

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin I

(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie,
Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie)

**Effektivität des Fremdstuhltransfers bei rezidivierender oder
therapierefraktärer Clostridium difficile – Colitis**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Schmid, Mona-Jasmin

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Götz

2. Berichterstatter: Professorin Dr. S. Peter

Tag der Disputation: 16.06.2020

Für die weltbeste Lerngruppe!

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Das Mikrobiom und die Rolle des Clostridium difficile	1
1.2 Clostridium difficile-Infektion	5
1.3 Bisherige Therapie	6
1.4 Probleme der Antibiotikatherapie bei Clostridium-difficile-Infektion	9
1.5 Überblick zum Fremdstuhltransfer	11
1.6 Fragestellung	17
2 Material und Methoden	18
2.1 Ablauf der Rekrutierung	18
2.2 Empfängerauswahl	18
2.3 Spenderauswahl	18
2.4 Vorbereitung des Transfers	19
2.5 Durchführung des Transfers	21
2.6 Standardisierte Effektivitätskontrolle	22
2.6.1 Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – deutsche Version (IBDQ-D)	22
2.6.2 Short Form Health Survey (SF-12)	23
2.6.3 Fragebogen zur Erfassung der Ekelempfindlichkeit (FEE)	24
2.6.4 Patiententagebuch	25

Inhaltsverzeichnis	II
2.7 Statistik.....	25
2.8 Ethik	25
3 Ergebnisse.....	26
3.1 Patienten.....	26
3.2 Zusammenschau der Fälle.....	37
3.3 Sonderfall Pouchitis.....	43
4 Ergebnisdiskussion.....	47
4.1 Diskussion der Methodik.....	49
4.1.1 Problem der Fragebögen	49
4.1.2 Problem der Art des Transfers.....	51
4.1.3 Problem der geringen Fallzahl	52
4.2 Sonderfall Pouchitis in der Diskussion.....	52
4.3 Ökonomische Betrachtung der verschiedenen Therapieansätze.....	53
4.4 Forschungsausblick	55
4.4.1 FMT in Kapselform	55
4.4.2 Transfer von gereinigten Darmbakterienkulturen	57
4.4.3 Transfer von sterilem Fäkalfiltrat.....	58
4.4.4 Monoklonale Antikörper in der CDI-Therapie	58
4.4.5 Impfung gegen Clostridium difficile.....	59
4.4.6 Mikrobiomtherapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	60
4.4.7 Mikrobiomtherapie bei Adipositas.....	64
4.4.8 Rechtliche Aspekte der FMT.....	66
4.5 Schlussfolgerung	66
5 Zusammenfassung.....	69
Literaturverzeichnis.....	V
Erklärungen zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	XII

Inhaltsverzeichnis	III
Veröffentlichungen.....	XIII
Anhang	XIV
5.1 Aufklärungsbogen individueller Heilversuch.....	XIV
5.2 Anamnesebogen Empfänger.....	XVII
5.3 Anamnesebogen Spender	XX
5.4 Patiententagebuch.....	XXIII
Danksagung.....	XXX
Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	acute immunodeficiency syndrome
AIEC	adhärent invasiver Escherichia coli
AMP	antimikrobielles Peptid
CA CDI	community-associated Clostridium-difficile-Infektion
CDAD	Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe
CDC	Clostridium-difficile-Colitis
CDI	Clostridium-difficile-Infektion
CDT	binäres Toxin
C. diff.	Clostridium difficile
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
ECCO	Crohn's and Colitis Organisation
ED	Erstdiagnose
et al.	et alii
FFT	fecal filtrate transfer
FMT	fäkaler Mikrobiomtransfer, fäkale Mikrobiomtherapie
GCMMSG	German Clinical Microbiome Study Group
HA CDI	healthcare-associated Clostridium-difficile-Infektion
HGC	high-gene-count
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IBDQ-D	inflammatory bowel disease questionnaire - deutsche Version

IDSA	Infectious Diseases Society of America
IPAA	Ileal Pouch Anal Anastomosis; ileoanaler Pouch
ITP	idiopathisch thrombozytopenische Purpura
i. v.	intravenös
KSK	körperliche Summenskala
LDSG	Landesdatenschutzgesetz
LGC	low-gene-count
MRGN	multiresistente gram negative Erreger
MRSA	methicillin resistenter Staphylococcus aureus
MW	Mittelwert
n. a.	nicht angegeben, nicht auswertbar
NYHA	New York Heart Association
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
Patienten-ID	Patienten-Identifikationsnummer
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PEJ	perkutane endoskopische Jejunostomie
p. o.	per os
PPI	Protonen-Pumpen-Inhibitor
PSK	psychische Summenskala
QALY	quality adjusted life year oder qualitätskorrigiertes Lebensjahr
RA	rheumatoide Arthritis
rCDI	rezidivierende/rekurrente Clostridium-difficile-Infektion
RKI	Robert-Koch-Institut

S	Streuung
SCFA	short chain fatty acids
SF-12	Short Form Health Survey Fragebogen
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
spp.	species pluralis
u. a.	unter anderem
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VHF	Vorhofflimmern
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Veranschaulichung der CDI nach Symptombeginn als healthcare-associated oder community-associated Quelle: www.ecdc.eu	6
Abbildung 2: schematische Übersicht Therapie bei leichter CDI; Quelle: (Debast, Bauer& Kuijper, 2014). Die Einteilung erfolgt nach Empfehlungsgraden der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Dabei entspricht A: starke Empfehlung; B: mäßige Empfehlung; C: schwache Empfehlung; D: keine Empfehlung/gegen die Verwendung; Und nach der Qualität der Evidenz I: mindestens eine gute randomisierte kontrollierte Studie; II: gute klinische Studien; Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien oder beachtliche unkontrollierte Studien; III: Expertenmeinung basierend auf klinischer Erfahrung und beschreibenden Fallstudien (Ullmann et al., 2012)	7
Abbildung 3: schematische Darstellung Therapie von CDI bei Rezidiv; Quelle: (Debast, Bauer& Kuijper, 2014) Pulse-Schema Vancomycin: 125 – 500 mg/d alle 2 – 3 Tage) für 3 Wochen; Reduktionsschema: Schrittweise Dosisreduktion auf 125 mg/d	8
Abbildung 4: schematische Darstellung Therapie von schwerer CDI, bei Komplikationen und nicht möglicher oraler Therapie; Quelle: (Debast, Bauer&Kuijper, 2014)	8
Abbildung 5: Aufbereitung des Fremdstuhls für Transfer.....	20
Abbildung 6: Fertige Suspension in Perfusorspritzen	21
Abbildung 7: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala und der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81, PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53, PSK= 47.78) und des Pat. 01 am Tag der FMT (KSK= 17.45, PSK= 50.83)	27
Abbildung 8: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53) und Pat. 02 am Tag der FMT = Tag0, Tag 28 und 56.....	29
Abbildung 9: Verlauf der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (PSK=47.78) und Pat. 02 am Tag der FMT= Tag 0, Tag 28 und 56	29
Abbildung 10: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala und der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81, PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53, PSK= 47.78) und Pat. 03 am Tag der 1. und 2. FMT.....	31
Abbildung 11: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53) und Pat. 04 am Tag der FMT= Tag 0, Tag 28 und 56	32

Abbildung 12: Verlauf der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (PSK= 47.78) und Pat. 04 am Tag der FMT= Tag 0, Tag 28 und 56	33
Abbildung 13: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53) und Pat. 06 am Tag der FMT= Tag 0, Tag 28 und 56	34
Abbildung 14: Verlauf der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (PSK= 47.78) und Pat. 06 am Tag der FMT= Tag 0, Tag 28 und 56	35
Abbildung 15: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53) und Pat. 07 am Tag 28 und 56	36
Abbildung 16: Verlauf der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (PSK= 47.78) und Pat. 06 am Tag der FMT= Tag 0, Tag 28 und 56	36
Abbildung 17: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53) und der Patienten.....	41
Abbildung 18: Verlauf der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (PSK= 47.78) und der Patienten.....	41
Abbildung 19: Übersicht des Therapieerfolges der FMT am UKT im Zeitraum von 2013 – 2017.....	42
Abbildung 20: Übersicht des Therapieerfolges der FMT im Zeitraum von 2013 – 2017, FMT in externem Krankenhaus eingeschlossen	43
Abbildung 21: Verlauf der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (PSK= 47.78) und Pat. 05 am Tag der 1. FMT, Tag 28 und am Tag der 2. FMT	44
Abbildung 22: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53) und Pat. 05 am Tag der 1. FMT, Tag 28 und am Tag der 2. FMT	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nosokomiale Ausbrüche von CDI in Deutschland Quelle: infektionsepidemiologisches Jahrbuch 2012-2016, Robert-Koch-Institut	3
Tabelle 2: Auswahl der bisher publizierten Arbeiten zu FMT bei CDI; Quelle: (Lübbert, John, & Müller, 2014; O'Horo, Jindai, Kunzer, & Safdar, 2014; Rossen, MacDonald, et al., 2015)	15
Tabelle 3: Werte des IBDQ bei gesunder Kontrollgruppe, Patienten mit M. Crohn unter Remission und bei klinischem Ansprechen der Therapie; Quelle: (Irvine et al, 1994) und (Hlavaty et al, 2006)	23
Tabelle 4: FEE-Mittelwerte (MW) und Streuung (S) geschlechtsabhängig und gesamt bei n (Gesamt) = 501; n (Männer) = 191; n (Frauen) = 310; Quelle: (Schienle et al., 2002).....	25
Tabelle 5: Übersicht der Patientenfälle, welche im Zeitraum von 2013-2017 am UKT mit einer FMT behandelt wurden. w= weiblich, m= männlich, M= Metronidazol, V= Vancomycin, R= Rifampicin, F=Fidaxomicin, C=Ceftriaxon, n.a. = nicht angegeben, Pip./Taz. = Piperacillin/Tazobactam, HWI= Harnwegsinfekt (genaue Antibiose nicht bekannt), mibi = mikrobiologisch, kolo = koloskopisch	38
Tabelle 6: FEE-Mittelwert der Patienten im Vergleich zum geschlechtsabhängigen Mittelwert der Kontrollgruppe, hier gilt: w=weiblich mit Mittelwert der Kontrollgruppe von 2.28 und m=männlich mit Mittelwert der Kontrollgruppe von 1.85 (Schienle et al., 2002)	39
Tabelle 7: FEE-Mittelwert der Patienten in Subskala Körperausscheidungen im Vergleich zum geschlechtsabhängigen Mittelwert der Kontrollgruppe in der Subskala Körperausscheidungen, hier gilt: w=weiblich mit Mittelwert der Kontrollgruppe von 2.51 und m=männlich mit Mittelwert der Kontrollgruppe von 2.22 (Schienle et al., 2002)	39
Tabelle 8: Vergleich IBDQ-Werte im Verlauf Tag 0= Tag des FMT, dann 14-tägig bis Tag 56. Werte unter Remission bei M. Crohn ≥ 170 , bei Therapieansprechen Steigerung um ≥ 32 Punkte, Wert bei gesunder Kontrollgruppe 211 Punkte (Hlavaty et al., 2006; Irvine et al., 1994)	40
Tabelle 9: Übersicht der KSK= Körperlichen Summenskala und der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 aller Probanden am Tag der FMT= Tag 0, Tag 28 und 56 nach Therapie, sowie bei Pat. 03 am Tag der 2. FMT	40
Tabelle 10: Überblick der randomisierten, kontrollierten Studien über FMT bei Colitis ulcerosa	62
Tabelle 11: Überblick der beschriebenen Fallserien von FMT bei Morbus Crohn	63

1 Einleitung

1.1 Das Mikrobiom und die Rolle des *Clostridium difficile*

Die Gesamtheit aller Mikroorganismen, wie Bakterien, Parasiten, Pilze und Viren, die den menschlichen Organismus besiedeln, wird als sogenannte humane Mikrobiota bezeichnet. Sie umfasst unter anderem Darm-, Haut- und Vaginalflora. Die Gesamtheit aller mikrobiellen Gene wiederum bildet das Mikrobiom (Stallmach & Vehreschild, 2016). Den Hauptteil des Mikrobioms stellt das intestinale Mikrobiom, deren Hauptvertreter Bakterien verschiedenster Stämme sind. Je nach Abschnitt des Intestinaltraktes und je nach Individuum variiert deren Zusammensetzung. Im Magen herrschen die Phyla Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria sowie Proteobacteria vor (Bik et al., 2006), während im Kolon Bacteroidetes und Firmicutes, von letzteren vor allem die Klasse der Clostridia, überwiegen (Eckburg et al., 2005). Stellt man die Anzahl der Bakterien der menschlichen Darmflora der Gesamtzahl der Körperzellen, welche mit 10^{11} angenommen werden kann (Stallmach & Vehreschild, 2016), gegenüber, kommen Sender et al. zu einem ausgeglichenen Verhältnis (Sender, Fuchs, & Milo, 2016). Mit bis zu 10^{14} liegt die Anzahl der Bakterien nach anderen Schätzungen sogar deutlich über der Gesamtzahl der Körperzellen (Stallmach & Vehreschild, 2016).

Vor allem das intestinale humane Mikrobiom ist in den vergangenen Jahren in den Fokus der wissenschaftlichen Forschung gerückt, unter anderem wegen eines gram positiven, beweglichen, obligat anaeroben Stäbchenbakteriums, welches die Fähigkeit zur Sporenbildung besitzt: Das *Clostridium difficile*, oder kurz C. diff.. Es ist dem Phylum der Firmicutes zugehörig. Erstmals wurde es 1935 in der Darmflora von Neugeborenen identifiziert (I. C. Hall & O'Toole, 1935). Nach neuerer Nomenklatur wird es als *Clostridioides difficile* bezeichnet (Lawson, Citron, Tyrrell, & Finegold, 2016)

Die Sporen ermöglichen dem Erreger eine Resistenz gegenüber Hitze, Trockenheit und vielen chemischen Einflüssen, weshalb zum Beispiel alkoholische Desinfektionsmittel keine Wirkung zeigen (www.rki.de, 2016). Das C. diff. kommt nicht nur im Darmtrakt von Mensch und Tier vor sondern ist ubiquitär in der Umwelt anzutreffen (al Saif & Brazier, 1996).

Dabei werden apathogene von pathogenen *C. diff.*-Stämmen differenziert, wobei die pathogenen Stämme mindestens einen, überwiegend jedoch zwei, der zytotoxischen Virulenzfaktoren, das Enterotoxin A (TcdA) und das Zytotoxin B (TcdB), produzieren. Beide Toxine verfügen über eine Glycosyltransferaseaktivität. Diese Eigenschaft ermöglicht unter anderem eine posttranslationale Modifikation von Proteinen. Somit sind die Toxine in der Lage kleine GTPasen in den Enterozyten zu modifizieren, was wiederum Veränderungen im Zytoskelett nach sich zieht, wodurch auch die Funktion der tight junctions beeinträchtigt wird (Dillon et al., 1995; Nusrat et al., 2001). Aus der defekten Darmwandbarriere resultiert nun der Verlust an Flüssigkeit und Elektrolyten, was zur Verdünnung des Stuhls und somit zu Diarrhoe führt (Herold, 2017).

Zudem exprimieren bis zu 35% der pathogenen Stämme CDT, ein binäres Toxin (Martin et al., 2008). Diese aktin-spezifische ADP-Ribosyltransferase wird in die Wirtszelle internalisiert, hemmt dort Aktin-Polymere, was zu einer Veränderung der Zellstruktur und dadurch zu einer verstärkten bakteriellen Adhärenz führt (Leuzzi, Adamo, & Scarselli, 2014). Seine exakte Rolle bei der Krankheitsentstehung ist bisher allerdings unklar (www.rki.de, 2016).

Des Weiteren existieren hypervirulente Stämme des *C. diff.* wie der NAP1/027/BI (North American pulsed-field gel electrophoresis TYP1/ PCR-Ribotyp 027/Gruppe BI). Erstmals wurde dieser Stamm 2003 in Kanada nachgewiesen. Seine diversen Mutationen sind zu einer bis zu 23-fach höheren Toxin A- und B-Produktion, einer vermehrten Sporenbildung, sowie zur Bildung von Antibiotikaresistenzen fähig. Ferner ist dieser Stamm in der Lage das binäre Toxin zu exprimieren (Akerlund et al., 2008; Loo et al., 2005). Ebenfalls teils schwere Krankheitsverläufe verursachen die hypervirulenten Stämme der Ribotypen 017, 018 und 078 (Baldan et al., 2010; Goorhuis et al., 2008; Herold, 2017; Spigaglia, Barbanti, Dionisi, & Mastrantonio, 2010).

