

Fecal microbiota transplantation

Stuhltransplantation – ein alter und neuer Therapieansatz

Stephan Vavricka^a, Luc Biedermann^b, Martin Wilhelmi^c

^{a,b} Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Stadtspital Triemli, Zürich; ^b Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich;

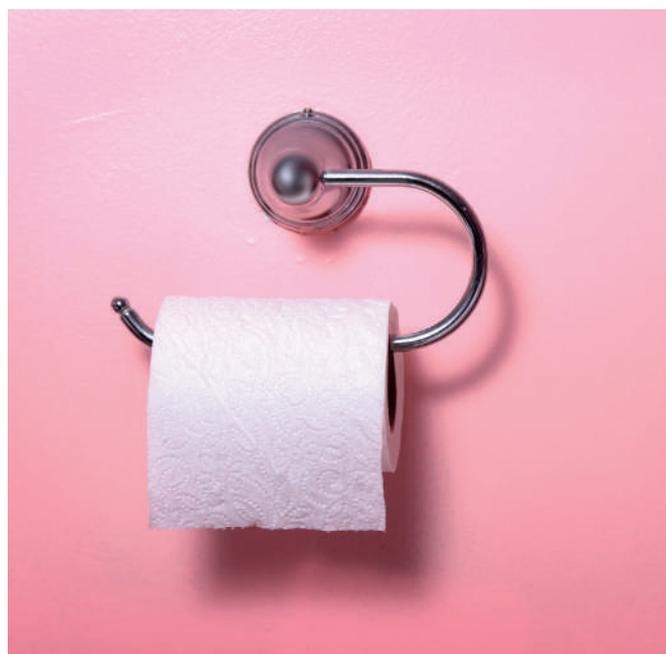
^c Gastroenterologie, Central-Praxis, Zürich

Einleitung

Die Übertragung von Stuhl aus therapeutischen Gründen («Stuhltransplantation») wurde in den USA bereits 1958 experimentell zur Behandlung einer fulminanten lebensbedrohlichen pseudomembranösen Enterokolitis mit Erfolg durchgeführt [1]. Dieser Therapieansatz wurde dann jedoch zunächst nicht weiter verfolgt. Synonym werden für diese Therapie Begriffe wie Fäkaltherapie, Stuhltransplantation, Stuhlverpflanzung oder im angelsächsischen Sprachgebrauch auch *fecal microbiota transplantation* (FMT) verwendet. Letztgenanntem Begriff sollte der Vorzug gegeben werden, da er den Prozess am präzisesten beschreibt [2]. So wird eben nicht Stuhl übertragen, sondern lediglich ein mikrobielles Filtrat, das aus dem Stuhl gewonnen wird. Die therapeutische, perorale Verwendung von Stuhl ist jedoch noch älter. So beschreibt bereits der deutsche Arzt Christian Franz Paullini (1643–1712) in seinem 1697 erschienenen Lehrbuch *Heilsame Dreck-Apotheke* zahlreiche Anwendungsbeispiele seiner Zeit. Aber auch im China der Dong-jin-Dynastie im 4. Jahrhundert beschrieb Ge Hong in einem Notfallmedizin-Lehrbuch eine innerliche Fäzes-Anwendung, die den Patienten dieser Zeit unter dem Namen «yellow soup» schmackhaft gemacht wurde.

Zwischenzeitlich lediglich von einigen wenigen Ärzten weitestgehend unbeachtet durchgeführt, kam 2013 die Therapie wieder in die Diskussion, nachdem eine Studie im *New England Journal of Medicine* mit der Überschrift «*Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile*» erschienen war [3]. Waren die ersten Versuche noch mittels eines retrograden Einlaufs in den Dickdarm erfolgt, wurden bei der Untersuchung 2013 anterograd (also mittels peroraler Gabe) Fremdfäkalien über eine Nasensonde in den Dünndarm eingebracht.

Aktuell findet sich ein zunehmendes Interesse an der therapeutischen Mikrobiota-Manipulation im Allgemeinen und der FMT im Speziellen, auch abseits der Behandlung der rezidivierenden Clostridien-Infektion, wie etwa für kardio-metabolische, autoimmune und andere extraintestinale Konditionen. Neben der Infek-



tion mit *Clostridium difficile* sind mögliche Anwendungsformen der FMT unter anderem Multiple Sklerose, *Chronic fatigue syndrome*, NASH (*nonalcoholic steatohepatitis*) und NAFLD (*nonalcoholic fatty liver disease*), Adipositas, Atherosklerose, idiopathische thrombopenische Purpura, Diabetes mellitus Typ 2, Reizdarmsyndrom (RDS) und IBD (*inflammatory bowel disease*) [4]. In dieser Übersicht soll die Studienlage, Methodik und praktische Anwendung der FMT dargestellt werden.

