE (n=20)	Nasoduodenal tube	Frozen	-	3	Death (5%), sepsis (5%), vomiting (5%), diarrhea (100%), abdominal pain (10%), ileus (10%)	Not applicable
Davido (2017) [10]	CPE, VRE (n=8)	Nasoduodenal tube	Frozen	-	3	Death (12.5%)	Not applicable
Jang (2015) [11]	VRE (n=1)	Nasoduodenal tube	Fresh	-	3	Diarrhea, fever, focal erythematous edematous mucosa	Not applicable
Stripling (2015) [12]	VRE (n=1)	Nasogastric tube	Not reported	-	3	Not reported	Not applicable

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum beta lactamases; CPE, carbapenemase-producing *Enterobacteriales*; VRE, vancomycin-resistant enterococci; FMT, fecal microbiota transplantation.

1. 안전성

안전성은 시술 관련 사망 및 이상반응, 모든 원인에 의한 사망 및 이상반응 지표로 평가하였다. 시술 관련 사망 및 이상반응은 비교연구에서 확인되지 않았으며, 단일군 연구 1편에서는 발생하지 않았다고 보고하였다. 모든 원인에 의한 사망 및 이상반응은 비교연구 2편에서 중재군은 사망 5% (1명/20명), 중증 이상반응 19.0% (4명/21명), 약물 이상반응 90%, 설사 57%, 비교군은 중증 이상반응 11.8% (2명/17명), 약물 이상반응 76.5%, 설사 20%를 보고하였다. 단일군 연구 7편 중 6편에서 사망 5%~20%, 구토 5%, 변비 10%, 설사 10%~100%, 급성 GvHD 발생 10%, 패혈증 5% 등을 보고하였으며, 1편에서는 발생하지 않았다고(0%) 보고하였다.

2. 유효성

유효성은 탈집락률, 탈집락 소요기간, 재발률, 다제내성균 감염관련 질환 발병 감소율, 삶의 질로 평가하였다. 탈집락률은 비교연구 2편에서 중재군 38%~80%, 비교군 10%~25%로 보고하였으며, 탈집락 소요기간은 중재군 평균 3일, 비교군 평균 50.5일로 보고하였다. 그 외 재발률, 다제내성균 감염관련 질환 발병 감소율 및 삶의 질을 보고한 문헌은 확인되지 않았다.

DISCUSSION

본 연구는 대변 배양 검사에서 카바페넴 내성 장내세균속균종(CRE) 혹은 반코마이신 내성 장구균(VRE)의 집락화가 확인된 환자를 대상으로 대변 세균총 이식을 통해 환자의 장내 세균총을 정상화시키는 데 있어서 대변 세균총 이식의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 선택 문헌은 무작위 임상시험 연구 1편, 환자-대조군 연구 1편에 불과하여 유효성에 대한 결과를 도출하기에 근거의 수준이 높지 않고 연구가 부족하였다. 시술 관련 이상반응 평가 시, 환자-대조군 연구는 다수가 원인을 불문한 대변 세균총 이식 후 사망 및 이상반응을 보고하여[6,8-10], 대변 세균총 이식에 기인한 이상반응을 분석하기에는 한계가 있었다. 또한 체계적 문헌고찰 계획 수립 시, 탈집락률을 환자 간 감염 전파 위험을 감소시키는 정량적인 유효성 지표로 설정하였으나[13], 탈집락률을 보고한 문헌이 적고, 고식적 치료인 무치료와 비교 시 탈집락률의 효과가 일관되지 않아 주요 지표로써 활용할만한 근거를 확인하지 못하였다. 대변 세균총 이식의 궁극적인 효과인 환자 간 내성균 전파 근거 확인이 어렵다는 점을 고려할 때 추후 대변 세균총 이식의 유효성 연구에 이식 후 탈집락률을 체계적이면서 지속적으로 모니터링하는 방법이 유용할 것이다.

