

01. Juli 2018

Fäkale Mikrobiota-Therapie bei Clostridium-difficile-Infektion: eine Erfolgsgeschichte Juli 2018

Unter Stuhltransplantation oder fäkaler Mikrobiota-Therapie (FMT) verstehen wir die Übertragung von Stuhlsuspension, die von einem gesunden Spender gewonnen wurde, auf den Darm des Patienten mit Dysbiose-assoziiierter Erkrankung, z.B. Clostridium-difficile-Colitis. Somit kann die Dysbiose und das Risiko für gastrointestinale Erkrankungen und Erkrankungen außerhalb des Darmes signifikant minimiert werden (1).

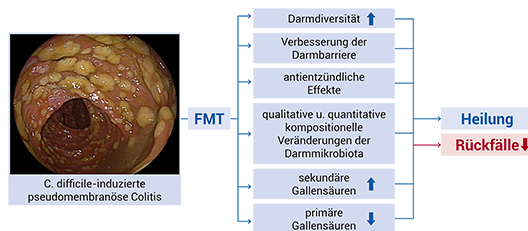
Die FMT ist besonders wirksam bei rezidivierenden Clostridium-difficile-Infektionen. Der Grund dafür ist eine deutlich reduzierte Diversität der Darmmikrobiota im Rahmen dieser Erkrankung, die mit einer verminderten Kolonisierungsresistenz für Clostridium difficile verbunden ist. Die Behandlung von rezidivierenden Clostridium-difficile-Infektionen mit Antibiotika beseitigt zwar die Bakterien, verhindert aber nicht die Rückfälle, die im klinischen Alltag das Hauptproblem darstellen. Erst durch die Behandlung mit FMT kann das Darmmikrobiom „regeneriert“ und somit die pathologische Vermehrung und Kolonisierung von Clostridium difficile unterbunden werden (2).

Die Durchführung einer FMT im klinischen Alltag beinhaltet verschiedene Aspekte wie: 1. Rekrutierung des Spenders, 2. Vorbereitung und Lagerung des fäkalen Transplantates und schließlich 3. die Durchführung der FMT und Monitoring des Patienten. Genaue Empfehlungen in Bezug auf den Umgang mit der FMT liefern die Beschlüsse der europäischen Konsensus-Konferenz (3).

Die Durchführung der FMT kann über verschiedene Applikationswege erfolgen: Koloskopie, duodenale Sonde, Doppelballonenteroskopie oder Kapselendoskopie (4).

Unsere eigenen Studien haben eine Effektivität dieser Methode bei der Eradikation von Clostridium difficile gezeigt und eine Heilungsrate von 88,8% nach einmaliger Gabe von FMT ergeben. Diese Ergebnisse können durch die wiederholte Gabe noch verbessert werden. Noch wichtiger ist aus klinischer Sicht die Tatsache, dass in der Beobachtungszeit von 2 Jahren kein Rückfall von Clostridium-difficile-Infektionen beobachtet wurde (5). Mittlerweile gibt es eine Reihe von Metaanalysen, die eine hohe Effektivität der FMT bestätigt haben. Bei einer einzelnen FMT liegt die Erfolgsrate bei 84%, bei wiederholten oder multiplen FMTs bei 92%, sodass man hier von einem additiven Effekt ausgehen kann. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der Applikationsweg von FMT bei Clostridium difficile bei Gabe über den unteren Gastrointestinaltrakt effektiver ist als beim oberen Gastrointestinaltrakt (6).

Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass es zwischen der Applikation von frischem und gefrorenem FMT keine signifikanten Unterschiede gibt. Bei unserem Patientengut haben wir allerdings bei etwa drei Viertel der Patienten frisches FMT verwendet (7). Die fäkale Mikrobiota-Therapie führt zu signifikanten und andauernden kompositionellen Veränderungen der Darmmikrobiota. Diese kompositionellen Veränderungen stellen einen wichtigen Schlüssel für den Erfolg einer FMT bei der Clostridium-difficile-Colitis (Abb. 1). Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die Diversität des Darmmikrobioms nach der FMT-Behandlung deutlich ansteigt (5). Wichtig ist auch, dass wir in Bezug auf die kompositionellen Veränderungen eine deutliche Vermehrung von antientzündlichen Taxa, v.a. Ruminokokken und Lactobacillaceae, im Darm der transplantierten Patienten nachweisen können.



Die aktuelle Indikation zur FMT bei Clostridium-difficile-Infektion ist in erster Linie die rezidivierende Clostridium-difficile-Infektion. Darüber hinaus profitieren von dieser Methode Patienten mit einer schweren Form dieser Infektion (z.B. vorliegender Subileus, ausgeprägte pseudomembranöse Colitis, Fieber, toxischer Megacolon). Schließlich kann die FMT auch bei therapierefraktären Infektionen in Erwägung gezogen werden, wenn die verschiedenen Antibiotika, die nach und nach gegeben werden, nicht wirksam sind (3). Mittlerweile konnten Studien auch zeigen, dass gerade bei schwersten Formen von Clostridium-difficile-Infektion die FMT das Überleben des Patienten signifikant verbessert (8).