Pathophysiologie

Der Gastrointestinaltrakt enthält eine nach distal zunehmende Masse von Mikroorganismen, von denen anaerobe Bakterien eine dominante Rolle spielen und in einer Symbiose mit dem Wirt leben. Nach Schätzungen von Experten finden sich im menschlichen Darm mindestens 1000 bis 1200 Bakterienspezies, von welchen viele noch niemals kultiviert worden sind, und eine absolute Zahl von mindestens 10^{14} (100 Billionen)



Stephan Vavricka

Bakterien, von denen sich die grösste Menge im KOLON findet [5, 6]. Diese intestinalen Mikroorganismen werden als *Mikrobiota* oder teilweise auch noch als Darmflora bezeichnet (der Begriff Darmflora sollte allerdings nicht mehr verwendet werden, da der Begriff Flora biologisch anderweitig besetzt ist). Diese Bakterien interagieren mit der Darmmukosa, beeinflussen die intestinale Permeabilität, Absorption und Exkretion von Nährstoffen, Synthese von Vitaminen, Fermentation von Kohlenhydraten sowie den Metabolismus von Gallenflüssigkeit und Hormonen und können Autoimmunprozesse auslösen. Dieses *Mikrobiom* (mit diesem Begriff wird die Summe aller mikrobiellen Gene bezeichnet) beeinflusst auch die Entstehung und Reifung des Immunsystems durch Interaktionen mit dem Darmepithelium [7, 8]. Die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms kann durch verschiedenste Faktoren, wie zum Beispiel Ernährung/Diät oder Medikamente, insbesondere Pro- und Antibiotika, verändert werden. Diverse andere Einflüsse, wie etwa das Lebensalter, (Leistungs-)Sport, Rauchen, Geburtsmodus (vaginal vs. Kaiserschnitt) oder durchgemachte Helmintheninfektionen, scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen [9, 10]. In laufenden

Studien wird versucht, Assoziationen zwischen der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms und der menschlichen Gesundheit (z.B. durch *metagenomic sequencing*) darzustellen. Mittlerweile sind zahlreiche Assoziationen beschrieben worden, wodurch die Frage nach Kausalität dieser Veränderungen oder Folge der Erkrankung («Huhn oder Ei?») noch vordringlicher geworden ist.

Insbesondere der Einsatz von Antibiotika kann zu einer selektiven Elimination von Gruppen von Bakterienarten führen, die als eine Barriere gegen die Kolonisierung und Persistenz von Pathogenen dienen. Weiterhin können durch Antibiotika ausgelöste Veränderungen in der Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms zu einer homeostatischen Imbalance durch Veränderungen der Barrierefunktion des Darmes führen. Dies kann einen mukosalen Immundefekt zur Folge haben [11, 12]. Hierdurch kann der Wirt anfällig werden für Infektionen, zum Beispiel mit *C. difficile*, die den Darm besiedeln bzw. durch derartige Eingriffe in die normale mikrobielle Zusammensetzung erst in einem unphysiologischen Mass gedeihen können. Solche Störungen in der Zusammensetzung des intestinalen



Abbildung 1: Wie ein englischer Rasen – Veränderungen des menschlichen Mikrobioms und Möglichkeiten der Manipulation. Idee adaptiert von Lozupone CA, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012 Sep 13;489(7415):220–30.

Mikrobioms, die mit Erkrankungen assoziiert sind, werden auch als *Dysbiose* bezeichnet. Die Dysbiose kann mit intestinalen Infektionen, Entstehung von Autoimmunerkrankungen, aber auch mit Entzündungen, Karzinomen, metabolischen sowie neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen einhergehen. Eine Dysbiose kann durch verschiedene therapeutische Interventionen moduliert werden. Dazu gehören der Einsatz von Antibiotika, Probiotika, Präbiotika, diäteti-

sche Massnahmen sowie schlussendlich auch die FMT. Am besten lässt sich dieser Aufbau des Mikrobioms mit der Pflege eines englischen Rasens vergleichen (Abb. 1). Bei der FMT werden Stuhlmikroorganismen von einem gesunden Donor in den Gastrointestinaltrakt eines Patienten übertragen [2, 3]. Bei diesen Mikroorganismen handelt es sich um ein Gemisch vornehmlich aus Bakterien, aber auch aus Bakteriophagen, Pilzen, Viren und Protozoen.

Tabelle 1:

Vorabklärungen vor Stuhltransplantation.

Vorbereitung Donor:

Persönliche Anamnese des Donors

Gesunde Person (BMI >17 und <35), keine chronische Grunderkrankung

Keine bestehende übertragbare Infektionskrankheit

Keine Antibiotika in den letzten 3 Monaten

Keine Tropenreisen innerhalb von 6 Monaten

Keine Lebendimpfungen vor <4 Wochen

Keine infektiöse Darm-(Durchfall-)Erkrankungen in den letzten 3 Monaten

Kein i.v.-Drogenabusus in der Anamnese

Keine Bluttransfusionen

Keine Tätowierungen vor <3 Monaten

Kein promiskuitiver Lebensstil

Keine grosse gastrointestinale Voroperation
(z.B. Whipple-OP, totale Kolektomie)

Keine immunsuppressive Therapie

Keine Pathologien im Gastrointestinalbereich, keine Polypen

Keine systemische autoimmune Krankheiten
(z.B. Multiple Sklerose); keine Atopien oder Allergien

Kein chronisches Schmerzsyndrom, keine Fibromyalgie

Labor beim Donor (*kursiv wird optional von gewissen Zentren empfohlen*)