본 연구에서 고찰한 문헌들은 구체적인 시술방법이 문헌마다 상이하며, 실제 임상에서 시술의 요구도가 높은 환자군은 면역력이 저하된 환자이나 선택문헌에서는 면역력이 저하된 환자를 배제하고 있는 점[4,5,7-10], 재발률과 다제내성균 감염관련 질환 발병 감소율 및 삶의 질 등의 지표에 대한 결과를 보고한 문헌이 확인되지 않은 점 등이 안전성 및 유효성 입증에 한계점으로 작용하였다. 이는 대변 세균총 이식 방법에 대해 국가적인 승인 및 규제기관의 지침이 아직 표준화되어 있지 않은 기술이기 때문일 것이다[14,15]. 따라서 문헌고찰 결과, 이 기술의 근거 수준을 C로 판단하여 아직까지는 연구가 더 필요한 단계의 기술로 평가하였다.

대변 세균총 이식은 인체에 이식한 세균총이 생착하여 장기적인 영향을 초래하기 때문에 EU 조직 및 세포 지침(EU Tissue and Cells Directive, EUTCD)에 따라 조직 또는 장기이식으로 보아야 한다는 주장도 있어서[16,17], 동 기술의 안전성 확보는 장기이식 수준으로 엄격해야 한다는 시각이 있다. 이를 고려할 때 이식을 받을 환자군과 공여자 선정 기준이 매우 중요한 이슈이며, 앞으로 질 높은 근거 축적이 필요하다.

요약

배경: 장내 다제내성균 탈집락화를 위한 대변 세균총 이식은 대변 배양 검사에서 카바페넴 내성 장내세균속균종(CRE) 혹은 반코마이신 내성 장구균(VRE)의 집락화가 확인된 환자를 대상으로 환자의 장내 세균총을 정상화시켜 감염증을 치료하기 위한 기술로, 본 연구에서는 대변 세균총 이식의 안전성 및 유효성을 평가하고자 하였다.

방법: 본 연구는 체계적 문헌고찰을 통해 안전성 및 유효성을 평가하였다. 안전성은 시술 관련 사망 및 이상반응, 모든 원인에 의한 사망 및 이상반응 지표로, 유효성은 탈집락 관련 지표, 재발률, 다제내성균 감염 관련 질환 발병 감소율, 삶의 질 지표로 평가하였다. 문헌검색은 KoreaMed를 포함한 5개 국내 데이터베이스와 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library의 국외 데이터베이스를 이용하였다.

결과: 검색전략을 통해 검색된 문헌 581편을 토대로 선택 및 배제기준을 적용하여 총 9편(비교군 연구 2편, 단일군 연구 7편)이 포함되었다. 안전성은 비교군 연구 2편에서 모든 원인에 의한 사망(1명)과 경구 항생제에 대한 이상반응 및 설사를 보고하였고, 단일군 연구 7편 중 6편에서 모든 원인에 의한 사망 및 이상반응이 보고되었으며, 1편에서만 발생하지 않았다고 보고하였다. 유효성은 탈집락률, 탈집락 소요기간, 재발률, 다제내성균 감염관련 질환 발병 감소율, 삶의 질로 평가하였다. 탈집락률의 경우 2편에서 중재군은 38%~80% 비교군은 10%~25%로, 탈집락 소요기간은 1편에서 중재군은 평균 3일, 비교군은 평균 50일이 소요되었다고 보고되었다. 이외 재발률, 다제내성균 감염관련 질환 발병 감소율 및 삶의 질을 보고한 문헌은 확인되지 않았다.

결론: 장내 다제내성균 탈집락화를 위한 대변 세균총 이식은 대변 배양 검사에서 카바페넴 내성 장내세균속군중(CRE) 혹은 반코마이신 내성 장구균(VRE)의 집락화가 확인된 환자를 대상으로 대변 세균총 이식을 통해 환자의 장내 세균총을 정상화시켜 감염증을 치료하는 데 있어, 안전성 및 유효성을 입증하기에 문헌적 근거가 충분하지 않아 아직까지는 연구가 더 필요한 기술로 평가하였다(근거의 수준 C).