Das *Clostridium difficile* gilt nach aktuellem Forschungsstand als Hauptverursacher nosokomialer Diarrhoen (Rupnik, Wilcox, & Gerding, 2009). 1978 wurden durch *C. diff.* ausgelöste Diarrhoen und pseudomembranöse Colitis (PMC) erstmals mit vorausgegangener Antibiotikabehandlung in Verbindung gebracht (Bartlett, Chang, Gurwith, Gorbach, & Onderdonk, 1978). Ca. 50% der gesunden Säuglinge, 40% der hospitalisierten Personen und 4% der gesunden Erwachsenen sind Ausscheider von *C. diff.* (Herold, 2017), wobei die Besiedelung mit pathogenen Stämmen an sich nicht zwingend zum

Ausbruch einer Erkrankung führt (Bartlett, 2006). Dieser hängt vielmehr maßgeblich von den Faktoren des Wirts ab. So wirken eine Veränderung des Mikrobioms durch zum Beispiel Antibiotikatherapie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder der Zustand nach gastrointestinalen Eingriffen prädisponierend für das Auftreten von Durchfällen oder einer C.-diff.-Colitis (CDC), während spezifische Antikörper gegen die oben genannten Enterotoxine das Erkrankungsrisiko minimieren (Kyne, Warny, Qamar, & Kelly, 2000).

Der Übertragungsweg erfolgt oral, sowohl direkt fäkal-oral, wie auch indirekt über kontaminierte Flächen oder über die Hände des Krankenhauspersonals. Die Inkubationszeit beträgt von wenigen Tagen bis hin zu Monaten (www.rki.de, 2016). Die Ansteckungsgefahr während der akuten Erkrankung ist jedoch besonders hoch. Dabei ist bisher nicht ausreichend geklärt, welche Rolle den asymptomatischen Trägern bei der Verbreitung der Keime zukommt (McFarland, Mulligan, Kwok, & Stamm, 1989).

Das Clostridium difficile verursacht ca. 15 - 20% der antibiotika-assoziierten Diarrhöen und mehr als 95% der Fälle von pseudomembranöser Colitis (Bartlett, 2002). Allein 2015 verzeichnete das RKI 299 Fälle einer C.-diff.-Infektion (CDI) mit 33 Todesfällen im Rahmen von 47 Ausbrüchen.

Die Verdopplung der stationären Aufenthalte bei CDI in den Jahren 2000-2010 ist nicht allein auf eine Inzidenzerhöhung zurückzuführen, sondern zudem mit der Entwicklung sensitiverer Nachweisverfahren, wie dem nucleic acid amplification test (NAAT) zu erklären ist (Gould et al., 2013).

Jahr	Anzahl Ausbrüche	Anzahl Fälle	min. – max. Fälle je Ausbruch	Anzahl Todesfälle
2012	32	155	2 - 17	17
2013	44	474	2 - 63	40
2014	40	182	2 - 12	7
2015	47	299	2 - 30	33
2016	28	109	2 - 9	8

Tabelle 1: Nosokomiale Ausbrüche von CDI in Deutschland Quelle: infektionsepidemiologisches Jahrbuch 2012-2016, Robert-Koch-Institut

Werden die Patienten symptomatisch, so äußert sich dies in plötzlich einsetzenden, übelriechenden, wässrigen, bei schwerem Verlauf gar blutigen Durchfällen, die mit und ohne systemische Reaktion auftreten können. Begleitet werden die Durchfälle von abdominalen Schmerzen bei 22% der Fälle, von Fieber bei 28%, einer Leukozytose bei 50% und einer Hypalbuminämie. Neben den C.-diff.-assoziierten Diarrhoen (CDAD) und der pseudomembranösen Colitis ist das Auftreten folgender Komplikationen möglich: Ileus, toxisches Megakolon, Darmperforationen und Sepsis. Als Hauptrisikofaktor gilt eine vorausgegangene antibiotische Therapie innerhalb der letzten drei Monate, hauptsächlich Ampicillin, Clindamycin, Cephalosporine und Fluorochinolone sind mit einer CDI assoziiert. Die Erkrankung kann jedoch grundsätzlich von jedem Antibiotikum ausgelöst werden (Bartlett, 2010; Gaynes et al., 2004; Johnson et al., 1999; Yip, Loeb, Salama, Moss, & Olde, 2001).

Weitere wichtige Risikofaktoren sind Hospitalisation, hohes Alter, schwere Grunderkrankung, Immunsuppression, abdominalchirurgische Eingriffe, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Magensäureproduktionshemmung durch z. B. PPI und die Einnahme von nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) (Herold, 2017; www.rki.de, 2016).

Wiederkehrende CDI entstehen entweder durch eine Reinfektion mit einem anderen Stamm oder durch verbleibende Sporen des gleichen Stammes (Herold, 2017). Es wird eine Letalität von 1-2% der Erkrankten angegeben. Diese Zahl kann jedoch je nach Alter und Komorbiditäten der Patienten, sowie im Zusammenhang mit der steigenden Prävalenz von hypervirulenten Stämmen durchaus höher liegen (Pepin, Valiquette, & Cossette, 2005). In den USA kam eine Studie aus dem Jahr 2011 auf eine Mortalität bei nosokomial erworbener CDI von 9,3% (Lessa et al., 2015).

Seit dem 01.05.2016 besteht eine Meldepflicht nach § 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 IfSG bei Erkrankung sowie bei Tod durch eine Clostridium-difficile-Infektion mit klinisch schwerem Verlauf (www.rki.de, 2016). Bis zu diesem Zeitpunkt war die Meldepflicht seit 2007 mit dem ersten Auftreten des Ribotyps 027 in Deutschland über § 6 Abs. 1 Nr. 5 IfSG nicht spezifisch geregelt (Diercke, Buda, Weifl, Frank, & Gilsdorf, 2016).

1.2 Clostridium difficile-Infektion

Eine CDI liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Diarrhoe oder toxisches Megakolon und ein positiver Nachweis von *C. diff.* Toxin A und/ oder B im Stuhl oder ein positiver Nachweis eines toxinproduzierenden *C.- diff.-* Stammes in einer Stuhlkultur oder über eine andere Methode, z.B. mittels PCR
- Nachweis einer pseudomembranösen Colitis via Koloskopie oder ein histologischer Nachweis einer CDI (ECDC, 2015)

Gemäß den Kriterien des European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) gilt als schwere CDI:

- Eine stationäre Behandlung bei ambulant erworbener CDI, oder die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Überwachung
- sofern eine chirurgische Intervention z. B. bei toxischem Megakolon oder einer Darmperforation obligat wird
- der Patient innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnosestellung verstirbt und die Infektion dabei als direkte Todesursache oder als dazu beitragende Erkrankung angesehen wird

Die Punkte „Nachweis des Ribotyps 027“ und „erneute stationäre Behandlung bei rekurrerender CDI“ entfallen aus der Definition einer schweren CDI. Da ebenso leichte Verläufe bei Nachweis des Ribotyp 027 beschrieben wurden, wie auch schwere Verläufe bei anderen Ribotypen, erscheint dieses Kriterium als nicht mehr sinnvoll. Eine Ribotypisierung bei schweren Verläufen wird jedoch weiterhin empfohlen (Diercke et al., 2016).

Von einer rezidivierenden oder auch rekurrerenden CDI (rCDI) wird sowohl bei einer wiederholten Infektion mit dem gleichen Stamm als auch bei einer erneuten Infektion mit einem anderen Stamm gesprochen. Sofern zwischen dem Behandlungsende und dem Rückfall mindestens zwei Wochen, aber weniger als acht Wochen liegen, ist es im klinischen Alltag nicht möglich, die beiden Fälle zu unterscheiden. Liegen zwischen erneutem Symptombeginn und der letzten Krankheitsepisode mehr als acht Wochen, so zählt dies als eine Neuerkrankung. Des Weiteren wird zwischen nosokomialer bzw. healthcare-associated, kurz HA CDI, ambulant erworbener bzw. community-associated,

kurz CA CDI und unklarer CDI, in der englischen Literatur unknown CDI, unterscheiden. Um eine HA CDI handelt es sich bei Symptombeginn ab dem dritten Tag nach Aufnahme in eine Gesundheitseinrichtung bis vier Wochen nach Entlassung. Fand keine stationäre Behandlung innerhalb der letzten 12 Wochen statt und setzt der Symptombeginn in ambulantem Umfeld ein oder innerhalb der ersten zwei Tage nach stationärer Aufnahme, so ist dies hinreichend für eine CA CDI. Treten Symptome vier bis 12 Wochen nach der Entlassung auf so gilt dies als unknown CDI (Abbildung 2) (ECDC, 2015).

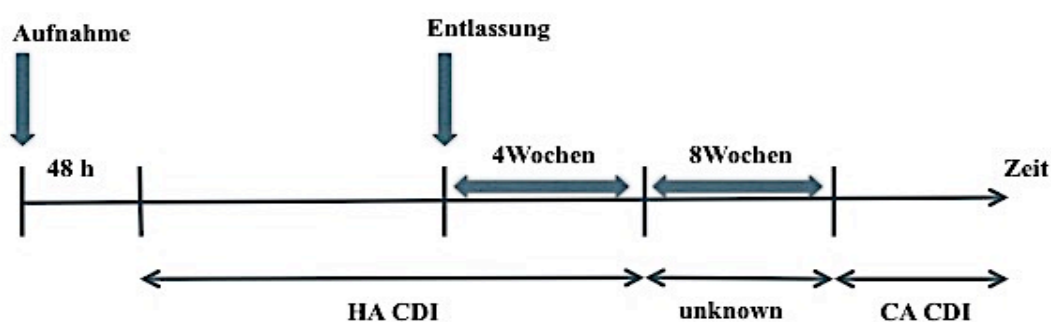


Abbildung 1: Veranschaulichung der CDI nach Symptombeginn als healthcare-associated oder community-associated Quelle: www.ecdc.eu

1.3 Bisherige Therapie

In jedem Falle erfolgt die Isolierung des Patienten in einem Einzelzimmer verbunden mit den entsprechenden Hygiene- und Desinfektionsmaßnahmen nach den aktuellen Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes (RKI). Die bisher empfohlene Therapie umfasst je nach Schweregrad der Erkrankung folgende Maßnahmen: bei leichtem Erkrankungsverlauf kann das Absetzen der Antibiose, sofern die gesamte Patientensituation dies zulässt, und die Beobachtung für weitere 48 Stunden indiziert sein oder es muss mit der oralen Gabe von Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin begonnen werden. Bei schwereren Fällen wird die orale Gabe von Vancomycin und Fidaxomicin empfohlen. Von der oralen Gabe von Metronidazol wird bei schweren bis lebensbedrohlichen Fällen abgeraten. Kommt es im Verlauf zu Komplikationen wie einer Darmperforation, einem toxischen Megakolon, einem Ileus oder zu einer weiteren klinischen

Verschlechterung trotz maximal eskalierter Antibiotikatherapie ist eine chirurgische Intervention indiziert. Als Marker zur Beurteilung der Schwere des Verlaufs dient unter anderem das Serumlaktat. Eine Operation sollte in diesen Fällen durchgeführt werden, bevor das Laktat 5,0 mmol/l überschreitet. Bei einem Rezidiv der CDI wird ebenfalls die Gabe von Vancomycin, Fidaxomycin oder Metronidazol empfohlen. Erst nach dem zweiten Rezidiv wird seit 2014 eine Empfehlung für den FMT ausgesprochen (Debast, Bauer, & Kuijper, 2014).

Die Therapieempfehlungen sollen in folgenden Schemata veranschaulicht werden:

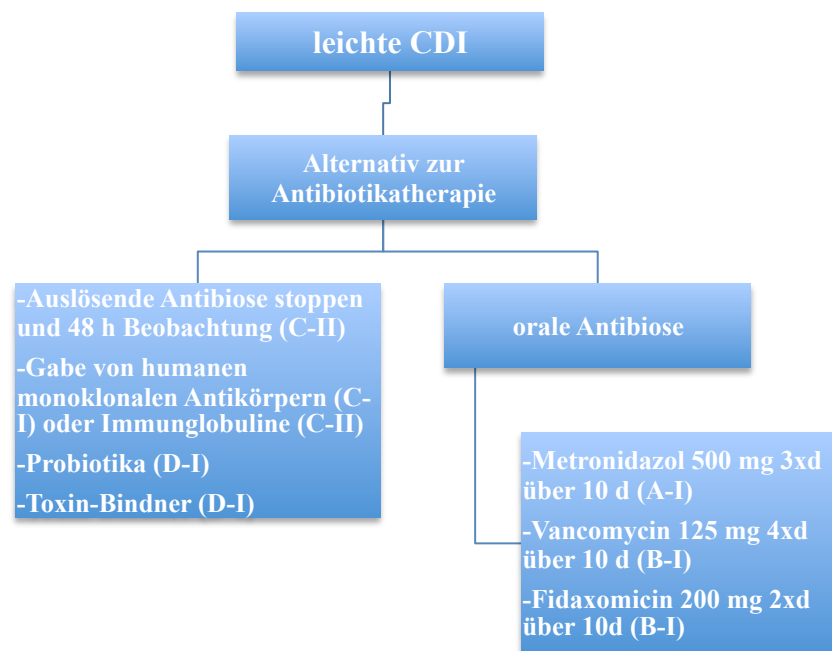


Abbildung 2: schematische Übersicht Therapie bei leichter CDI; Quelle: Debast, Bauer & Kuijper, 2014). Die Einteilung erfolgt nach Empfehlungsgraden der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Dabei entspricht A: starke Empfehlung; B: mäßige Empfehlung; C: schwache Empfehlung; D: keine Empfehlung/gegen die Verwendung; Und nach der Qualität der Evidenz I: mindestens eine gute randomisierte kontrollierte Studie; II: gute klinische Studien; Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien oder beachtliche unkontrollierte Studien; III: Expertenmeinung basierend auf klinischer Erfahrung und beschreibenden Fallstudien (Ullmann et al., 2012)

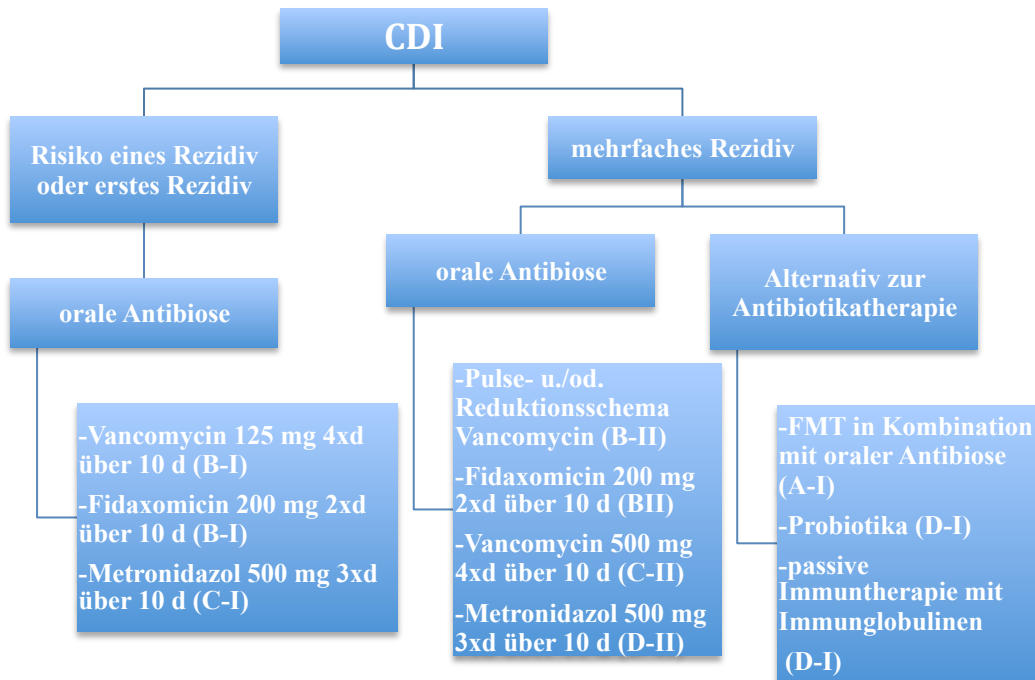


Abbildung 3: schematische Darstellung Therapie von CDI bei Rezidiv; Quelle: (Debast, Bauer& Kuijper, 2014) Pulse-Schema Vancomycin: 125 – 500 mg/d alle 2 – 3 Tage) für 3 Wochen; Reduktionsschema: Schrittweise Dosisreduktion auf 125 mg/d