Routinelabor (inklusive Blutbild, Leberwerte, Bilirubin, Nierenwerte, CRP)

Virushepatitis A (HAV-AK IgM), B (HBs-AG + HBc-AK) und C (HCV-AK IgG)

HIV (HIV Ag/AK)

Lues (TPPA; TPHA oder äquivaenter Test)

Stuhlkultur bzw. anderer Erregernachweis folgender enteropathogener Bakterien:
C. difficile, Salmonellen, Campylobacter, EHEC/Shiga Toxin, Yersinien, Shigellen

Cyclospora, Isospora, *Dientamoeba fragilis*, *Blastocystis hominis*

Wurmeier und Parasiten mikroskopisch

Lamblien und *Cryptosporidien-Antigen-Test*, *Mikrosporidien*

Noroviren- und Rotaviren-Antigentest oder PCR

Helicobacter-pylori-Stuhl-Antigentest

Calprotectin im Normbereich

Ausschluss einer Tuberkulose (z.B. mittels Quantiferon-Test)

Noroviren- und Rotaviren-Antigentest

Vorbereitung Empfänger:

Aufklärung Empfänger

Potentielle Übertragung von infektiösen Erkrankungen

Potentielle Übertragung von Risikofaktoren für Darmerkrankungen
(chronisch entzündliche Darmkrankheiten)

Potentielles Auftreten von Fieber oder systemische Entzündungsreaktionen

Risiko für Koloskopie

Eine Einverständniserklärung ist zwingend notwendig

Durchführung einer Stuhltransplantation

Die Gefahr der FMT liegt darin, dass mit den Mikroorganismen Krankheitserreger übertragen werden könnten. Deshalb ist ein Spenderscreening vor Transplantation unumgänglich [2, 13]. Da mit einer FMT ein grosses Volumen an zahlreichen potentiell gefährlichen Erregern übertragen werden kann, sind die Empfehlungen für mikrobiologische Untersuchungen vor einer FMT beim Spender sehr grosszügig gefasst. Zum aktuellen Zeitpunkt gelten aber Erreger mit einem geringen pathogenen Potential wie zum Beispiel Epstein-Barr-Virus, Zytomegalie- oder Adenoviren nicht als Ausschlusskriterium. Dies wird sich aber eventuell in den nächsten Jahren ändern. Zu Spätisiken wie beispielsweise die Entwicklung von Infektionskrankheiten oder gar Tumoren bzw. Autoimmunerkrankungen liegen bisher noch keine Daten vor. Aufgrund der erwähnten Assoziation zahlreicher Erkrankungen mit einer Störung der intestinalen mikrobiellen Komposition ist jedoch denkbar, dass neben einer direkten Transmission eines infektiösen Agens (auch eines möglicherweise derzeit noch unbekanntem) auch die Suszeptibilität für eine derartige Erkrankung übertragen werden kann. Dabei zählen hier Adipositas oder das Reizdarmsyndrom zu den benignen Entitäten.

Ein- und Ausschlusskriterien

Auswahl des Spenders

Die Auswahl des Spenders ist von entscheidender Bedeutung, um das Risiko einer Übertragung unbekannter Erreger zu minimieren. Gewöhnlich kann zunächst im Familien- und Freundeskreis des Empfängers versucht werden, einen Spender zu finden. Potentielle Spender sollten dann bezüglich möglicher Erkrankungen, ihrer Reiseanamnese, ihrer Sexualanamnese, früherer Operationen oder Bluttransfusionen und anderer Risikofaktoren für übertragbare Erkrankungen befragt werden. Weiterhin sollte der potentielle Spender auf Autoimmunerkrankungen, metabolische Erkrankungen und Malignome untersucht und die Familienana-

mnese erhoben werden. Nach der Auswahl werden Blut- und Stuhlproben analysiert (Tab. 1) [2, 13, 14]. Über die Eigenschaften des idealen Spenders ist noch wenig bekannt. Eine Studie fand eine höhere Ansprechrate der FMT bei Auswahl eines mit dem Empfänger verwandten Spenders [15]. Geschlechtsunterschiede hatten in dieser Studie keinen Einfluss auf die Wirksamkeit. Aktuell werden Studien durchgeführt, welche die Zusammensetzung des Mikrobioms von Spender und Empfänger (mit Enterotypen) bestimmen, um die Effektivität der FMT möglicherweise zu erhöhen. Ob sich hier relevante Unterschiede finden lassen, darf angesichts der bereits jetzt ausgezeichneten Effektivität jedoch bezweifelt werden. Eventuell spielt aber diese Donor-Selektion vor allem bei den wenigen Patienten, die nicht auf die FMT ansprechen, eine wichtige Rolle.

Methodik der Stuhltransplantation

Zur Durchführung der FMT werden in der Literatur verschiedene Protokolle beschrieben [2, 4, 13, 14]. Die Tabelle 2 zeigt das Protokoll, das üblicherweise an unseren Zentren verwendet wird. Festzuhalten ist zudem, dass in den meisten Studien das mikrobielle Filtrat in

Tabelle 2: Vorbereitungen am Tag der Stuhltransplantation.