Es gibt eine Ausnahme, wo diese Methode weniger wirksam ist. Dazu gehören Clostridium-difficile-Infektionen mit begleitenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Die Behandlung dieser Patienten ist eine besondere Herausforderung. Studien haben gezeigt, dass die Eradikation von Clostridium difficile bei CED-Patienten im Schnitt bei 75% liegt, also signifikant niedriger als bei Patienten ohne chronisch-entzündliche Darmerkrankung. Auch das Risiko für einen Rückfall ist bei CED-Patienten höher. Die Ursache dafür ist die schlechtere Ansiedlung von neuen Bakterien im entzündeten Darm (9). Die FMT wird derzeit auch bei anderen Indikationen untersucht. Dazu gehören u.a. CED, Reizdarm oder zur Dekontaminierung von multiresistenten Bakterien (10).

Zusammenfassend kann man die FMT als Erfolgsgeschichte bezeichnen. Es gibt immer neue interessante Entwicklungen auf diesem Gebiet. Der Einsatz von FMT zur Darm-Dekolonisierung stellt eine sehr wichtige und neue Therapieoption dar. Im Hinblick auf die klinische Relevanz dieses Problems in Zeiten steigender Antibiotika-Resistenz spielt die FMT eine wichtige Rolle. Zum aktuellen Zeitpunkt sprechen für die Effektivität der Methode bei der Darm-Dekolonisierung Kasuistiken, kleine Fallserien und multizentrische Studien. Die letzte wurde in Frankreich durchgeführt. Es wurden 17 Teilnehmer eingeschlossen, mit Carbopenem-resistenten Enterokokken und Vanomycin-resistenten Enterokokken. Bereits eine Woche nach FMT wurden ca. 40% der Patienten von diesen Bakterien befreit und die Effekte waren noch besser 3 Monate nach FMT (11).

Zusammenfassung

Die fäkale Mikrobiota-Transplantation ist eine sehr effektive Therapie zur Behandlung einer rezidivierenden Clostridium-difficile-Infektion. Die Wirksamkeit dieser Methode ist auf die Erhöhung der Darmmikrobiota-Diversität und die kompositionellen Veränderungen der Darmmikrobiota zurückzuführen. Die FMT verhindert Rezidive dieser Erkrankung. Weitere Indikationen, die in Studien untersucht werden, sind u.a. Reizdarmsyndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Dekolonisierung von multiresistenten Bakterien im Darm.



Internist, Gastroenterologe
Chefarzt der Medizinischen Klinik II
Thüringen-Klinik Saalfeld
Georgius Agricola GmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Jena

Rainweg 68
07318 Saalfeld

Tel: 03671-541210

Fax: 03671-541403

E-Mail: pkonturek@thueringen-kliniken.de

Literatur:

- (1) Kelly CR, Kahn S, Kashyap P et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology* 2015;149(1):223-37.
- (2) Rao K, Safdar N. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Med* 2016;11(1):56-61.
- (3) Cammarota G, Ianiro G, Tilg H et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017;66(4):569-580.
- (4) Konturek PC, Haziri D, Brzozowski T et al. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *J Physiol Pharmacol* 2015;66(4):483-91.
- (5) Konturek PC, Koziel J, Dieterich W et al. Successful therapy of *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *J Physiol Pharmacol* 2016;67(6):859-86.
- (6) Quraishi MN, Widlak M, Bhala N et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(5):479-493.
- (7) Lee CH, Steiner T, Petrof EO et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients with Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(2):142-9.
- (8) Hocquart M, Lagier JC, Cassir N et al. Early Fecal Microbiota Transplantation Improves Survival in Severe *Clostridium difficile* Infections. *Clin Infect Dis* 2018;66(5):645-650.
- (9) Khanna S, Vazquez-Baeza Y, González A et al. Changes in microbial ecology after fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection affected by underlying inflammatory bowel disease. *Microbiome* 2017;5(1):55.
- (10) Holleran G, Scalfaferrri F, Ianiro G et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of patients with ulcerative colitis and other gastrointestinal conditions beyond *Clostridium difficile* infection: an update. *Drugs Today (Barc)* 2018;54(2):123-136.
- (11) Dinh A, Duran C, Bouchand F et al. Fecal Microbiota Transplantation Is a New Effective Weapon to Fight Multidrug-Resistant Bacteria, but Harmonization and More Data Are Needed. *Clin Infect Dis* 2017;65(8):1425- 1426.