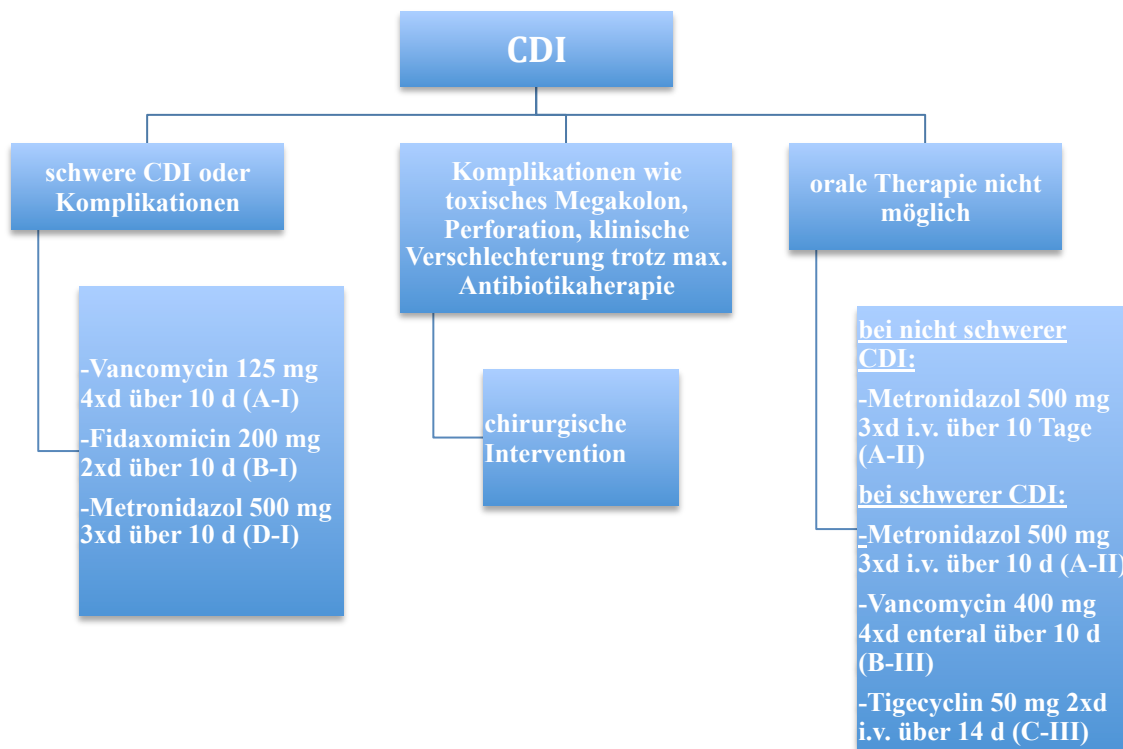


Abbildung 4: schematische Darstellung Therapie von schwerer CDI, bei Komplikationen und nicht möglicher oraler Therapie; Quelle: (Debast, Bauer&Kuijper, 2014)

In einer neuen Leitlinie der Infectious Diseases Society of America (IDSA) und Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) ist oral verabreichtes Vancomycin das Mittel der ersten Wahl. Bei einem Rezidiv oder einem hohen Rezidivrisiko sollte Fidaxomicin, aufgrund der geringeren Rezidivrate, gegenüber Vancomycin bevorzugt zur Therapie eingesetzt werden (McDonald et al., 2018).

1.4 Probleme der Antibiotikatherapie bei Clostridium-difficile-Infektion

Die Antibiotikatherapie kann die physiologische Mikrobiota durchaus tiefgreifend stören. Postantibiotisch wurde etwa der Verlust von Bakterienstämmen und somit eine geringere Diversität der Darmflora nachgewiesen (Dethlefsen, Huse, Sogin, & Relman, 2008; Heinsen et al., 2015). Diese Veränderungen können mehrere Jahre persistieren und betreffen nicht allein die zu bekämpfenden pathogenen Stämme, sondern alle phylogenetisch verwandten Bakterien (Jakobsson et al., 2010; Jernberg, Lofmark, Edlund, & Jansson, 2007). Da einige Stämme nur in Symbiose existieren können kommt es beispielsweise unter Vancomycintherapie nicht nur zur Abnahme der grampositiven Spezies sondern ebenfalls zur Abnahme der Gramnegativen (Robinson & Young, 2010). Dabei ist interessant, dass das gleiche Antibiotikum die Darmflora nicht stets identisch verändert. Die Veränderungen sind vielmehr für jedes Individuum individuell (Dethlefsen & Relman, 2011). Diese Verschiebung im Gleichgewicht der Mikrobiota bildet die Grundlage für eine Überwucherung mit pathogenen Erregern, wie dem *C. diff.*, sowie die Entstehung von Antibiotikaresistenzen (Jakobsson et al., 2010). Des Weiteren führen die antibiotikabedingten Veränderungen zu einer Modifikation im Metabolismus der Mikrobiota, was neben veränderten Stoffwechselprodukten, einem veränderten Nährstoffgehalt, zudem eine Modulation des Immunsystems nach sich zieht. Dies wiederum kann mit einer herabgesetzten Immunabwehr einhergehen (Ubeda & Pamer, 2012). So wurde im Tierversuch postantibiotisch eine Reduzierung der Th17-Zellen, welche vorzugsweise das Zytokin Interleukin-17 ausschütten, und Interferon- γ -produzierenden T-Lymphozyten dokumentiert (J. A. Hall et al., 2008).

Eine ebenfalls positive Wirkung auf die Resistenz der Mikrobiota gegenüber *C. diff.* wird Bakterienspezies zugeschrieben, die short-chain fatty acids (SCFA) bilden, wie beispielsweise Lachnospiraceae und Ruminococcaceae, zugesprochen. SCFAs dienen nicht nur als Energielieferant der Enterozyten und sorgen somit für die Aufrechterhal-

tung einer intakten Epithelbarriere, sondern sind zudem an der Aktivierung regulatorischer T-Zellen beteiligt (Lawley & Walker, 2013). Ob sie eine Schlüsselrolle bei der Abwehr einer CDI spielen, konnte bisher noch nicht beantwortet werden.

Für die Widerstandsfähigkeit gegenüber einer Kolonisation mit *C. diff.* sind Bakterienstämme, wie unter anderem *Bacteroides*, *E. coli* und *Ruminococcus*, ebenfalls von Bedeutung. Sie sind dazu befähigt sekundäre Gallensäuren aus primären zu gewinnen. Dies ist insofern relevant, da primäre Gallensäuren über einen Gallensäure-Rezeptor, den CspC, am *C. diff.* die Sporenbildung fördern (Francis, Allen, Shrestha, & Sorg, 2013; Wilson, 1983). Werden eben diese Stämme durch eine Antibiotikaeinnahme reduziert, so kommt es zu einem Überfluss an primären Gallensäuren mit vermehrter Sporulation. Sekundäre Gallensäuren hingegen wirken einem Wachstum von *C. diff.* entgegen (Giel, Sorg, Sonenshein, & Zhu, 2010; Sorg & Sonenshein, 2010).

Die durch Antiinfektiva geschaffene Dysbiose der Mikrobiota macht es dem *C. diff.* somit möglich sich auszubreiten und die CDAD oder eine CDI in ihrer schwersten Form, der PMC, auszulösen (Kelly et al., 2015). So zeigte sich bei Patienten mit rezidivierender CDI neben einer geringeren Diversität, eine Reduktion von *Bacteroides* und Firmicuten verglichen mit Erkrankten ohne Rezidiv (Chang et al., 2008; Khoruts, Dicksved, Jansson, & Sadowsky, 2010).

Es drängt sich dabei die Frage auf, ob es richtig ist gegen eine durch Antibiotika verursachte Erkrankung, wie bisher üblich, mit Antibiotika vorzugehen. Sowohl Metronidazol, als auch Vancomycin führen zu einer deutlichen Veränderung der Mikrobiotazusammensetzung. Neben der Reduktion der Diversität wird eine Abnahme der grampositiven Bakterien induziert, vor allem die Firmicutes betreffend. Dem gegenüber steht eine Zunahme gramnegativer Stämme. Dies zieht eine Verminderung der sekundären Gallensäuren nach sich und somit eine Minderung der natürlichen Resistenz gegenüber *C. diff.* (Vrieze et al., 2014).

Im Unterschied zu Metronidazol führt Vancomycin zu einer schnelleren Reduktion der Erregeranzahl mit einer allerdings ausgeprägteren Wirkung auf die Darmflora (Louie, Emery, Krulicki, Byrne, & Mah, 2009).

Nicht zuletzt ist die Antibiotikagabe, neben dem negativen Einfluss auf die Standortflora, mit weiteren Nebenwirkungen assoziiert. So kann es bei Metronidazol neben gastrointestinalen Beschwerden zu neurotoxischen Nebenwirkungen wie Parästhesien und

Ataxie kommen. Die orale Gabe von Vancomycin im Rahmen entzündlicher Darminfektionen kann zu klinisch relevanten Serumkonzentrationen führen, daher werden wie bei i.v.-Applikation unter anderem ototoxische und nephrotoxische Eigenschaften, sowie anaphylaktische Reaktionen beschrieben (Karow & Lang-Roth, 2014). Zudem führt Vancomycin zu einer verminderten peripheren Insulinsensitivität (Vrieze et al., 2014). Fidaxomicin hat mit Übelkeit, Erbrechen und Obstipation das vergleichsweise günstigste Nebenwirkungsprofil. Bei entsprechender Wirksamkeit weist es einen wesentlich geringeren negativen Einfluss auf die Standortflora auf, was wiederum die signifikant niedrigere Rezidivrate erklären kann (Louie et al., 2012; Tannock et al., 2010). Nachteilig sind bei dieser Option die nicht unerheblichen Kosten von zurzeit 1863,62 € pro Therapiezyklus. Damit liegt Fidaxomicin im Jahrestherapiekostenvergleich des Gemeinsamen Bundesausschusses 16-fach höher als Metronidazol (Schwabe & Pfaffrath, 2014).

In der Zusammenschau legen diese Fakten die Prüfung eines alternativen Therapieansatzes nahe, eines Ansatzes der nicht das ohnehin schon gestörte System der Darmflora weiter beeinträchtigt, sondern es wieder in sein physiologisches Gleichgewicht bringen soll. Einen solchen „neuen“ Ansatz könnte der Fremdstuhltransfer darstellen, bei dem nach Aufbereitung von Stuhl eines gesunden Donors die gewonnene Suspension dem Erkrankten entweder über den oberen oder den unteren Gastrointestinaltrakt verabreicht wird.

1.5 Überblick zum Fremdstuhltransfer

Die Arbeit der niederländischen Forschungsgruppe um Els van Nood erlangte mit ihrer Publikation 2013 im New England Journal of Medicine (NEJM) als erste randomisiert kontrollierte Studie im Bereich des Fremdstuhltransfers bei Clostridium-difficile-Infektion (CDI) nicht nur in Fachkreisen viel Aufmerksamkeit, sondern auch in den populärwissenschaftlichen Medien, sodass es in den vergangenen Jahren zu einer regelrechten „Microbiomania“, einem Ansturm auf das Forschungsgebiet des Mikrobioms und den vermeintlichen Möglichkeiten des FMT kam. Eine Vielzahl neuer Studien mit Bezug auf den FMT bei CDI wurde veröffentlicht, ohne jedoch bisher die Durchführung der Therapie zu vereinheitlichen, um mögliche Risiken besser abschätzen und die Heilungschancen der Patienten weiter verbessern zu können. Die folgende Übersicht

soll zeigen wie variabel bisher das Vorgehen des FMT ist und wie weit erste Erfolge dieser Therapie bereits zurückreichen.

So wurde 1958 das erste Mal ein Stuhltransfer zur Therapie einer schweren pseudomembranösen Colitis beschrieben (Eiseman, Silen, Bascom, & Kauvar, 1958). Auch sehr einfache Versuchsaufbauten führten zu Therapieerfolgen. So beschrieben Silverman et al. in einer kleinen Fallserie von sieben Patienten die Durchführung des Stuhltransfers in der do-it-yourself-Variante für zu Hause (Silverman, Davis, & Pillai, 2010). Die ersten Versuche, Stuhl therapeutisch anzuwenden, reichen allerdings weit länger zurück und sind in verschiedenen Kulturen zu finden. Wie Zhang et al. in einem Artikel im American Journal Of Gastroenterology berichtet, gehen in China die ersten Fremdstuhltransfers über den oberen Gastrointestinaltrakt bei Lebensmittelvergiftung und schweren Durchfällen bis ins 4. Jahrhundert in die Dong-jin Dynastie zurück. Die Anwendungen wurden als erfolgreich dargelegt. Ob fermentierter Kot, Säuglingsfäkalien, getrockneter oder frischer Stuhl, alles wurde zur Behandlung von Fieber, Erbrechen, Durchfall und Verstopfung in einem der wohl bekanntesten Bücher der traditionellen chinesischen Medizin, dem „Ben Cao Gang Mu“ aus dem 16. Jahrhundert während der Ming Dynastie beschrieben (Zhang, Luo, Shi, Fan, & Ji, 2012). Christian Franz Paullini, ein Mediziner und Theologe aus Eisenach verfasste 1697 das Werk *„Neu-Vermehrte, Heylsame Dreck-Apothecke, wie nemlich mit Koth und Urin fast alle, ja auch die schwerste, giftigste Kranckheiten und bezauberte Schaden vom Haupt biß zun Füßen, inn- und äusserlich, glücklich curiret worden“* (Paullini, 1697). Auch in der Veterinärmedizin ist der Stuhltransfer keine unbekante Therapie. Unter der Bezeichnung Transfaunation dient er als weit verbreitetes Verfahren der Behandlung von Verdauungsstörungen bei Wiederkäuern (DePeters & George, 2014). Hieronymus Fabricius ab Aquapendente, ein bedeutender italienischer Anatom und Begründer der Embryologie, beschrieb schon zu Beginn des 17. Jahrhunderts eine Transfaunation beim Tier (Borody et al., 2004).