Vorbereitung der Stuhlsuspension

Stuhlprobe vom Donor nicht älter als sechs Stunden (gekühlt bei 2–8°C in einem luftdichten Behälter, nicht einfrieren).

Verdünnung des Stuhles mit sterilem NaCl 0,9% oder sterilem Wasser. Die Menge ist abhängig von der Stuhlkonsistenz. Üblicherweise ca. 300 ml.

Homogenisierung mit einem Haushaltsmixer.

Filtrierung durch einen Gazetupfer, Papierfilter, Kaffeefilter, Metallfilter oder Siebe.

Applikation der Bakteriensuspension so bald als möglich (sonst Tiefkühlung).

Gewünschte Menge an Bakteriensuspension 100–500 ml.

Vorbereitung des Empfängers

Darmlavage wie bei Koloskopie.

Falls FMT für *C. difficile*, Vorbehandlung zum Beispiel mit Vancomycin für mindestens 4 bis 7 Tage, jedoch Stopp der Antibiotikatherapie mindestens 36 Stunden vor FMT.

Applikation der Suspension innerhalb von zwei Stunden ins terminale Ileum (kleines Volumen) und das Zökum.

Loperamid (2× 1 Dragée) innerhalb vier Stunden nach Transplantation.

Mindestens zwölf Stunden Nachbeobachtungszeit nach Applikation der Suspension.

Die Stuhltransplantation scheint auch bei immunsupprimierten Patienten sicher.

Antibiotikatherapie nach FMT nur nach strenger Indikationsstellung (wahrscheinlich besteht weiterhin ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv unter Antibiotikatherapie).

den unteren Gastrointestinaltrakt (ins terminale Ileum und rechte Kolon) appliziert wird. Dies erfolgt üblicherweise mittels Koloskop, in Studien werden aber auch Applikationen via Einläufe beschrieben. Einige Publikationen beschreiben zudem die Applikation in den oberen Gastrointestinaltrakt. Dies erfolgt normalerweise über eine naso-jejunale (selten auch naso-gastrale) Sonde oder via Gastroskop. Hier werden kleinere Volumina an Bakteriensuspensionen von 25–50 ml verwendet. Aufgrund des Risikos einer Aspiration und eines in der Literatur beschriebenen fatalen Verlaufes einer dislozierten naso-jejunalen Sonde mit konsekutivem Pneumoperitoneum und septischem Schock, und auch pragmatisch-ästhetischer Bedenken, sind wir bezüglich dieser Applikationsform jedoch zurückhaltend.

Nebenwirkungen

Die Technik der FMT ist sicher. Studien mit über 3000 durchgeführten Therapien ergaben keine schweren Nebenwirkungen. Die meisten Patienten berichteten über Diarrhoe am Tag der FMT, wenige Patienten über abdominelle Krämpfe, Blähungen, Würgereiz oder Obstipation. Die Risiken beschränken sich eher auf die Komplikationen, die durch die Techniken der Applikation auftreten können (Gastroskopie, Koloskopie, naso-gastrale Sonde). Daten über die längerfristige Sicherheit sind jedoch nicht verfügbar. Es ist daher unklar, ob die Therapie langfristig das Risiko für Entzündungen, Infektionen oder sogar Malignome erhöhen könnte. Um das Risiko einer Übertragung infektiöser Pathogene zu minimieren, muss der Stuhl von einem gesunden Donor mit normaler Darmfunktion gewonnen und auf die genannten Pathogene getestet werden. Mittlerweile konnte in einer Studie sogar die Sicherheit der Prozedur bei Patienten mit relevanter Immunsuppression belegt werden. In einer Gruppe von Patienten mit Organtransplantation oder medikamentöser Immunsuppression, zum Beispiel Patienten mit IBD, erwies sich die FMT sowohl als effektiv als auch sicher [16], was insofern relevant ist, als nicht selten im klinischen Alltag diese Patientengruppen durch rezidivierende Antibiotika und Hospitalisationen einem erhöhten Risiko für eine rezidivierende *C. difficile*-Kollitis unterliegen.

Einsatz der FMT bei verschiedenen Krankheitsbildern

Eine Aufstellung der verschiedenen Krankheitsbilder und die Evidenzlage der FMT werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Einsatz der FMT bei verschiedenen Krankheitsbildern und Evidenzlage.

Krankheitsbild	Evidenz
<i>Clostridium difficile</i> -Kolitis	Unizentrische RCT, grosse Fallserien
Insulinresistenz (Diabetes mellitus Typ 2)	Unizentrische RCT
Gastrointestinale Graft-versus-Host-Disease (GvHD)	Fallserien
Chronisch entzündliche Darm-erkrankungen	Fallserien
Reizdarmsyndrom	Fallserien
Multiple Sklerose	Fallserien
Chronisches Müdigkeitssyndrom	Fallserien
Idiopathische thrombozytopenie Purpura (ITP)	Fallserien
Adipositas	Tiermodell
Fettleber	Tiermodell
Arteriosklerose	Tiermodell

RCT = randomisierte kontrollierte Studie.