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

FUNDING

본 연구는 보건복지부의 지원을 받아 수행되었음.

REFERENCES

1. Crouzet L, Rigottier-Gois L, Serror P. Potential use of probiotic and commensal bacteria as non-antibiotic strategies against vancomycin-resistant enterococci. *FEMS Microbiol Lett* 2015;362:fnv012.
2. Ghani R, Mullish BH, McDonal JAK, Ghazy A, Williams HRT, Brannigan ET, et al. Disease prevention not decolonization: a model for fecal microbiota transplantation in patients colonized with multidrug-resistant organisms. *Clin Infect Dis* 2021;72:1444-7.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
4. Huttner BD, de Lastours V, Wassenberg M, Maharshak N, Mauris A, Galperine T, et al. A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:830-8.

5. Saïdani N, Lagier JC, Cassir N, Million M, Baron S, Dubourg G, et al. Faecal microbiota transplantation shortens the colonisation period and allows re-entry of patients carrying carbapenamase-producing bacteria into medical care facilities. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53:355-61.
6. Battipaglia G, Malard F, Rubio MT, Ruggeri A, Mamez AC, Brissot E, et al. Fecal microbiota transplantation before or after allogeneic hematopoietic transplantation in patients with hematologic malignancies carrying multidrug-resistance bacteria. *Haematologica* 2019;104:1682-8.
7. Davido B, Batista R, Fessi H, Michelon H, Escaut L, Lawrence C, et al. Fecal microbiota transplantation to eradicate vancomycin-resistant enterococci colonization in case of an outbreak. *Med Mal Infect* 2019;49:214-8.
8. Dinh A, Fessi H, Duran C, Batista R, Michelon H, Bouchand F, et al. Clearance of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* vs vancomycin-resistant enterococci carriage after faecal microbiota transplant: a prospective comparative study. *J Hosp Infect* 2018;99:481-6.
9. Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, Madry K, Muszynski J, Robak K, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with blood disorders inhibits gut colonization with antibiotic-resistant bacteria: results of a prospective, single-center study. *Clin Infect Dis* 2017;65:364-70.
10. Davido B, Batista R, Michelon H, Lepointeur M, Bouchand F, Lepeule R, et al. Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage? *J Hosp Infect* 2017;95:433-7.
11. Jang MO, An JH, Jung SI, Park KH. Refractory *Clostridium difficile* infection cured with fecal microbiota transplantation in vancomycin-resistant *Enterococcus* colonized patient. *Intest Res* 2015;13:80-4.
12. Stripling J, Kumar R, Baddley JW, Nellore A, Dixon P, Howard D, et al. Loss of vancomycin-resistant *Enterococcus* fecal dominance in an organ transplant patient with *Clostridium difficile* colitis after fecal microbiota transplant. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv078.
13. Russell DL, Flood A, Zaroda TE, Acosta C, Riley MMS, Busuttill RW, et al. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2008;8:1737-43.
14. FDA. FDA web site on medical product safety information. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-alert-risk-serious-adverse-events-likely-due-transmission> [Online] (last visited on 7 April 2020).
15. ANSM. ANSM website on points of information. Faecal microbiota transplantation and its supervision in clinical trials. <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-transplantation-de-microbiote-fecal-et-son-encadrement-dans-les-essais-cliniques-Point-d-Information2> [Online] (last visited on 1 September 2021).
16. Keller JJ, Vehreschild MJ, Hvas CL, Jørgensen SM, Kupciskas J, Link A. Stool for fecal microbiota transplantation should be classified as a transplant product and not as a drug. *United European Gastroenterol J* 2019;7:1408-10.
17. Scheeler A. Where stool is a drug: international approaches to regulating the use of fecal microbiota for transplantation. *J Law Med Ethics* 2019;47:524-40.