Die folgende Tabelle liefert eine Auswahl der publizierten Arbeiten, um die unterschiedlichen Vorgehensweisen und Erfolgsraten der FMT bei CDI in der Humanmedizin zu veranschaulichen:

Referenz, Jahr	Studiendesign	Ansprechrate (%)	Applikationsart	Patienten (n)	Erfolge (n)	Bemerkungen
(Eiseman et al., 1958)	Fallserie	100%	rektaler Einlauf	4	4	
Bowden, Mansberger, and Lykins (1981)	Fallserie	88%	-Rektaler Einlauf (n=14) -nasoduodenale Sonde (n=2)	16	14	
(Tvede & Rask-Madsen, 1989)	Fallserie	83%	rektaler Einlauf	6	5	(n=4) Mix aus 10 Bakterienstämmen (n=1) Stuhl (n=1) beides
(Paterson, Iredell, & Whitby, 1994)	Fallserie	100%	rektaler Einlauf	7	7	
(Lund-Tonnesen, Berstad, Schreiner, & Midtvedt, 1998)	Fallserie	83%	Koloskopie	18	15	
(Gustafsson, Lund-Tonnesen, Berstad, Midtvedt, & Norin, 1998)	Fallserie	100%	rektaler Einlauf	9	9	
(Aas, Gessert, & Bakken, 2003)	Fallserie	83%	nasoduodenale Sonde	18	15	
(Nieuworp et al., 2008)	Fallserie	100%	Koloskopie	7	7	
(MacConnachie, Fox, Kennedy, & Seaton, 2009)	Fallserie	73%	nasogastrale Sonde	15	11	
(Rubin, Gessert, & Aas, 2009)	Fallserie	83%	nasogastrale Sonde	12	10	
(Rohlke, Surawicz, & Stollman, 2010)	Fallserie	100%	Koloskopie	19	19	(n=1) 2 FMTs
(Yoon & Brandt, 2010)	Fallserie	100%	Koloskopie	12	12	
(Garborg, Waagsbo, Stallemo, Matre, & Sundoy, 2010)	retrospekt. Beobachtung	83%	-Duodenoskopie (38 Patienten) -Koloskopie (2 Patienten)	40	33	
(Silverman et al., 2010)	Fallserie	100%	rektaler Einlauf	7	7	DIY-Methode

(Polak et al., 2011)	retrospekt. Beobachtung	78%	Koloskopie	15	12	
(Mellow & Kanatzar, 2011)	Fallserie	85%	Koloskopie	13	11	
(Kassam, Hundal, Marshall, & Lee, 2012)	Fallserie	93%	rektaler Einlauf	27	25	(n=22) 1 FMT (n=5) 2. FMT
(Brandt et al., 2012)	retrospekt. Beobachtung	91%	Koloskopie	77	70	
(Hamilton, Weingarden, Sadowsky, & Khoruts, 2012)	retrospekt. Beobachtung	86%	Koloskopie	43	37	Verwendung von gefrorenem Stuhl
(Kelly, de Leon, & Jasutkar, 2012)	retrospekt. Beobachtung	92%	Koloskopie	26	24	
(Mattila et al., 2012)	retrospekt. Beobachtung	94%	Koloskopie	70	66	
(Jorup-Rönström et al., 2012)	retrospekt. Beobachtung	69%	- rektaler Einlauf (n=27) - Koloskopie (n=5)	32	22	kultivierte Bakterien-Mischung eines Donors; 4 von 5 mit Kolo geheilt
(Maire, 2012)	retrospekt. Beobachtung	100% Ribotyp 027 neg.;	Koloskopie	34	34	Unterscheidung von Ribotyp 027 neg. und pos. Patienten
		89% Ribotyp 027 pos.		36	32	
(van Nood et al., 2013)	randomisiert, kontrolliert	94%	nasoduodenale Sonde	16	15	
(Ray, Smith, & Breaux, 2014)	retrospekt. Beobachtung	100%	Koloskopie	20	20	
(Ponte et al., 2015)	Fallserie	100%	- Koloskopie (n=1) - Ösophagogastroduodenoskopie (n=5)	6	6	Insgesamt 8 FMTs
(Fischer et al., 2015)	retrospekt. Beobachtung	93%	Koloskopie	29	27	zusätzliche Vanco-Gabe; 62% 1 FMT 31% 2 FMTs 7% 3 FMTs
(Aroniadis et al., 2016; Fischer et al., 2015)	Multizentrische Studie	94%		17	16	2 erhielten 2 FMTs
(Konturek et al., 2016)	Fallserie	94%	- Koloskopie (n=17) - OGI-Trakt via Push-	18	17	17 Pat. 1 FMT

(Kelly et al., 2016)	randomisiert, kontrolliert	91%	Koloskopie	22	20	62,5% 15 von 24 in Kontrollgruppe mit autologer Gabe
(Fischer et al., 2016)	retrospekt. Beobachtung	90%	Koloskopie oder Sigmoidoskopie	67	60	-IBD u. CDI -53 Pat. 1.FMT -14 Pat. 2.FMT
(Gweon et al., 2016)	retrospekt. Beobachtung	100%	OGI-Trakt	7	7	2 Pat. erhielten 2. FMT innerhalb 11 Monaten

Tabelle 2: Auswahl der bisher publizierten Arbeiten zu FMT bei CDI; Quelle: (Lübbert, John, & Müller, 2014; O'Horo, Jindai, Kunzer, & Safdar, 2014; Rossen, MacDonald, et al., 2015)

Dieser vielversprechende Therapieansatz erzielt Heilungsraten bis zu 100%, besitzt eine risikoarme Durchführung bei, bis zu diesem Zeitpunkt bekannten, geringen Nebenwirkungen und Risiken wie Aufstoßen, Übelkeit, abdominellen Schmerzen und Fatigue (Brandt et al., 2012; van Nood et al., 2013). Allerdings traten in Folge eines FMT bei vier Patienten verschiedene Erkrankungen neu auf. Es handelt sich dabei um eine periphere Neuropathie, ein Sjögren-Syndrom, eine idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) und eine rheumatoide Arthritis (RA). Ein Zusammenhang mit dem Fremdstuhltransfer konnte nicht sicher ausgeschlossen werden. (Brandt et al., 2012). In Anbetracht der Schwere der Erkrankung und dem damit verbundenen Leidensdruck der Patienten schienen die Risiken allerdings vertretbar, daher war es nicht zu rechtfertigen diesen Therapieansatz den Patienten mit rCDI oder therapierefraktärer CDI am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) vorzuenthalten. So wird dieses Verfahren seit 2013 im Rahmen eines individuellen Heilversuches angeboten.

1.6 Fragestellung

Diese Arbeit wertet die Ansprechrate der durchgeführten Fremdstuhlübertragungen bei rezidivierender und therapierefraktärer C.diff.-Colitis am UKT im Zeitraum von September 2013 bis einschließlich Juni 2017 sowie die möglichen Schwierigkeiten der Therapie aus. Dies soll zur Implementierung eines standardisierten Verfahrens beitragen.

Somit stellt sich die Frage, ob die am UKT durchgeführten Fremdstuhlübertragungen die Ergebnisse bisher publizierter Arbeiten widerspiegeln. Traten bislang noch nicht beschriebene Risiken und Nebenwirkungen auf? Welche Vor- und Nachteile im Vergleich zur herkömmlichen Therapie ergeben sich, besonders im Hinblick auf Patientenwohl und wirtschaftliche Aspekte?

Wegen der deutlichen körperlichen und psychischen Belastungen, denen die Erkrankten ausgesetzt sind, wird überdies postuliert, dass die Lebensqualität nach erfolgreichem FMT steigt.

Zudem soll die Therapieakzeptanz der Patienten beleuchtet werden und abschließend ein Forschungsausblick über die Möglichkeiten und Grenzen des Fremdstuhltransfers gegeben werden.

2 Material und Methoden

2.1 Ablauf der Rekrutierung

Die Patienten für eine FMT wurden teilweise aus dem Patientenstamm des Universitätsklinikums selbst rekrutiert, teilweise aus gezielten Anfragen von umliegenden Krankenhäusern oder durch die Überweisungen von Haus- und Fachärzten der Therapie zugeführt.

2.2 Empfängerauswahl

Die Anwendung der FMT kann bei Rezidiv einer CDI nach mindestens siebentägiger Vancomycingabe per os 4 x 125 mg/d und bei therapierefraktärer CDI nach oder unter Vancomycin-, alternativ Fidaxomicin-Gabe im Rahmen eines individuellen Heilversuches erfolgen. Als Einschlusskriterien für die FMT-Empfänger gelten mindestens drei ungeformte Stühle pro Tag und der mikrobiologische Nachweis von *C. diff.*-Toxin A/B oder eines toxinproduzierenden Stammes. Alternativ gilt ein koloskopisch oder histologisch gesicherter Nachweis einer pseudomembranösen Colitis als Einschlusskriterium.

Ausschlusskriterien sind die fehlende Einwilligung oder Einwilligungsfähigkeit des Patienten, das Fehlen eines geeigneten Spenders und sofern möglich, eine bestehende Schwangerschaft. Zudem wurde das Verfahren bei einer angeborenen oder erworbenen Immunsuppression im eingeschlossenen Zeitraum nicht angewandt. Von einer Immunsuppression ist bei der Einnahme eines Prednisolonäquivalent von > 20 mg über mindestens 14 Tage oder entsprechender Grunderkrankung (zum Beispiel maligne hämatologische Erkrankungen, HIV-Infektion/AIDS oder angeborene Immundefekte, wie Common Variable Immunodeficiency (CVID) oder selektiver IgA-Mangel) auszugehen.

2.3 Spenderauswahl

Die Stuhlspenden stammten von Verwandten oder nahestehenden Personen. Zum einen gleicht sich bei Personen, die sich einen Haushalt teilen deren Mikrobiom an (Lax et al., 2014), weshalb eine bessere Ansprechrate erwartet werden könnte. Außerdem könnten Personen, welche sich einen Haushalt teilen, ähnlichen Infektrisiken ausgesetzt sein. Zum anderen sollte dies zu einer größeren Akzeptanz auf der Patientenseite führen. Da es sich zum Zeitpunkt der ersten Übertragungen um ein noch weitgehend unbekanntes Verfahren handelte, sollten so mögliche Vorbehalte und Ekel gegenüber der Therapie minimiert werden. Die Spender dürfen höchstens drei Stuhlgänge pro Tag absetzen und in den letzten drei Monaten nicht an

Durchfällen gelitten haben. Des Weiteren ist ein fehlender Nachweis von Hepatitis A, B, C und E, sowie HIV und Syphilis im Serum notwendig. Zudem ist eine negative Testung von drei getrennt voneinander gewonnenen Stuhlproben des Donors auf pathogene Keime wie Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, Yersinien und EHEC erforderlich. Ergänzend werden die Proben auf C. diff-Toxin, Noro-, Rota- und Adenoviren, Wurmeier, Parasiten und multiresistente Erreger wie MRSA, VRE und MRGN gescreent.

Als Spender auszuschließen sind Personen, welche innerhalb der letzten drei Monate eine Antibiotikatherapie erhielten, sich im letzten Monat einer Koloskopie unterziehen mussten, an einer chronisch entzündliche Darmerkrankung oder an einem Reizdarmsyndrom leiden. Außerdem als ungeeignet für eine Spende gelten an einem Sjögren-Syndrom, einer idiopathisch thrombozytopenische Purpura (ITP) oder einer Autoimmunerkrankung, wie z.B. der Multiplen Sklerose oder der rheumatoiden Arthritis (RA), erkrankte Personen. Die Ausschlusskriterien beziehen sich auf eine Langzeit-Follow-Up-Studie von Brandt et al. aus dem Jahr 2012 (Brandt et al., 2012).

2.4 Vorbereitung des Transfers

Die Gabe kann über den oberen Gastrointestinaltrakt (OGI-Trakt) via Magen-/Jejunalsonde oder Gastroskopie oder über den unteren Gastrointestinaltrakt (UGI-Trakt) via Koloskopie erfolgen. Daher werden vor Beginn der Therapie die Patienten je nach Applikationsart, in etablierter Weise mit Hilfe von standardisierten perimed®-Patientenaufklärungsbögen zur Endoskopie über das Vorgehen, sowie die allgemeinen und spezifischen Risiken der verschiedenen Vorgehensweisen aufgeklärt, wie zum Beispiel über die erhöhte Aspirationsgefahr bei Gabe über den oberen Gastrointestinaltrakt mit Folge einer Pneumonie. Gesondert erfolgt im Rahmen des individuellen Heilversuches die Aufklärung über die Übertragung bisher noch unbekannter Erkrankungen, bekannter, aber noch nicht detektierbarer Erkrankungen, bekannter, aber nicht untersuchter Erkrankungen, bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms, Wirkungslosigkeit, sowie infektiöse Komplikationen wie Enteritis, Peritonitis und Sepsis (siehe Aufklärungsbogen über individuellen Heilversuch im Anhang).

Sofern bei Empfänger und Spender nichts gegen eine Übertragung spricht, wird wie folgt vorgegangen. Die Vorbereitung des Empfängers erfolgt mit Vancomycin 125 mg vier Mal täglich ab dem dritten Tag vor der Übertragung, einschließlich des Tages der Übertragung. Vor der Übertragung erhält der Patient zudem 2 l PEG-Abführlösung zur Darmvorbereitung. Die Abgabe der Spende erfolgt am Tag der geplanten FMT, möglichst zeitnah, in einem dafür geeigneten Behältnis. Probenbehälter mit einem Fassungsvermögen von 500 ml haben sich dafür bewährt. Ist der Donor nicht rechtzeitig zu einer Spendenabgabe in der Lage, kann dies

mit herkömmlichen Abföhrtropfen, wie Natriumpicosulfat, forciert werden. Die vom Donor abgegebene Stuhlprobe wird innerhalb sechs Stunden nach Defäkation im Labor vorzugsweise unter einem Abzug abgewogen und in einem Messbecher mit 500 ml 0,9% NaCl-Lösung mittels eines handelsüblichen Handrührgerätes (Hersteller: OK., Gerätebezeichnung: OHM 102 W Handmixer, Leistung: 200 Watt) homogenisiert und anschließend mit Hilfe eines Trichters über Gaze gefiltert, um feste Bestandteile zu entfernen. Damit wird einem Verstopfen des Arbeitskanals des Koloskops oder der Magen- bzw. Duodenal-Sonden, je nach Applikationsart, vorgebeugt. Da es sich um zuvor untersuchtes und somit nicht infektiöses Probenmaterial handelt sind bis auf das Tragen von Schutzkittel und Schutzhandschuhen keine weiteren spezifischen Sicherheitsvorkehrungen zu beachten. Die Suspension wird bis zur Verwendung in 50 ml Perfusorspritzen bei Raumtemperatur gelagert. Durch den Luer-Lock-Ansatz der Perfusorspritze kann diese direkt mit dem Arbeitskanal des Koloskops verbunden werden und ermöglicht somit eine problemlose Applikation.



Abbildung 5: Aufbereitung des Fremdstuhls für Transfer



Abbildung 6: Fertige Suspension in Perfusorspritzen

2.5 Durchführung des Transfers

Am Tag der Übertragung erfolgt die stationäre Aufnahme des Patienten. Innerhalb von 6 Stunden nach Probenabgabe wird, wie bereits beschrieben, bevorzugt über Koloskopie oder aber über den oberen Gastrointestinaltrakt via Magen-/Jejunalsonde, Nasoduodenalsonde, Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD), perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) oder perkutane endoskopische Jejunostomie (PEJ), die Suspension appliziert.

Bei Übertragung via Koloskop wird, sofern möglich, bis zum Coecum vorgespiegelt bzw. so weit wie es dem Untersucher die Darmvorbereitung und die Schwere der Entzündung erlauben. Nun werden von proximal nach distal fraktioniert in 50 ml-Portionen ca. 250 ml der Suspension appliziert. Direkt nach dem Transfer und weitere sechs Stunden später erhält der Patient zudem jeweils 2 mg Loperamid, um die Peristaltik einzuschränken und die Verweildauer des übertragenen Mikrobioms im Darm zu prolongieren.

Erscheint eine Applikation via Koloskop auf Grund entsprechender Kontraindikationen, zum Beispiel bezüglich des Risikos einer Sedierung oder des Entzündungsgrades nicht möglich so kann alternativ die Übertragung über Magensonde, ÖGD oder Sigmoidoskopie bzw. partielle Koloskopie vorgenommen werden.

Bei Applikation via Magensonde muss zuvor jedoch eine Lagekontrolle mittels Röntgen durchgeführt werden, um eine fehlerhafte Gabe, zum Beispiel in die Lunge, zu vermeiden.

Die Kontrolle kann bei bereits durchgeführter komplikationsloser Ernährung über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden entfallen. Über die Magensonde erfolgt eine Gabe von 100 ml der Stuhlsuspension. Es wird mit 20 ml 0,9 % NaCl-Lösung nachgespült und die Sonde anschließend entfernt.

Bei Applikation via ÖGD werden 100-250 ml in die Pars descendens duodeni gegeben.

Zur weiteren Überwachung verbleibt der Patient eine Nacht auf Normalstation im Isolationsbereich, sofern sein Zustand keine intensivere Betreuung verlangt.

2.6 Standardisierte Effektivitätskontrolle

Als Therapieerfolg gilt die Symptombefreiung des Patienten und das Ausbleiben eines Rückfalls innerhalb der folgenden acht Wochen nach Übertragung, da es sich danach per Definition um eine Neuerkrankung handelt (**Abbildung 2**) (ECDC, 2015). Eine wiederholte Testung einer Stuhlprobe auf *C. diff.* ist dabei nicht notwendig (www.rki.de, 2016).

Um das Ergebnis, mögliche Nebenwirkungen und Veränderungen in der Lebensqualität der Patienten nach der FMT zu objektivieren, wurden im Verlauf mittels des SF-12-Fragebogens, des IBDQ-D-Fragebogens und eines Patiententagebuchs weitere Daten erhoben (Fragebögen und Patiententagebuch siehe Anhang). Ergänzend wurde einmalig die Ekelempfindlichkeit der Patienten an Tag 0 getestet.

Der IBDQ-D wurde an den Tagen 0, 14, 28, 46 und 52 durchgeführt. Der SF-12 an den Tagen 0, 28 und 56.

2.6.1 Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – deutsche Version (IBDQ-D)

Die kanadische Forschergruppe um Gordon Guyatt entwickelte bereits 1989 einen Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, den IBDQ (Guyatt et al., 1989). Die deutsche Version wurde später von Jahnke et al. und Hauser et al., für Patienten mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder ileoanalem Pouch validiert (Hauser et al., 2004; Janke, Klump, Steder-Neukamm, Hoffmann, & Hauser, 2006).