Clostridium difficile-Infektion (CDI)

C. difficile ist ein anaerobes Bakterium. Um ausserhalb einer anaeroben Umgebung überleben zu können, bildet das Bakterium Sporen, die resistent gegen Sauerstoff sind und ubiquitär vorkommen können. Diese Sporen sind gegenüber einer antibiotischen Therapie unempfindlich. Obgleich bei einer Infektion mit *Clostridium difficile* spezifische antimikrobielle Therapien sehr effektiv sind, ist die rezidivierende Infektion mit diesem Keim nach der Therapie ein zunehmendes Problem. Die Häufigkeit solcher rekurrenden Verläufe nach einer initial erfolgreichen Antibiotikatherapie

(mit Metronidazol oder Vancomycin) wird in der Literatur mit 10–25% angegeben [17]. Hierbei spielt die Verminderung der fäkalen mikrobiologischen Diversität eine Rolle. Als Rezidiv wird üblicherweise ein Rückfall einer Infektion (d.h. Nachweis Keim *plus* klinische Symptome) bis zu 30 Tage nach Beginn einer Antibiotikatherapie bezeichnet [18]. Die Therapie des Rezidivs erfolgt mittels derselben Antibiotika, wobei unterschiedliche Therapieschemata publiziert sind (Tab. 4) [19]. Die Therapiealternativen eines 2. oder 3. Therapie- rezidivs sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Eine Stuhltransplantation von gesunden Spendern kann das gestörte Mikrobiom behandeln, und der Zyklus der rezidivierenden Infektion mit *C. difficile* wird durchbrochen. Interessanterweise behandelt also die FMT nicht *C. difficile* direkt, sondern die mit der rezidivierenden Erkrankung einhergehende Dysbiose [19]. Dies erklärt auch, warum der Keim nach erfolgreicher FMT noch nachweisbar sein kann, und auch, warum Testungen nach FMT ohne eindeutige Symptome eines Rezidivs nicht durchgeführt werden sollen. Aktuell gibt es Daten aus vielen Fallserien, einer grossen nicht kontrollierten Studie und endlich auch einer kontrollierten randomisierten Studie mit überzeugenden Erfolgen [3]. Die Heilungsraten werden in diesen Studien mit 82–98% angegeben, was sich mit unserer eigenen klinischen Erfahrung deckt. Deshalb wird die Stuhltransplantation von internationalen Fachgesellschaften bei rezidivierender *C. difficile*-Infektion mit hoher Evidenz empfohlen [20, 21]. Bezüglich des Einsatzes einer FMT bei fulminanter *C. difficile*-Infektion gibt es nur Fallberichte (bisher lediglich als Abstract publiziert). Hier sollte die FMT nur als Ultima ratio angesehen werden.

Tabelle 4: Initiale Therapie und Therapie des 1. Rezidives bei *C. difficile*-Infektion.

Therapie	Dauer (Tage)	Kommentar
Vorgängig Absetzen der bestehenden Antibiotikatherapie Keine motilitätshemmenden Medikamente (z.B. Loperamid)		
Metronidazol 3x 500 mg/d p.o. (i.v.-Therapie möglich)	10–14	Leichte bis mittelschwere Infektion; Nur wenige Publikationen zur i.v.-Therapie
Vancomycin 4x 125–250 mg/d p.o.	10–14	Schwere Infektionen, Schwangere, Kinder <10 Jahren, fulminante Verläufe, weniger Rezidive im Vergleich zu Metronidazol <i>Vancomycin kann als Enterokapsel oder als orale Lösung des Pulvers für Infusionslösungen verwendet werden. In schweren Fällen oder wenn p.o.-Gabe nicht möglich: intrakolonische Vancomycingabe 500 mg in 100 ml alle 4–12 Stunden ±4x 500 mg über nasogastrische Sonde</i>
Teicoplanin 2x 200–400 mg p.o.	10	Alternative zu Vancomycin bei schwerer Infektion
Fidaxomicin 2x 200 mg p.o.	10	Therapiealternative, geringere Rezidivrate im Vergleich zu anderen Therapieoptionen bei engerem antibiotischem Erregerspektrum; erste Wahl, wenn begleitende antimikrobielle Therapie für andere Indikationen zwingend erforderlich

Tabelle 5: Therapie beim 2. und 3. Rezidiv einer *C. difficile*-Infektion.

Therapie	Dauer	Kommentar
Vancomycin 4x 125–500 mg/d p.o.	10–14 d	
Vancomycin «taper»-Schema 4x 125 mg/d 3x 125 mg/d 1x 125 mg/d 1x 125 mg alle 2 d 1x 125 mg alle 3 d	Woche 1 Woche 2 Woche 3 Woche 4–5 Woche 6–7	Auf Compliance achten
Vancomycin «pulse & taper» 4x 500 mg/d 4x 250 mg/jeden 2. Tag 4x 250 mg/jeden 3. Tag 4x 250 mg/jeden 4. Tag 4x 250 mg/jeden 5. Tag Danach 4x 250 mg (nur einen Tag)	Tag 1–10 Tag 11–18 Tag 19–27 Tag 28–35 Tag 36, 41 Am Tag 47, 54, 62, 71, 81	Aufwendiges Therapieschema, auf Compliance achten
Vancomycin 4x 250–500 mg/d p.o. anschliessend Rifaximin 3x 400 mg/d	10 d (Vancomycin), dann 14 d Rifaximin	
Vancomycin 4x 250–500 mg/d p.o. + <i>Saccharomyces boulardii</i> 2x 500 mg/d	14 d	
Fidaxomylin 2x 200 mg p.o.	10 d	
Fäkale Mikrobiota-Transplantation von gesundem Spender	1	Nur in entsprechenden Zentren