Diese Validierung gilt nicht für CDI. Da es sich aber bei rezidivierender und therapierefraktärer CDI um langwierige Krankheitsverläufe handelt, deren Dauer von Erstdiagnose der CDI bis zur FMT nach Hagel et al. im Schnitt bei 4 Monaten liegt, ist diese mit einer chronischen Erkrankung durchaus vergleichbar (Hagel, Stallmach, & Vehreschild, 2016). Da zudem die begleitenden Symptome denen einer CED ähnlich sind, wurde der IBDQ-D für die Patientenbefragung verwendet.

Der IBDQ-D besteht aus insgesamt 32 Items, mit Untergruppen zur Darmfunktion (Frage 1, 5, 9, 13, 17, 20, 22, 24, 26, 29), Emotion (Frage 3, 7, 11, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 31, 32),

Soziales (Frage 4, 8, 12, 16, 28) und systemische Beschwerden (Frage 2,6,10,14,18). Auf einer Likert-Skala von 1 bis 7 können somit zwischen 32 und 224 Punkte erzielt werden. Hierbei gilt: je höher der erreichte Wert, desto besser die Lebensqualität. Der zeitliche Aufwand für den Patienten zur Bearbeitung des Bogens bleibt mit 10 Minuten in einem vertretbaren Rahmen. Der Test weist je nach Subskala eine akzeptable bis exzellente Reliabilität von .71 bis .93 nach Cronbachs α auf (Dietz, 2006; Hauser et al., 2004).

Die Auswertung erfolgte nach der Anleitung von Dietz et al. „Validierung der deutschen Version des „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ für Patienten mit Kolitis ulcerosa und ileoanalem Pouch“. Dabei werden für die oben genannten Subskalen die jeweiligen Punkte der dazugehörigen Items addiert. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich wiederum aus der Addition der Subskalen. Da zwischen den einzelnen Subskalen eine zu große wechselseitige Beziehung besteht, sprich eine hohe Interkorrelation vorliegt und zudem eine geringe Konstruktvalidität der Subskalen besteht wird für die Verwendung in klinischen Studien nur die Nutzung des Gesamtscores empfohlen (Janke et al., 2006). Daher werden im Folgenden keine Subskalen verwendet. Validierte Normstrichproben existieren nicht, weshalb die Resultate klinischer Stichproben, wie in der folgenden Tabelle aufgeführt, zum Vergleich angewandt werden (Dietz, 2006; Hlavaty et al., 2006; Irvine et al., 1994).

	Gesunde Kontrollgruppe (Irvine et al., 1994)	M. Crohn - Patienten unter Remission (Irvine et al., 1994)	M. Crohn - Patienten unter Remission (Hlavaty et al., 2006)	Klinisches Ansprechen der Therapie (Hlavaty et al., 2006)
IBDQ-Score in Punkten	211	168	≥170	Steigerung um ≥32

Tabelle 3: Werte des IBDQ bei gesunder Kontrollgruppe, Patienten mit M. Crohn unter Remission und bei klinischem Ansprechen der Therapie; Quelle: (Irvine et al, 1994) und (Hlavaty et al, 2006)

Wie in der Tabelle aufgeführt entspricht nach Hlavaty et al. eine Steigerung im IBDQ-Score um ≥ 32 Punkte einem klinischem Ansprechen der Therapie. Alternativ kann bei nicht vollständig beantworteten Fragebögen eine Steigerung um mindestens einen Punkt je beantworteter Frage als ein klinisches Ansprechen gewertet werden (Hlavaty et al., 2006).

2.6.2 Short Form Health Survey (SF-12)

Zur Erfassung der subjektiven Gesundheit hat sich der SF-12, die Kurzform des SF-36, bewährt. Er wird international eingesetzt und wurde inzwischen für 15 Länder validiert. Mit 12

Testfragen erfasst er die acht folgenden Dimensionen: allgemeine Gesundheitswahrnehmung, emotionale Rollenfunktion, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, psychisches Wohlbefinden, soziale Funktionsfähigkeit und Vitalität. Diese Dimensionen wiederum werden, genau wie beim SF-36 zu zwei Skalen, einer psychischen (PSK) und einer körperlichen (KSK), zusammengefasst. Durch die Komprimierung des Tests sind jedoch die einzelnen Fragen nicht mehr klar einer der beiden Skalen zuzuordnen. Bei der Auswertung gehen alle Items deshalb in unterschiedlichen Gewichtungen in beide Skalen ein (Bullinger & Kirchberger, 1998).

Um die fehlende Validierung des IBDQ-D bezüglich der CDI zu kompensieren wurde zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusätzlich der SF-12 verwendet. Die Auswertung der Fragebögen erfolgte mittels des dazugehörigen Auswertungsbogen, der Hilfe von Herrn Prof. Paul Enck, sowie der Statistiksoftware SPSS 24.

2.6.3 Fragebogen zur Erfassung der Ekelempfindlichkeit (FEE)

Der FEE (siehe Anhang) dient, wie der Name schon sagt, der Erfassung der Ekelempfindlichkeit. Bestehend aus 37 Items wird er in folgende 5 Subskalen unterteilt:

- Hygiene (Frage 1, 9, 14, 15, 19, 23, 33, 34, 36)
- Körperausscheidungen (Frage 5, 11, 17, 22, 25, 31, 35)
- Orale Abwehr/ungewöhnliche Nahrungsmittel (Frage 2, 3, 7, 8, 12, 37)
- Tod/Verletzungen (Frage 6, 13, 16, 21, 24, 26, 32)
- Verdorbenes (Frage 4, 10, 18, 20, 27, 28, 29, 30)

Die Bewertung der einzelnen Fragen erfolgt ebenfalls auf einer Likert-Skala von 0 (= nicht eklig) bis 4 (= sehr eklig) Punkten. Es können somit maximal 148 Punkte erreicht werden. Die in der nachkommenden Tabelle aufgeführten Mittelwerte (MW) entsprechen den Stichproben von 501 Probanden, davon 191 männliche und 310 weibliche Teilnehmer, während der Testentwicklung. Laut der Autoren besitzt der Test mit einem Cronbachs α von .90 eine exzellente Reliabilität (Schienle, Walter, Stark, & Vaitl, 2002). Der FEE wurde eingesetzt um die Ekelempfindlichkeit der Patienten, welche sich einer FMT unterziehen, einzuschätzen.

Skalen	MW Männer	S Männer	MW Frauen	S Frauen	MW gesamt	S gesamt
Tod	1.10	.85	1.50	.95	1.34	.93
Körperaus- scheidung	2.22	.70	2.51	.63	2.40	.67
Verdorbenes	1.82	.66	2.29	.69	2.11	.72
Hygiene	1.91	.70	2.22	.65	2.10	.69
Orale Abwehr	2.18	.79	2.89	.70	2.62	.81
Gesamtscore	1.85	.54	2.28	.52	2.11	.57

Tabelle 4: FEE-Mittelwerte (MW) und Streuung (S) geschlechtsabhängig und gesamt bei n (Gesamt) = 501; n (Männer) = 191; n (Frauen) = 310; Quelle: (Schienle et al., 2002)

2.6.4 Patiententagebuch

Die Patienten wurden gebeten, über einen Zeitraum von acht Wochen nach dem Fremdstuhltransfer ein Patiententagebuch zu führen (siehe Anhang). In diesem sollen die tägliche Anzahl der Stuhlgänge, deren Beschaffenheit, Schmerzen, Blutauflagerungen oder sonstige Symptome und Besonderheiten, sowie die Ernährung notiert werden. Das Patiententagebuch erfüllt die Funktion, das Ansprechen auf die Therapie und mögliche auftretende Nebenwirkungen zu erfassen. Zudem ist dem Tagebuch auf den letzten beiden Seiten ein Feedbackbogen angehängt um das Wohlbefinden der Patienten unabhängig von einem der oben genannten Fragebögen zu erfassen und allgemeine Informationen über die Einstellung zur Therapie und eventuelle Kritikpunkte zu erfahren.

2.7 Statistik

Auf Grund der sehr kleinen Fallzahl erfolgt nach Rücksprache mit Frau Naumann, Institut für Biometrie der Universität Tübingen und Herrn Prof. Enck, Abteilung Innere Medizin VI - Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, die Auswertung rein deskriptiv.

2.8 Ethik

Gegen die Auswertung pseudonymisierter Daten unter der Projektnummer 692/2016BO2 gab es von Seiten der Ethik-Kommission keine Bedenken. Es wurde die Empfehlung ausgesprochen, die sich noch in Behandlung befindenden Patienten darüber zu informieren. Ein Einverständnis bereits behandelter Patienten hingegen muss nach § 15 (3) des Landesdatenschutzgesetzes (LDSG) nicht nachträglich eingeholt werden.

Den Patienten wurde jeweils eine Patientenidentifikationsnummer zugewiesen, damit der Datenschutz und die ärztliche Schweigepflicht gewahrt bleiben.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Patienten-Identifikationsnummer (Pat.-ID) 00, weiblich, 61 Jahre. Sie erlitt innerhalb von fünf Monaten ihr fünftes Rezidiv einer CDI. Die Infektion wurde mikrobiologisch gesichert. Vor Auftreten der CDI wurde der Patientin im Rahmen einer zahnärztlichen Behandlung Amoxicillin verabreicht. Gegen die CDI erfolgte zunächst die Therapie mit Metronidazol. Das erste Rezidiv wurde mit Vancomycin behandelt, gefolgt von einer erneuten Therapie mit Metronidazol, an welche sich ein Therapieversuch mit Fidaxomicin und schließlich noch ein Behandlungsversuch mit Metronidazol anschloss. Ein hochmalignes B-Non-Hodgkin-Lymphom mit Erstdiagnose (ED) 06/1997, aktuell in Remission, Osteoporose, sowie eine rezidivierende Gastritis und Ulkuskrankheit waren als relevante Vorerkrankungen zu nennen. In der Dauermedikation war kein Protonen-Pumpen-Inhibitor (PPI) zu finden. Die Patientin litt an Diarrhoen, Bauchkrämpfen und Fieber. Die Spenderin wurde nach oben beschriebenen Vorgaben gescreent. Die Übertragung erfolgt via Koloskopie. Nach dem Transfer kam es zu keinen unerwünschten Nebenwirkungen. Bereits am Folgetag blieben die Diarrhoen aus. Die Stuhlkonsistenz und -frequenz normalisierten sich. Im weiteren Verlauf traten keine erneuten Diarrhoen auf, so dass die Therapie als erfolgreich gewertet wurde.

Informationen zur Menge des gespendeten Stuhls, zum exakten zeitlichen Intervall zwischen Spendenabgabe und Applikation, sowie ausgefüllte Fragebögen lagen für diese Patientin nicht vor.

Pat.-ID 01, weiblich, 45 Jahre. Die Patientin in deutlich reduziertem Allgemeinzustand litt an einem Astrozytom Grad III, ED 2001. Der Nachweis der CDI erfolgte mikrobiologisch. Die Patientin litt an täglich bis zu 10 schmerzlosen, nichtblutigen, jedoch flüssigen Defäkationen. Die CDI der Patientin wurde mit Fidaxomicin vorbehandelt. Die 9-jährige Tochter der Patientin spendete für die FMT Stuhl. Zuvor wurden wie bereits oben beschrieben alle erforderlichen mikrobiologischen und laborchemischen Befunde eingeholt um mögliche Ausschlusskriterien aufzudecken. Zwischen Spende und Applikation lagen, wie in Abschnitt 2.4 gefordert, höchstens sechs Stunden. Das exakte Zeitintervall ist jedoch unbekannt. Die gespendeten 100 g Stuhl wurden mit 125 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung zu einer Suspension verarbeitet und davon 100 ml über PEJ appliziert. Nach der Übertragung trat keine Besserung ein. Einen erneu-

ten Transfer am UKT lehnt die Patientin ab. Sie teilte später per E-Mail mit, dass eine wiederholte FMT an einem anderen Krankenhaus erfolgreich verlief.

In dieser Arbeit wurde der Fall als Therapieabbruch gewertet. Um die Therapieeffektivität ungeachtet vom Standort des UKT zu betrachten kann die Therapie faktisch als Therapieerfolg gewertet werden.

Der FEE mit einem Mittelwert von 2.81 lag somit 0.53 über dem der geschlechtsabhängigen Kontrollgruppe. In der Subskala „Körperausscheidungen“ lag der erzielte Mittelwert von 3.28 mit 0.77 ebenfalls über dem der geschlechtsabhängigen Kontrollgruppe. Es lag im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Ekelempfindlichkeit vor. Im IBDQ wurden 115 Punkte erzielt was deutlich unter den durchschnittlich erzielten Werten der gesunden Kontrollgruppe lag und demnach, laut Hlavaty et. al, eine aktive Erkrankung vorlag (siehe Tabelle 3). Beim SF-12 betrug der Summenwert in der KSK 17.45 und in der PSK 50.83. Im Vergleich mit dem Median der KSK und der PSK der deutschen Normstichprobe der Gesamtgruppe von 1994, sowie denen der deutschen Normstichprobe von 1994 bei chronischen Magen-Darm-Erkrankungen ergibt sich folgendes Diagramm:

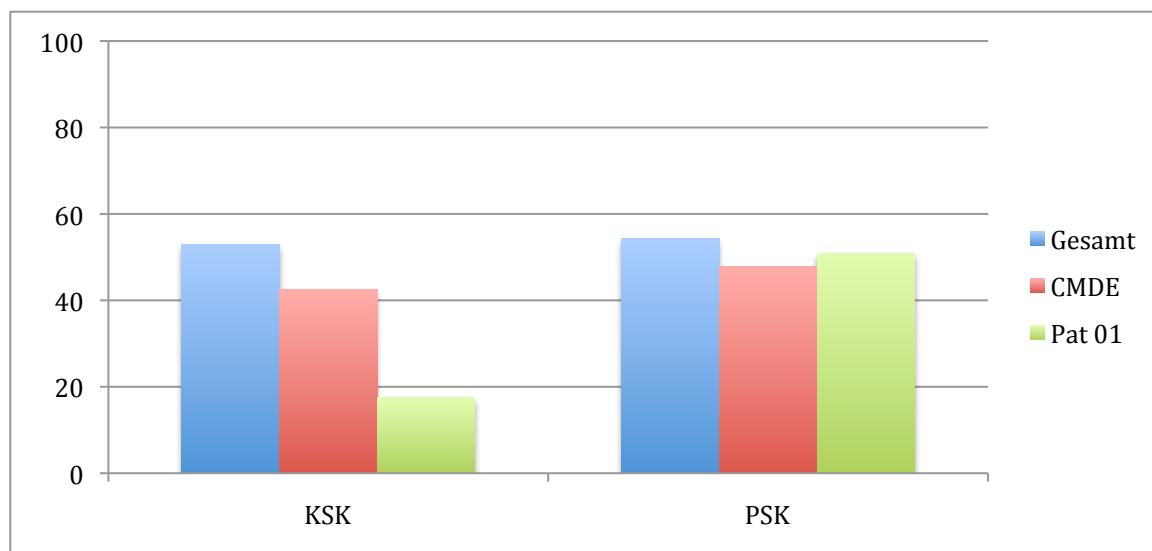


Abbildung 7: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala und der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81, PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53, PSK= 47.78) und des Pat. 01 am Tag der FMT (KSK= 17.45, PSK= 50.83)

Pat.-ID 02, weiblich, 80 Jahre mit multiplen Vorerkrankungen. Bei den Vorerkrankungen waren unter anderem ein Vorhofflimmern, eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium III, ein Diabetes mellitus Typ II und eine arterielle Hypertonie zu nennen. Die Überweisung erfolgte durch ein umliegendes Krankenhaus. Ein PPI war in der Dauermedikation enthalten.

Die CDI trat nach einer Therapie mit Piperacillin/Tazobactam nach ERCP zur Stent-Anlage bei Choledocholithiasis mit postinterventioneller Pankreatitis auf. Die Behandlung der CDI erfolgte zunächst mit Metronidazol. Mit dem ersten Rezidiv folgte die Therapie-Umstellung auf Metronidazol in Kombination mit Vancomycin. Danach wurde eine Eradikation mittels Rifaximin versucht. Da sich nach dem siebten Rezidiv kein Therapieerfolg mit den oben genannten Antibiotikagaben einstellte, wurde 18 Monate nach ED eine FMT durchgeführt. Spenderin war die 25-jährige Enkelin der Patientin. Es wurden 200 g Stuhl mit 250 ml 0,9%iger NaCl-Lösung nach Protokoll aufbereitet. Die Übertragung von 250 ml aufbereitetem Stuhl erfolgte über Koloskopie. Zwischen Spendenabgabe und Transfer lagen 5 Stunden.

Die Patientin berichtete nach dem FMT über maximal zwei weiche, aber geformte Defäkationen pro Tag. Sie beklagte keine Schmerzen oder andere Beschwerden wie Flatulenz, Krämpfe oder Aufstoßen.

Im Feedbackbogen gab sie an keinen Ekel vor der Behandlung verspürt zu haben. Im FEE wurde ein Mittelwert von 2.72 erzielt, welcher somit um + 0.44 über dem Mittelwert der weiblichen Kontrollgruppe liegt. In der Subskala „Körperausscheidungen“ liegt der erzielte Mittelwert von 3.28 mit 0.77 ebenfalls über dem der geschlechtsabhängigen Kontrollgruppe. Somit liegt hier ebenfalls eine erhöhte Ekelempfindlichkeit vor.

Die Probandin empfand einen Spender aus ihrem Umfeld als angenehmer. Sie hätte, laut eigener Aussage, bei einem Mangel dieser Alternative auch einen unbekanntem Spender akzeptiert.

Acht Wochen nach der Übertragung fühlte sich die Patientin weiterhin gut und würde die Therapie weiterempfehlen. Somit konnte dieser Verlauf als erfolgreich gewertet werden.

Im IBDQ wurden vor dem FMT 101 Punkte erreicht. Die folgenden Werte an Tag 14, 28, 42 und 56 blieben, mit 177, 183, 198 und 195 Punkten, alle über 170 Punkten. Zudem lag eine Steigerung von über 32 Punkten vor. Im Vergleich mit den Werten der getesteten M. Crohn-Patienten von Hlavaty et al. kommt dies einem Therapieansprechen und einer Remission der Erkrankung gleich (Hlavaty et al., 2006). Die Summenwerte der KSK des SF-12 an den Tagen 0, 28 und 56 betragen 35.94, 37.45 und 29.60, die der PSK 30.99, 40.65 und 62.62. Bis auf den PSK an Testtag 56 lagen alle vom Patienten erreichten Werte unterhalb der Werte der Gesamtgruppe der Normstichprobe und unterhalb derer der Normstichprobe für chronische Magen-Darm-Erkrankungen. Eine Steigerung der Werte nach erfolgreicher Therapie zeigte sich in der PSK, jedoch nicht in der KSK.

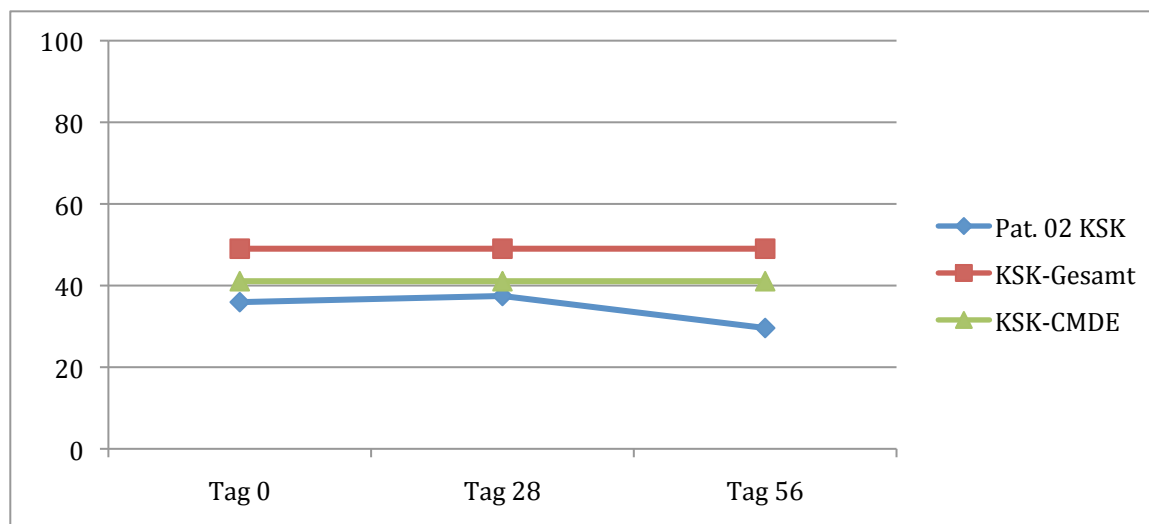


Abbildung 8: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53) und Pat. 02 am Tag der FMT = Tag0, Tag 28 und 56

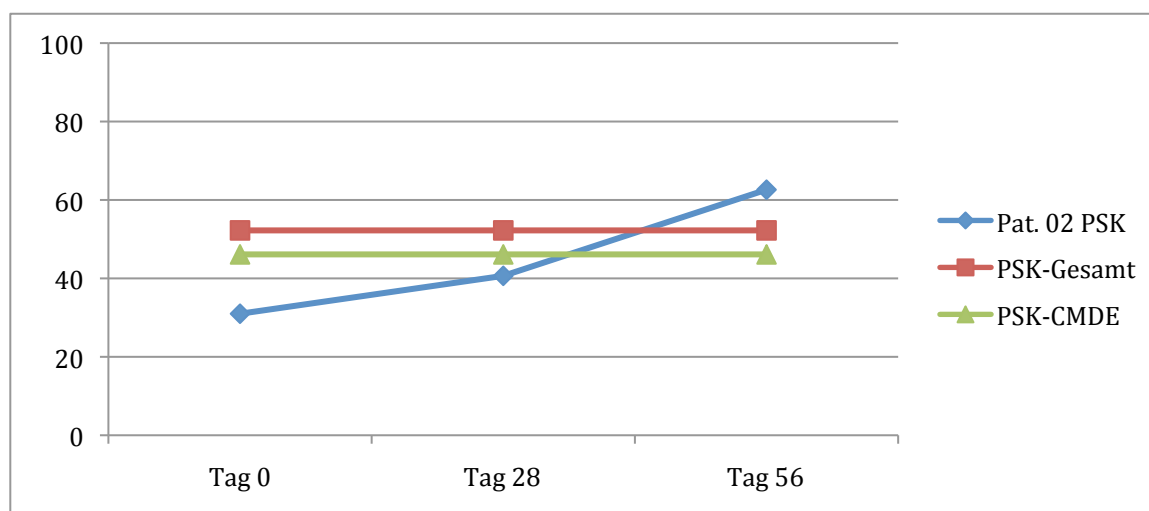


Abbildung 9: Verlauf der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (PSK=47.78) und Pat. 02 am Tag der FMT= Tag 0, Tag 28 und 56

Pat.-ID 03, weiblich, 80 Jahre mit diversen Vorerkrankungen, darunter eine Niereninsuffizienz im Stadium II, eine KHK, Z. n. ST-Hebungs-Myokardinfarkt mit Stent-Anlage. Hier fand sich ebenfalls ein PPI in der Dauermedikation. Die CDI trat nach der antibiotischen Behandlung eines Harnwegsinfektes auf. Um welches Antibiotikum es sich dabei genau handelte war nicht bekannt. 22 Monate nach der Erstdiagnose und nach dem fünften Rezidiv der CDI, sowie vorausgegangenen Behandlungen mit Metronidazol und Vancomycin erfolgte eine

Fremdstuhlübertragung. Vor dem Transfer litt die Patientin unter Übelkeit, teilweise mit Erbrechen und unter bis zu fünf Stuhlgängen täglich.

Den Stuhl spendete die 57-jährige Tochter der Patientin. Es wurden hier 37 g Stuhl in 250 ml NaCl 0,9%-Lösung aufbereitet. Eineinhalb Stunden nach Spendenabgabe wurden der Patientin 250 ml der Suspension via Koloskopie appliziert. Nach der ersten FMT stellte sich keine Verbesserung bezüglich der Symptomatik ein. Die Stuhlfrequenz lag noch immer bei bis zu vier dünnflüssigen Defäkationen täglich, sodass 20 Tage später eine zweite Übertragung vorgenommen wurde. Die Stuhlspende stammte erneut von der Tochter. Die Spendenmenge lag nun mit 90 g um 53 g höher als beim ersten Versuch. Die Aufbereitung und die Applikation verliefen analog zur ersten Übertragung. Die Symptome nach der zweiten Übertragung waren nicht mehr nachzuweisen, sodass ein klinischer Erfolg zu verzeichnen war.

Der IBDQ mit 149 Punkten und 161 Punkten vor den jeweiligen Übertragungen ließ sich im Vergleich mit Hlavaty et al. (siehe Tabelle 3) als akute Erkrankungsphase interpretieren. Der FEE mit 3.18 Punkten lag mit 0.90 über dem Mittelwert der Kontrollgruppe. In der Subskala „Körperausscheidungen“ lag der erzielte Mittelwert von 3.42 mit 0.91 ebenfalls über dem der geschlechtsabhängigen Kontrollgruppe.

Die Summenwerten des SF-12 von 27.32 in der KSK und 58.88 in der PSK vor dem ersten FMT und 34.69 in der KSK und 31.05 in der PSK vor dem zweiten Therapieversuch lagen, bis auf den PSK vor der ersten Übertragung, alle unterhalb der Summenwerte der Normstichprobe von Patienten mit chronischen Magen-Darmerkrankungen und unterhalb der Gesamtgruppe.

Für den weiteren Verlauf lagen weder weitere Fragebögen, noch ein Patiententagebuch vor, da sich die Patientin auf Grund ihres reduzierten Allgemeinzustandes nicht dazu in der Lage sah diese zu bearbeiten.

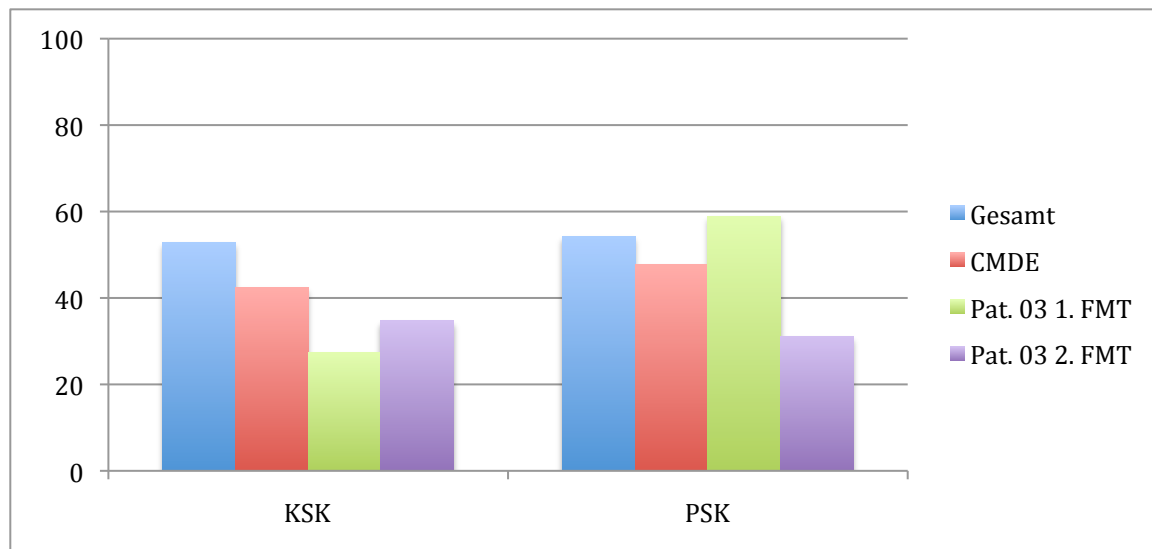


Abbildung 10: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala und der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81, PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53, PSK= 47.78) und Pat. 03 am Tag der 1. und 2. FMT

Pat.-ID 04, männlich, 94 Jahre. Der Patient wurde aus einer umliegenden Klinik ans UKT zur FMT überwiesen. Die CDI trat ebenfalls nach der antibiotischen Therapie eines Harnwegsinfektes auf. Auch hier war das genaue Antibiotikum, welches zur Behandlung eingesetzt wurde, nicht bekannt. Der 94-Jährige litt an multiplen Vorerkrankungen. Zu nennen waren hier: eine arterielle Hypertonie, eine KHK mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II, ein Vorhofflimmern, zudem eine Niereninsuffizienz Grad IV mit sekundärem Hyperparathyreoidismus und renaler Anämie. Außerdem litt der Patient an einer Myasthenia gravis, einer Divertikulose und einer Prostatahyperplasie. In der Liste seiner Dauermedikation fand sich auch hier ein PPI.

Bis zum Fremdstuhltransfer erlitt der Patient innerhalb von fünf Monaten vier Mal ein Rezidiv. Therapiert wurde die Infektion zuerst mit Metronidazol, ab dem ersten Rezidiv mit Vancomycin, welches ab dem dritten Rückfall mit Fidaxomicin kombiniert wurde. Die CDC wurde koloskopisch gesichert. Bis zur FMT hatte der Patient fünf weiche Stuhlgänge täglich. Die 53-jährige Enkelin spendete nach Ausschluss aller Kontraindikationen 197 g Stuhl. Fünfeinhalb Stunden nach der Spendenabgabe wurde die hergestellte Suspension über Koloskopie verabreicht.

Die folgenden zwei Tage hatte der Patient keinen Stuhlgang. Am dritten Tag nahm er in Eigenmedikation zwei Bisacodyl-Dragees im Abstand von 8 Stunden ein. Ab diesem Zeitpunkt waren Stuhlfrequenz und Konsistenz unauffällig. Er klagte in der ersten Woche nach der Übertragung über Pruritus an Armen und zeitweise am Gesäß sowie über Flatulenzen. Die

Symptome waren in der zweiten Woche nicht mehr vorhanden. In der dritten Woche bemerkte der Patient an zwei Tagen, neu aufgetreten, eine Makrohämaturie. Ob diesbezüglich eine weitere Abklärung erfolgte ist nicht bekannt. Laut eigenen Angaben empfand er im Vorfeld der Therapie keinen Ekel. Er würde jedoch, sofern möglich, die Gabe über Koloskopie der Gabe über Magensonde vorziehen. Auch einen Spender aus dem eigenen Umfeld würde er einer ihm fremden Person bevorzugen. Im FEE erreichte er einen Wert von 2.89 und liegt somit 1.04 über dem Mittelwert der männlichen Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4). In der Subskala „Körperausscheidungen“ liegt der erzielte Mittelwert von 3.42 mit 1.2 Punkten ebenfalls über dem der geschlechtsabhängigen Kontrollgruppe.

Nach Auswertung des Patiententagebuches würde der Patient die Therapie weiterempfehlen. Gerne hätte der Patient die Therapie schon früher erhalten. Innerhalb von acht Wochen kam es zu keinem Rezidiv. Somit lag hier ebenfalls ein Ansprechen der Therapie vor.

Die IBDQ-Werte lagen an den einzelnen Testtagen bei 162, 182, 188, 195 und 195. Laut den Referenzwerten von Halavaty et al. (siehe Tabelle 3) kann die Steigerung als eine Remission der CDI interpretiert werden, ein Therapieerfolg hätte sich nach diesen Werten allerdings erst nach 42 Tagen eingestellt (Hlavaty et al., 2006). Der Patient litt jedoch unmittelbar nach der Übertragung nicht mehr an Diarrhoen. Der SF-12 mit Summenwerten in der KSK von 37.86, 25.19 und 42.12, sowie 46.17, 38.80 und 31.30 in der PSK entsprachen vor Therapiebeginn etwa denen der Normstichprobe für Patienten mit chronischen Magen-Darm-Erkrankungen. An den darauf folgenden Testtagen lagen sie, bis auf die KSK am letzten Testtag, darunter.