Chronisch entzündliche Darmkrankheiten (IBD)

Interaktionen zwischen Bakterien und den Wirtszellen scheinen in der Pathogenese der IBD eine Rolle zu spielen. IBD-Patienten haben ein in der Diversität reduziertes Mikrobiom im Vergleich zu gesunden Probanden.

Interaktionen zwischen Bakterien und den Wirtszellen scheinen in der Pathogenese der IBD eine Rolle zu spielen

Es ist jedoch nicht geklärt, ob dies Ursache oder Folge der Erkrankung ist. 1988 wurde der erste Patient, ein Arzt mit Colitis ulcerosa, der seinen Fall als *Case report* im *Lancet* veröffentlichte, mit einer FMT therapiert [22]. Es konnte eine klinische und histologische Remission erzielt werden. In der Folge wurden kleinere Fallserien und Studien publiziert, die für die FMT bei Patienten mit Colitis ulcerosa insgesamt eher ernüchternde Resultate mit relativ geringen Erfolgsraten ergaben [23]. Aktuell wird der Effekt der FMT bei IBD-Patienten in mehreren grossen Studien untersucht. Erste Resultate bei Colitis-ulcerosa-Patienten zeigen zwar, dass die Effektivitätsraten bei Weitem nicht an die bei CDI heranreicht, jedoch gerade bei diesem schwer zu therapierenden Kollektiv von refraktären Patienten als beachtenswert zu werten sind. Somit sind in dieser Indikation weitere Untersuchungen (Welche Patienten mit Colitis ulcerosa können davon profitieren? Ist die Zusammensetzung der Donor-Mikrobiota von grösserer Wichtigkeit als bei

CDI? Einmalig vs. mehrmalig wiederholte Anwedungen? etc.) notwendig [24, 25]. Bis mehr Klarheit hierüber herrscht, führen wir die FMT bei dieser Indikation eher nicht durch und empfehlen eine Durchführung nur innerhalb von Studien.

Reizdarmsyndrom (RDS)

Einige Studien zeigen eine Veränderung des intestinalen Mikrobioms bei Patienten mit Reizdarmsyndrom [26]. Es fanden sich insbesondere eine verminderte Diversität und verminderte Menge von *Bacteroides*-Stämmen. Es sind derzeit über 50 Fallberichte über die Durchführung einer FMT bei Patienten mit RDS publiziert [4]. Insbesondere bei Patienten mit obstipationsbetontem RDS fand sich eine deutliche Verbesserung der Beschwerden bei bis zu 60% der Patienten.

Metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen

Unterschiede in der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms sind assoziiert mit Adipositas [27, 28], Diabetes mellitus Typ 2 [29, 30] und NAFLD/NASH [31, 32].

Insbesondere bei Patienten mit obstipationsbetontem RDS fand sich durch FMT eine deutliche Verbesserung der Beschwerden bei bis zu 60%

So wird zum Beispiel bei der Adipositas beschrieben, dass im Mikrobiom Bakterien aus der Gruppe der *Firmicutes* deutlich vermehrt sind zu Ungunsten von

Bacteroidetes [28, 33, 34]. Weiterhin können Veränderungen des Mikrobioms zur Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen [35, 36] beitragen, insbesondere durch eine Veränderung der intestinalen Permeabilität.

Unterschiede in der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms sind assoziiert mit Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und NAFLD/NASH

Hierdurch kann eine Endotoxämie und chronische Entzündung entstehen, welche die genannten Krankheiten begünstigen oder auslösen können. In laufenden Studien soll überprüft werden, ob die FMT Einfluss auf die vaskuläre Entzündung, Fettlebererkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas hat. Eine erste kontrollierte Studie konnte eine Verbesserung der Insulinresistenz bei Patienten mit einem metabolischen Syndrom zeigen [37]. Allerdings zeigte sich in dieser Studie *kein* positiver Einfluss der FMT auf das Körpergewicht.

Chronisches Erschöpfungssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome, CFS)

Bei Patienten mit CFS scheint das Mikrobiom im Vergleich zu gesunden Probanden verändert zu sein. Insbesondere findet sich eine deutlich reduzierte Anzahl gram-negativer *E.coli*-Bakterien, wohingegen gram-positive Bakterien wie *Enterococcus* und *Streptococcus spp.* dominieren. Eine unkontrollierte Studie an 60 Patienten mit CFS suggerierte eine deutliche Verbesserung der Symptome über eine Follow-up-Periode von 20 Jahren [4].