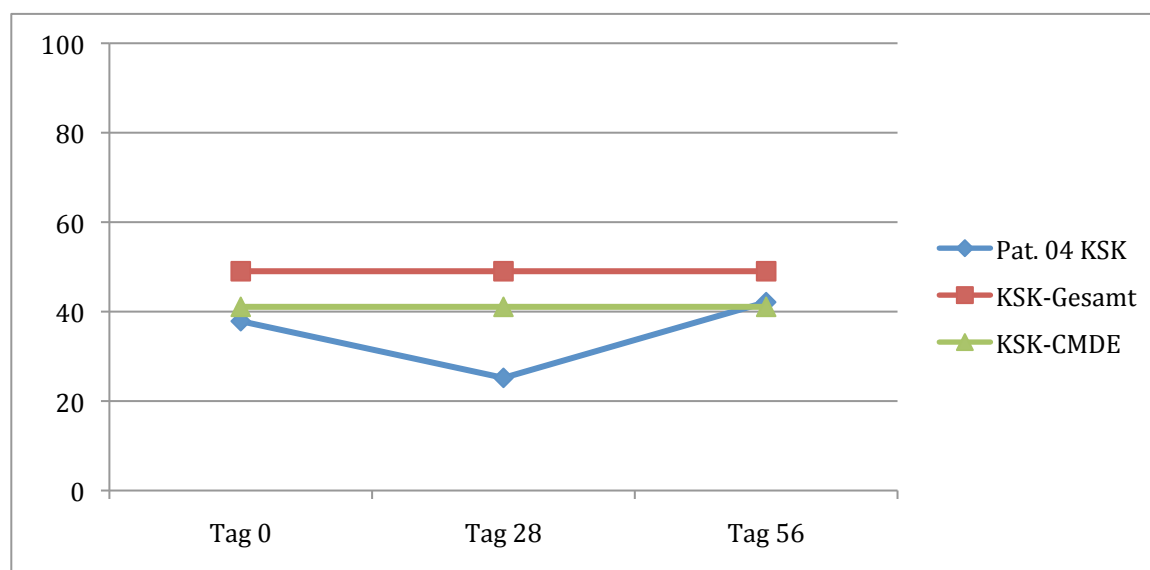


Abbildung 11: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53) und Pat. 04 am Tag der FMT= Tag 0, Tag 28 und 56

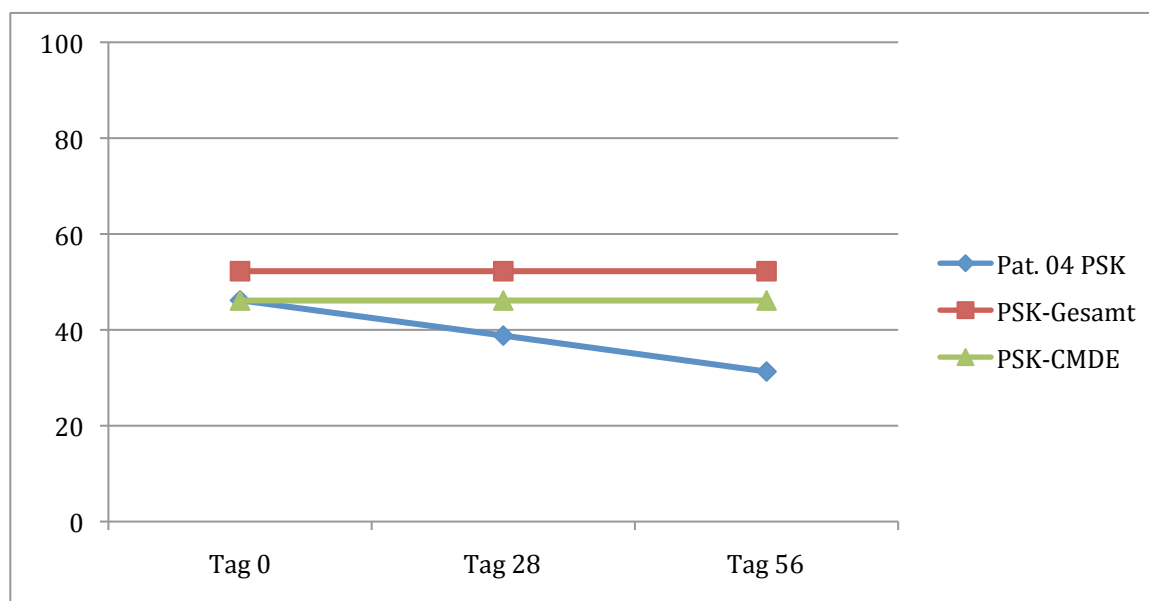


Abbildung 12: Verlauf der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (PSK= 47.78) und Pat. 04 am Tag der FMT= Tag 0, Tag 28 und 56

Pat.-ID 06, männlich, 61 Jahre alt. Eine vorausgegangene Antibiotika-Therapie vor CDI-Diagnose war dem Patienten nicht erinnerlich. Vorbehandelt wurde die rezidivierende CDI zuerst mit Metronidazol, danach mit Vancomycin im Langzeitschema. Der mikrobiologische Nachweis einer CDI lag vor. Laut Patient waren, bis auf einen Diskusprolaps, keine weiteren Vorerkrankungen bekannt. Auf Grund der täglichen Einnahme von 600 mg Ibuprofen 1-0-1 fand sich in der Dauermedikation ebenfalls ein PPI. Die rezidivierenden CDI traten seit sieben Monaten auf. Die Spende kam in diesem Fall von der 52-jährigen Ehefrau des Erkrankten. Vor Übertragung litt der Patient an bis zu vier flüssigen Durchfällen pro Tag, sowie Appetitlosigkeit und einem anhaltenden Völlegefühl. Es wurden nach Protokoll 48 g Stuhl aufbereitet und über Koloskopie appliziert. Zwischen Spende und Transfer lagen hier dreieinhalb Stunden.

Direkt nach der Übertragung kam es zur Besserung der Symptomatik. Sowohl Stuhlfrequenz als auch die Konsistenz normalisierten sich. Innerhalb der folgenden acht Wochen klagte der Patient zeitweise über ein geblähtes Abdomen. An einigen Tagen litt er, laut eigenen Angaben unter „Dyspnoe“, dies erklärte er sich durch seine chronischen Rückenschmerzen, welche ihn an einem tiefen Durchatmen hinderten. Der Patient hätte auch gegen eine anonyme Spende keine Einwände gehabt. Bei der Durchführung hätte er, sofern er dies entscheiden dürfte, eine

Applikation, wie bei ihm durchgeführt via Koloskopie, der Applikation via Magensonde vorgezogen.

Im FEE lag er mit einem Wert von 2.62 um 0.77 über dem Mittelwert der geschlechtsspezifischen Kontrollgruppe. In der Subskala „Körperausscheidungen“ lag der erzielte Mittelwert von 3.14 mit 0.92 Punkten ebenfalls über dem der geschlechtsabhängigen Kontrollgruppe. Somit lag bei diesem Patienten, wie bei den Patienten zuvor, nach dem FEE eine erhöhte Ekelempfindlichkeit vor.

Der IBDQ mit 100, 138 142, 149 und 129 Punkten an den jeweiligen Testtagen lag über die gesamte Dauer von 56 Tagen unterhalb der von Hlavaty et al. angegebenen Grenze von ≥ 170 Punkten bei Patienten unter Remission. Die Steigerung nach der Fremdstuhlübertragung von mehr als 32 Punkten hingegen kann als Therapieansprechen interpretiert werden. Die KSK des SF-12 lagen bei 18.52, 32.17 und 34.18, die PSK bei 36.30, 31.69 und 31.30. Alle erzielten Summenwerte lagen unterhalb der Normstichproben. Einzig die KSK von Tag 0 auf Tag 28 zeigt eine Steigerung. Die anderen Werte waren nahezu gleichbleibend.

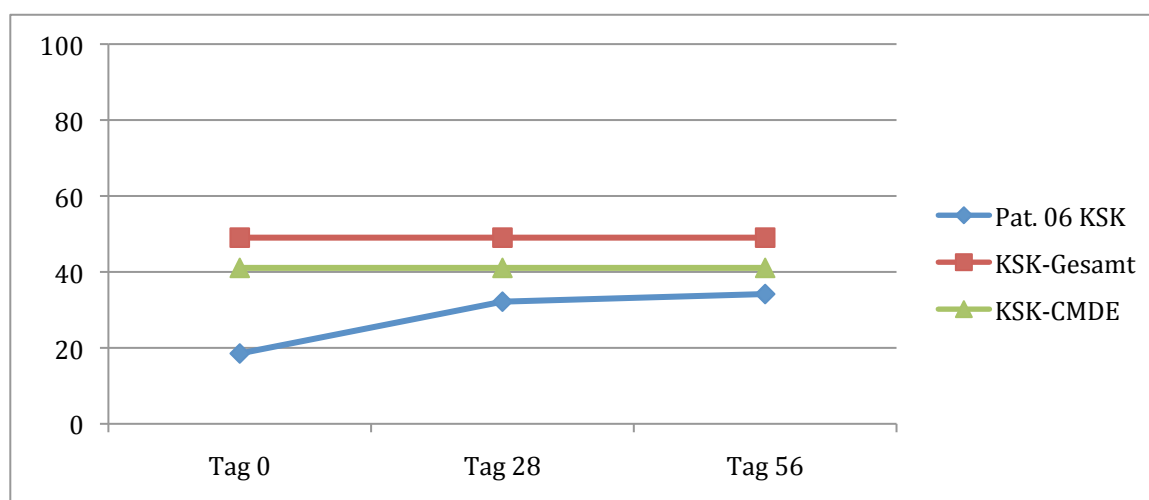


Abbildung 13: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53) und Pat. 06 am Tag der FMT= Tag 0, Tag 28 und 56

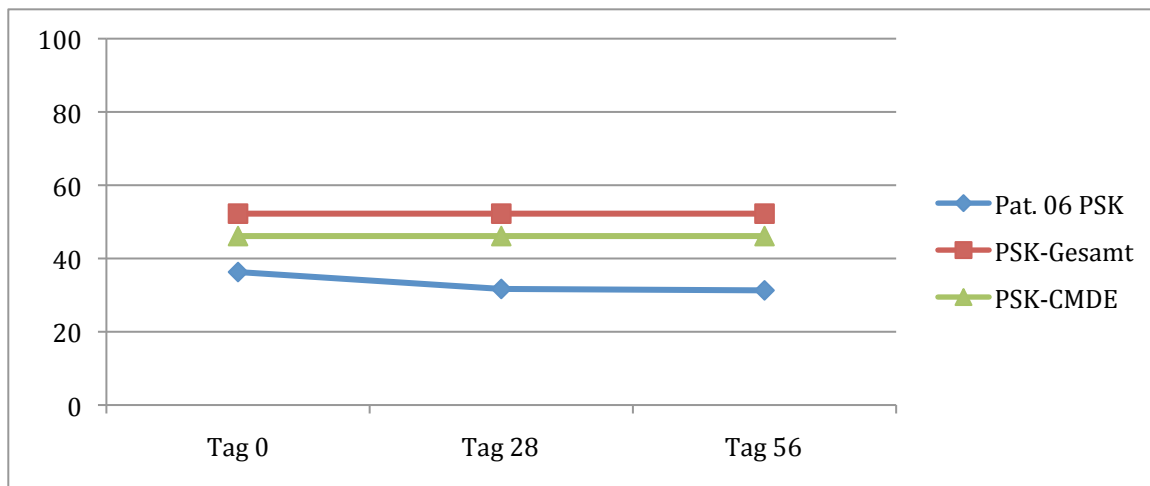


Abbildung 14: Verlauf der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (PSK= 47.78) und Pat. 06 am Tag der FMT= Tag 0, Tag 28 und 56

Pat.-ID 07, weiblich, 53 Jahre alt. Der rezidivierenden CDI vorausgegangen war eine Divertikulitis mit Sigmaresektion im Verlauf. Initial wurde diese mit einer Kombination von Metronidazol und Ceftriaxon therapiert. Bei ausbleibendem Therapieerfolg folgte eine Umstellung auf Levofloxacin. Die Patientin litt unter dem vierten Rezidiv der rCDI innerhalb der vergangenen sieben Monate. Gegen die CDI erfolgte zunächst die Therapie mit Metronidazol. Das erste Rezidiv wurde ebenfalls mit Metronidazol behandelt, gefolgt von Therapieversuchen mit Vancomycin, einer Kombination von Metronidazol und Vancomycin, an welche sich eine Behandlung mit Fidaxomicin und schließlich eine erneute Einnahme von Vancomycin anschloss.

Der CDI-Nachweis erfolgte sowohl mikrobiologisch, als auch koloskopisch. Eine Dauermedikation wurde verneint. Der nebenbefundlich bekannte Diabetes mellitus Typ II war diätetisch eingestellt. Nach rezidivierenden Durchfallepisoden in der Vergangenheit standen am Tag der Übertragung abdominelle Schmerzen ohne Diarrhoe im Vordergrund. Die Stuhlfrequenz war mit zwei Stuhlgängen pro Tag nicht erhöht. Die Spenderin wurde nach oben genannten Kriterien gescreent. Nach Protokoll wurden 155 g Stuhl aufbereitet und via Koloskopie appliziert. Zwischen Spende und Transfer lagen in diesem Fall dreieinhalb Stunden. Unmittelbar nach der Übertragung kam es zu Besserung der Symptomatik. Im Verlauf berichtete die Patientin über weiterhin bestehende abdominelle Beschwerden jedoch ohne Diarrhoen.

Ein Patiententagebuch und ein FEE lagen hier nicht vor.

Der IBDQ an allen Testtagen, sowie der SF-12 an Tag 0 konnten auf Grund von unvollständig ausgefüllten Fragebögen nicht ausgewertet werden. Die KSK an Tag 28 lag bei 34.13 und am

Tag 56 bei 41.96, die PSK bei 32.52 an Tag 28 und 31.39 an Tag 56. Alle erzielten Summenwerte lagen unterhalb der Normstichproben. Die KSK von Tag 28 auf Tag 56 zeigte eine Steigerung, wohingegen die PSK nahezu gleichbleibend war.

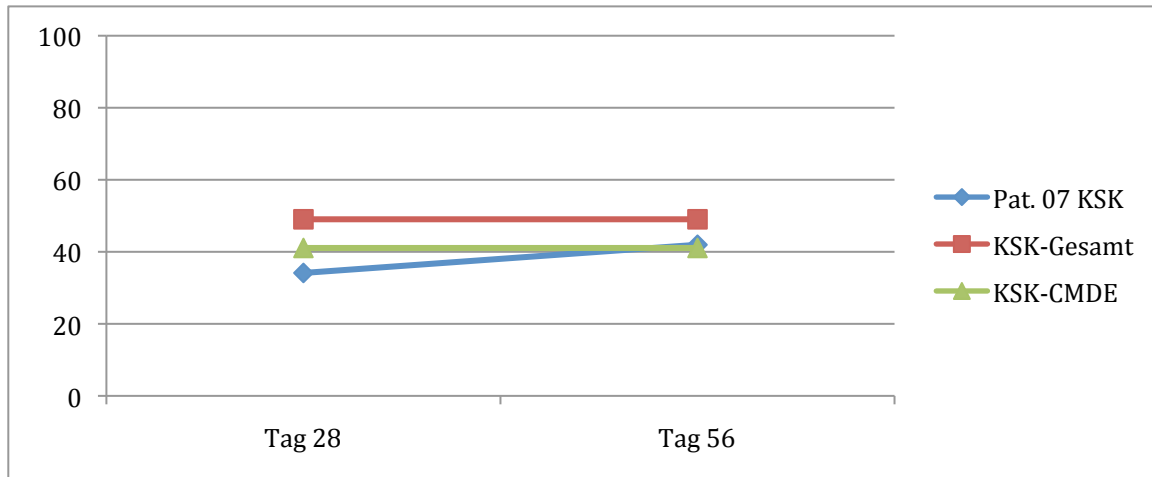


Abbildung 15: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53) und Pat. 07 am Tag 28 und 56

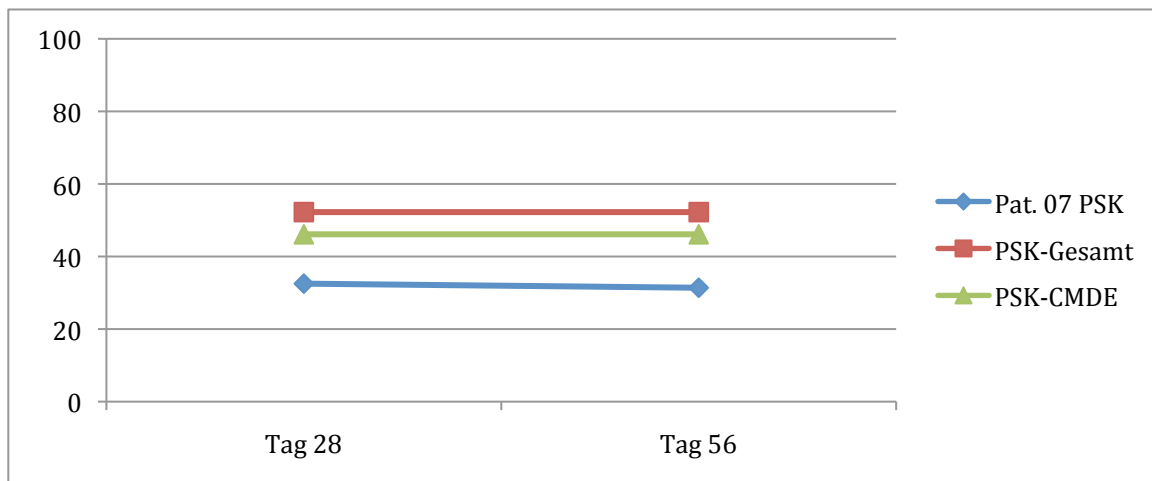


Abbildung 16: Verlauf der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (PSK= 47.78) und Pat. 06 am Tag der FMT= Tag 0, Tag 28 und 56

3.2 Zusammenschau der Fälle

Insgesamt wurde von 2013 bis 2017 bei sieben Patienten auf Grund von rezidivierenden bzw. therapierefraktären CDI eine Fremdstuhlübertragung vorgenommen. Der Altersdurchschnitt der behandelten Patienten lag bei 68 Jahren (+/- 22 Jahre/ 27 Jahre). Von den Probanden waren zwei männlich (29%) und fünf weiblich (71%). Bei rekurrenter CDI handelte es sich durchschnittlich um das fünfte Rezidiv. Vorausgegangen war der CDI bei zwei Probanden eine antibiotische Behandlung aufgrund eines Harnwegsinfektes. In einem Fall wurde wegen einer zahnärztlichen Behandlung Amoxicillin verabreicht. In einem anderen Fall kam es nach mehrfachen antibiotischen Behandlungen einer Divertikulitis mit Metronidazol in Kombination mit Ceftriaxon, gefolgt von Levofloxacin zu einer CDI. In einem weiteren Kasus kam es nach Gabe von Piperacillin/Tazobactam im Rahmen einer postinterventionellen Pankreatitis zu einer CDI. In zwei Fällen war keine vorausgegangene Antibiotikatherapie rememberlich. Der CDI-Nachweis erfolgte in allen, bis auf einen Fall bei welchem er koloskopisch erbracht wurde, mikrobiologisch. Vier der sieben Patienten, somit in 57% der Fälle hatten einen PPI in der Dauermedikation. Die Krankheitsdauer vor Durchführung eines Fremdstuhltransfers lag im Durchschnitt bei 11 Monaten (+/- 11 Monate/ 6 Monate).