Autoimmunerkrankungen

Eine Theorie zur Pathogenese verschiedener Autoimmunerkrankungen ist die unspezifische Aktivierung von B- und T-Zellen durch molekulare Mimikry, die zum Beispiel durch von Bakterien produzierte Antigene ausgelöst werden kann. Zur FMT bei Multiple-Sklerose-Patienten und Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) wurden Fallserien publiziert. Darin wurden teilweise über klinische Verbesserungen der neurologischen Symptome sowie im Falle der ITP einen deutlichen Anstieg der Thrombozytenzahl berichtet [4].

Diskussion

Es findet sich zunehmende Evidenz, dass der alte Therapieansatz der Stuhltransplantation bei verschiedenen Erkrankungen wirksam ist. Allerdings muss festgehalten werden, dass aktuell die Therapie einzig bei der Indikation «rezidivierende Infektionen mit *Clo-*

tridium difficile klar empfohlen werden kann. Dies gilt insbesondere dann, wenn mehrfach antibiotische Therapien inklusive eines Ausschleischschemas mit Vancomycin erfolglos eingesetzt worden waren. Weiterhin zeigen sich aber auch Hinweise einer Wirksamkeit dieser Therapie bei anderen (z.T. auch extraintestinalen) Erkrankungen. Wir vertreten jedoch die Meinung, dass zum jetzigen Zeitpunkt die FMT ausserhalb der erwähnten und wissenschaftlich untermauerten Indikation und von klinischen Studien nicht empfohlen werden kann, und führen sie daher auch nicht durch. Durch die Analyse der Stuhlkomposition und Erfahrungen, die aus der FMT gewonnen werden, könnten in Zukunft das Verständnis für die Beteiligung des intestinalen Mikrobioms an verschiedensten Erkrankungen gesteigert und optimierte Therapieregime entwickelt werden.

Zurzeit bleiben aber noch viele Fragen offen. Potentielle Sicherheitsaspekte, die benötigten Voruntersuchungen des Spenders sowie die Aufbewahrung und Applikationsform des Stuhls werden noch immer kontrovers diskutiert. Bereits jetzt zeichnet sich unter Beachtung der aktuellen wissenschaftlichen Entwicklung weltweit ab, dass die FMT in ihrer jetzigen Form bereits in einigen Jahren der Vergangenheit angehören und eher einen Platz im medizinischen Kabinett der Kuriositäten erhalten wird. Trotz der ausgezeichneten Effektivität zumindest in der Indikation «rezidivierende *C. difficile*-Kolititis» ist die korrekte Durchführung inklusive umfangreicher Spenderselektion und -testung mit erheblichem logistischem, finanziellem und administrativem Aufwand verbunden. Zudem bleiben die Sicherheitsbedenken und ein ästhetisches Unbehagen beim Arzt und Patienten (in der englischen Literatur als «*yuck-factor*» bezeichnet) bestehen. Im Windschatten der eindrucklichen klinischen Erfolge der FMT haben intensive Forschungsaktivitäten im Hinblick auf eine Standardisierung und Kommerzialisierung des Vorgangs, Biobanking von Spender-

Die FMT hat vor allem eindrucklich gezeigt, dass es in der Medizin einen Platz zu geben scheint für eine Manipulation der intestinalen Mikrobiota

stuhl und alternativen Formen der Galenik begonnen. So konnte nicht nur bereits der Nachweis erbracht werden, dass eine Applikation von zuvor getestetem und im Anschluss gefrorenem Filtrat oder auch in tablettenartige Verpackungen überführtes Transplantat (besser bekannt unter dem prägnanten Namen «*poo pill*») vergleichbare Effektivitätsraten zu erzielen vermag [38], sondern dass auch eine im Labor konstru-

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med.
 Stephan Vavricka
 Abteilung für Gastro-
 enterologie und Hepatologie
 Stadtspital Triemli
 Birmensdorferstrasse 497
 CH-8063 Zürich
 stephan.vavricka
 [at]triemli.stzh.ch
 www.swissgastroenterology.ch

ierte mikrobielle Lösung mit deutlich weniger mikrobieller Komplexität als ein eigentliches Stuhlfiltrat ein gangbarer und effektiver Weg zu sein scheint. Die FMT hat vor allem aber eindrücklich gezeigt, dass es in der Medizin einen Platz zu geben scheint für eine Manipulation der intestinalen Mikrobiota, sei dies mit einem eher schrotschussartigen Prinzip wie der FMT oder

aber als Zukunftsmusik gezielt zusammengesetzter Mikrobiota-Lösungen unter Berücksichtigung des jeweiligen Krankheitsbildes und der individuell gestörten intestinalen mikrobiellen Komposition des Empfängers. Bereits jetzt zeichnet sich ab, dass hier in den nächsten Jahren mit zahlreichen interessanten Erkenntnissen gerechnet werden darf.

Das Wichtigste für die Praxis

- Das intestinale Mikrobiom kann durch eine fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT oder Stuhltransplantation) effektiv manipuliert werden.
- Die FMT kann sicher und effektiv in der Behandlung von rezidivierenden Infektionen mit *Clostridium difficile* angewendet werden. Bei rezidivierenden und schweren Infektionen trotz antibiotischer Therapie kann eine Zuweisung an die gastroenterologische Abteilung eines erfahrenen Zentrumsspitals zur FMT erfolgen.
- Es finden sich zunehmend Hinweise, dass neben gastroenterologischen auch extraintestinale, autoimmune sowie metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen durch eine Stuhltransplantation günstig beeinflusst werden können.
- Kontrollierte Studien mit Analyse des Mikrobioms vor und nach einer Stuhltransplantation könnten Aufschluss geben über die Pathogenese verschiedener Erkrankungen und die therapeutische Wertigkeit der Behandlung.
- Das optimale Protokoll zur FMT bezüglich der Herstellung und Applikation bleibt zu evaluieren. Aktuell angewendete Protokolle werden in diesem Artikel beschrieben.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild

Graça Victoria | Dreamstime.com

Empfohlene Literatur

- 1 Kump, PK, Krause, R, Steininger, C, et al. Empfehlungen zur Anwendung der fäkalen Mikrobiotatransplantation «Stuhltransplantation»: Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektiologie und Tropenmedizin (OEGIT). *Z Gastroenterol.* 2014;52:1485–92.
- 2 Bakken, JS, Borody, T, Brandt, LJ, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;9:1044–9.
- 3 van Nood, E, Vrieze, A, Nieuwdorp, M, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013.
- 4 Vrieze, A, van Nood, E, Holleman, F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143:913–6.e7.
- 5 Youngster, I, Russell, GH, Pindar, C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA.* 2014;312:1772–8.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur / Références

- EISEMAN, BSJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44:854–59.
- Bakken, JS, Borody, T, Brandt, LJ, et al. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1044–49.
- van Nood, E, Vrieze, A, Nieuwdorp, M, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013.
- Borody, TJ, Paramsothy, S, Agrawal, G. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:337.
- Savage, DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu. Rev. Microbiol.* 1977;31:107–33.
- Turnbaugh, PJ, Ley, RE, Hamady, M, et al. The human microbiome project. *Nature* 2007;449:804–10.
- Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science* 2010;330:1768–73.
- Mazmanian, SK, Liu, CH, Tzianabos, AO, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122:107–18.
- Biedermann, L, Rogler, G. Environmental Factors and Their Impact on the Intestinal Microbiota: A Role for Human Disease? *Dig Dis* 2012;30:20–27.
- Biedermann, L, Rogler, G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *European journal of pediatrics* 2015.
- Dethlefsen, L, Relman, DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011;108:4554–61.
- Jernberg, C, Lofmark, S, Edlund, C, et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010;156:3216–23.
- Kump, PK, Krause, R, Steininger, C, et al. Empfehlungen zur Anwendung der fäkalen Mikrobiotatransplantation "Stuhltransplantation": Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektiologie und Tropenmedizin (OEGIT). *Z Gastroenterol* 2014;52:1485–92.
- Borody, TJ, Campbell, J. Fecal Microbiota Transplantation: Techniques, Applications, and Issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:781–803.
- Gough, E, Shaikh, H, Manges, AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin. Infect. Dis.* 2011;53:994–1002.
- Kelly, CR, Ihunnah, C, Fischer, M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of Clostridium difficile infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1065–71.
- Kelly, CP, LaMont, JT. Clostridium difficile—more difficult than ever. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:1932–40.
- Cohen, SH, Gerding, DN, Johnson, S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431–55.
- Agito, MD, Atreja, A, Rizk, MK. Fecal microbiota transplantation for recurrent C difficile infection: ready for prime time? *Cleve Clin J Med* 2013;80:101–08.
- Surawicz, CM, Brandt, LJ, Binion, DG, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. *Am J Gastroenterol* 2013;108:478–98.
- Debast, SB, Bauer, MP, Kuijper, EJ, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1–26.
- Bennet, JD, Brinkman, M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989;1:164.
- Angelberger, S, Reinisch, W, Makrithathis, A, et al. Temporal Bacterial Community Dynamics Vary Among Ulcerative Colitis Patients After Fecal Microbiota Transplantation. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1620–30.
- Moayyedi, P, Surette, MG, Kim, PT, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015.
- Rossen, NG, Fuentes, S, van der Spek, Mirjam J, et al. Findings from a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015.
- DuPont, H. L. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1033–42.
- Backhed, F, Ding, H, Wang, T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15718–23.
- Ley, RE, Backhed, F, Turnbaugh, P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005;102:11070–75.
- Qin, J, Li, Y, Cai, Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55–60.
- Karlsson, FH, Tremaroli, V, Nookaew, I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013;498:99–103.
- Mouzaki, M, Comelli, EM, Arendt, BM, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013;58:120–27.
- Abu-Shanab, A, Quigley, EMM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:691–701.
- Ley, RE, Turnbaugh, PJ, Klein, S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022–23.
- Turnbaugh, PJ, Ley, RE, Mahowald, MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027–31.
- Koren, O, Spor, A, Felin, J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011;108 Suppl 1:4592–98.
- Hotamisligil, GS, Erbay, E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8:923–34.
- Vrieze, A, van Nood, E, Holleman, F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913–916.e7.
- Youngster, I, Russell, GH, Pindar, C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. *JAMA* 2014;312:1772–78.