Das Durchschnittsalter der Spender lag bei 39 Jahren (+/- 18 Jahre/ 30 Jahre). Alle Spenden stammten von weiblichen Personen. Die mittlere Dauer von Spendenabgabe bis zur Applikation betrug vier Stunden (+/- 0,5 Stunden/ 1,5 Stunden) und es wurden 132 g (+/- 68 g/ 95 g) Stuhl pro Übertragung aufgearbeitet. In sechs Fällen erfolgte die Applikation via Koloskopie in einem Fall via PEJ.

Bei fünf der Patienten kam es zu keinerlei unerwünschten Nebenwirkungen nach der Übertragung. In einem der Fälle trat, über einen Zeitraum von einer Woche nach FMT, Juckreiz an den Armen sowie am Gesäß auf, zudem litt der Patient an Flatulenzen. Des Weiteren bemerkte der Patient drei Wochen später an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eine Markohämaturie. Ein anderer Proband berichtete über ein zeitweise geblähtes Abdomen, sowie Dyspnoe.

	Pat. 00	Pat 01	Pat 02	Pat 03	Pat 04	Pat 06	Pat 07
Geschlecht des Patienten	w	w	w	w	m	m	w
Alter des Patienten	61	45	80	80	94	61	53
Antibiose vor CDI	Ampicillin	n. a.	Pip./Taz	HWI	HWI	n. a.	M/C/L
Antibiotische Vorbehandlung	M/V/F	F	M/V/R	M/V	M/V/F	M/V	M/V/F
Nachweis der CDI	mibi	mibi	mibi	mibi	kolo	mibi	mibi/ kolo
Anzahl Rezidiv	5	n. a.	7	5	3	n. a.	4
Dauer der CDI in Monaten	5	n. a.	18	22	5	7	7
Stuhlfrequenz vor FMT	n. a.	10	5	5	5	4	2
Alter des Spenders	n. a.	9	25	57	53	52	n.a.
Geschlecht des Spenders	w	w	w	w	w	w	w
Stuhlspende in g	n. a.	100	200	37/90	197	148	155
Zeit von Spende bis Übertragung in h	n. a.	n. a.	5	1,5/5,5	5,5	3,5	2,5
Applikationsart	kolo	jejunal	kolo	kolo	kolo	kolo	kolo
Nach 1. FMT beschwerdefrei	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja
Anzahl aller Übertragungen	1	1 (in domo) 1 (extern)	1	2	1	1	1
Therapieerfolg gesamt	positiv	positiv	positiv	positiv	positiv	positiv	positiv
PPI in der Dauermedikation	nein	n. a.	ja	ja	ja	ja	nein
Maligne Komorbiditäten	B-Non-Hodgkin in Remission	Astrozytom Grad III		VHF	KHK	KHK/ VHF	
Herz-/Kreislaufkrankungen				St. III	St. II	St. IV	
Niereninsuffizienz							
Stoffwechselerkrankungen				DM			DM

Tabelle 5: Übersicht der Patientenfälle, welche im Zeitraum von 2013-2017 am UKT mit einer FMT behandelt wurden. w= weiblich, m= männlich, M= Metronidazol, V= Vancomycin, R= Rifampicin, F=Fidaxomicin, C=Ceftriaxon, n.a. = nicht angegeben, Pip./Taz. = Piperacillin/Tazobactam, HWI= Harnwegsinfekt (genaue Antibiose nicht bekannt), mibi = mikrobiologisch, kolo = koloskopisch

Die Ekelempfindlichkeit liegt bei 2.84 (+/- 0.34/ 0.23) den gesamten Fragebogen miteinbezogen. In der Untergruppe der Körperausscheidung ergibt sich ein Wert von 3.31 (+/- 0.11/ 0.17). Damit liegen die Werte sowohl im Gesamtscore, wie in der Untergruppe über den Vergleichswerten, somit kann dies nach Schienle et. al als erhöhte Ekelempfindlichkeit interpretiert werden.

Patienten-ID	Geschlecht	FEE-Mittelwert	Abweichung des FEE-Mittelwertes von der Kontrollgruppe
00	w	n. a.	n. a.
01	w	2.81	+ .53
02	w	2.72	+ .44
03	w	3.18	+ .90
04	m	2.89	+1.04
06	m	2.62	+ .77
07	w	n. a.	n. a.

Tabelle 6: FEE-Mittelwert der Patienten im Vergleich zum geschlechtsabhängigen Mittelwert der Kontrollgruppe, hier gilt: w=weiblich mit Mittelwert der Kontrollgruppe von 2.28 und m=männlich mit Mittelwert der Kontrollgruppe von 1.85 (Schienle et al., 2002)

Patienten-ID	Geschlecht	FEE-Mittelwert in Subskala Körperausscheidungen	Abweichung des FEE-Mittelwertes von der Kontrollgruppe in Subskala Körperausscheidungen
00	w	n. a.	n. a.
01	w	3.28	+ .77
02	w	3.28	+ .77
03	w	3.42	+ .91
04	m	3.42	+1.20
06	m	3.14	+ .92
07	w	n. a.	n. a.

Tabelle 7: FEE-Mittelwert der Patienten in Subskala Körperausscheidungen im Vergleich zum geschlechtsabhängigen Mittelwert der Kontrollgruppe in der Subskala Körperausscheidungen, hier gilt: w=weiblich mit Mittelwert der Kontrollgruppe von 2.51 und m=männlich mit Mittelwert der Kontrollgruppe von 2.22 (Schienle et al., 2002)

Für den IBDQ ergibt sich in der Zusammenschau vor Therapiebeginn ein Median 115 Punkten, an Tag 14 eine Steigerung auf 177 Punkte, an Tag 28 ein weiterer Anstieg auf 183 Punkte und an Tag 42, sowie 56 werden 195 Punkte erreicht. Zwischen Tag 0 und Tag 14 liegt somit eine Steigerung um > 32 Punkte vor, was nach Hlavaty et al. als ein Therapieansprechen zu werten wäre. Da > 170 Punkte erreicht werden würde dies einer Remission gleichkommen. Passend zum Therapiererfolg bei den Patienten steigern sich die Punktzahlen an den folgenden Testtagen erneut und sind zwischen Tag 42 und 56 auf gleichem Niveau. Die von Irvine et al. beschriebenen 211 Punkte für die gesunde Kontrollgruppe werden jedoch nicht erreicht.

Patienten-ID	IBDQ Tag 0	IBDQ Tag 14	IBDQ Tag 28	IBDQ Tag 42	IBDQ Tag 56	
00	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	
01	115	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	
02	101	177	183	198	195	
03	149	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	161 Tag 0 2. FMT
04	162	182	188	195	195	
06	100	138	142	149	129	
07	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	

Tabelle 8: Vergleich IBDQ-Werte im Verlauf Tag 0= Tag des FMT, dann 14-tägig bis Tag 56. Werte unter Remission bei M. Crohn ≥ 170 , bei Therapieansprechen Steigerung um ≥ 32 Punkte, Wert bei gesunder Kontrollgruppe 211 Punkte (Hlavaty et al., 2006; Irvine et al., 1994)

Im Fragebogen des SF-12 wird vor der Therapie ein Median von 27.32 in der KSK und 46.17 in der PSK erzielt. 28 Tage nach der Übertragung ergibt sich für die KSK ein Wert von 32.17 und für die PSK 38.8. Nach 56 Tagen wird in der KSK ein Wert von 34.18 und in der PSK einer von 56.25 erreicht.

Patienten-ID	SF-12 Tag 0 KSK/PSK	SF-12 Tag 28 KSK/PSK	SF-12 Tag 56 KSK/PSK	SF-12 Tag 0 2. FMT KSK/PSK
00	n. a.	n. a.	n. a.	
01	17.45 / 50.83	n. a.	n. a.	
02	35.94 / 30.99	37.45 / 40.65	29.60 / 62.62	
03	27.32 / 58.88	n. a.	n. a.	34.69 / 31.05
04	37.86 / 46.17	25.19 / 38.80	42.12 / 56.25	
06	18.52 / 36.30	32.17 / 31.69	34.18 / 31.30	
07	n. a.	34.13 / 32.52	41.91 / 31.39	

Tabelle 9: Übersicht der KSK= Körperlichen Summenskala und der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 aller Probanden am Tag der FMT= Tag 0, Tag 28 und 56 nach Therapie, sowie bei Pat. 03 am Tag der 2. FMT

Somit ergibt sich im Verlauf eine Steigerung von 27.32 in der KSK auf 34.18. Damit liegt der Median 56 Tage nach erfolgreicher Therapie unterhalb der Gesamtnormstichprobe von 1994 mit 52.81, sowie unterhalb der Normstichprobe für Patienten mit chronischen Magen-Darm-Erkrankungen mit 42.53. In der PSK kommt es zuerst zu einem Abfall auf 38.8 und danach zu einem Anstieg, über den initialen Wert, auf 56.25. Damit liegt der erreichte PSK über dem Median der Gesamtnormstichprobe mit 54.22 und über der Normstichprobe für Patienten mit chronischen Magen-Darm-Erkrankungen mit 47.78.

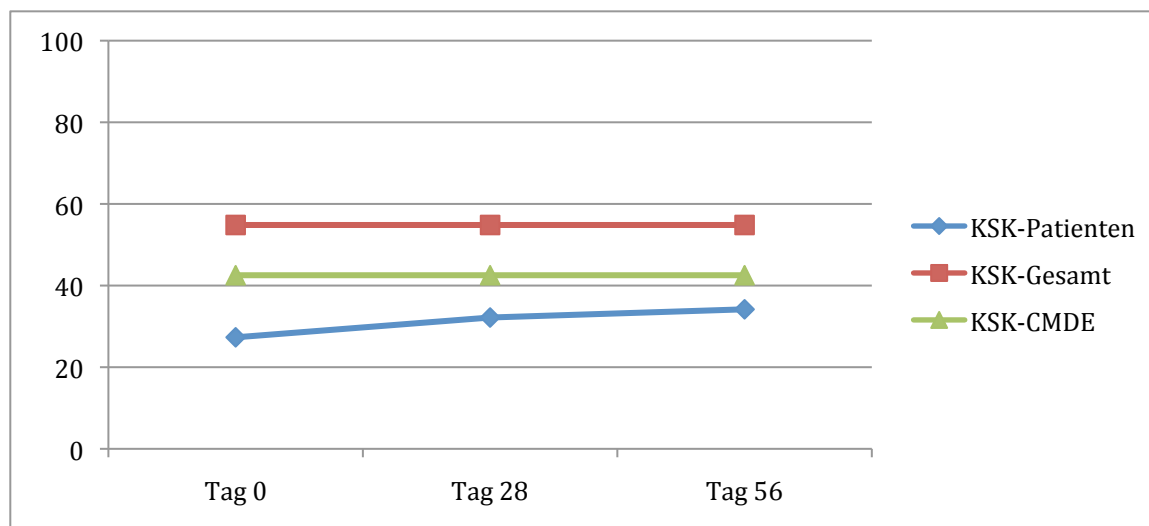


Abbildung 17: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53) und der Patienten

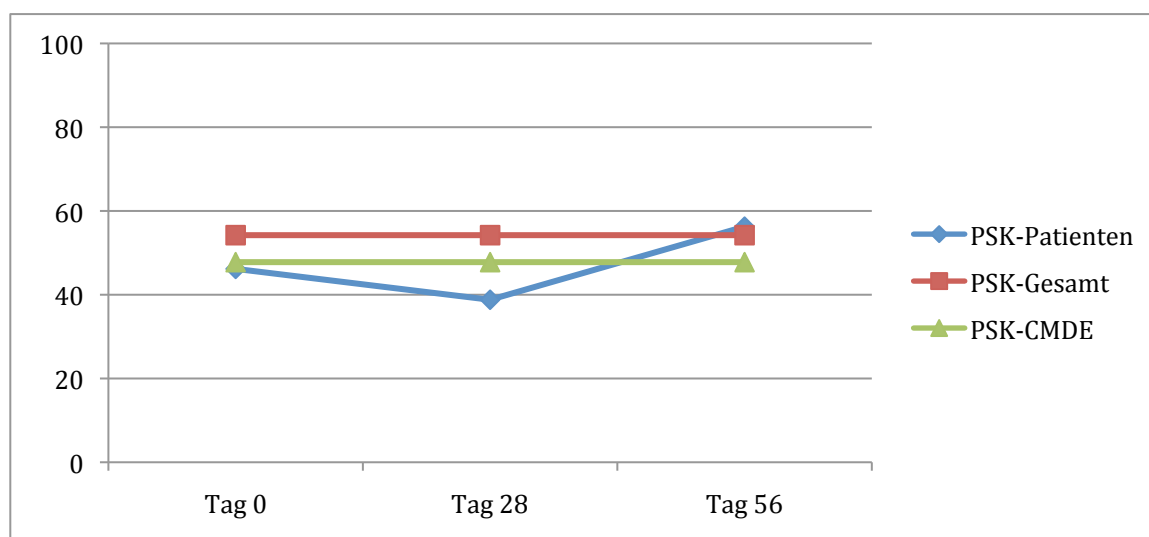


Abbildung 18: Verlauf der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (PSK= 47.78) und der Patienten

Nach einer ersten Übertragung waren fünf der sieben Patienten beschwerdefrei und blieben dies im Beobachtungszeitraum bis > 56 Tage nach der Therapie. Ein Therapieabbruch nach dem ersten Versuch Seitens eines Probanden wurde verzeichnet. Wobei zu vermerken ist, dass bei dieser Probandin ein weiterer Therapieversuch in einem umliegenden Krankenhaus mittels FMT erfolgreich war. Bei einem weiteren Patienten trat nach der ersten Übertragung keine Besserung ein, sodass eine erneute FMT durchgeführt wurde. Nach der zweiten Übertragung wurde in diesem Fall bis > 56 Tage nach der Übertragung ebenfalls ein klinischer

Erfolg der Therapie erzielt. Somit ergibt sich eine Gesamtansprechrate von 71,4 % nach dem ersten Transfer und eine 85,7 % -ige Ansprechrate nach zwei Übertragungen bzw. eine 100 %-ige Effektivität, sofern der Therapieerfolg unabhängig vom Standort des UKT betrachtet wird und die erfolgreich durchgeführte FMT in einem externen Krankenhaus als positiv gewertet wird (siehe Abbildung 19).

Insgesamt war die Therapieakzeptanz groß. Zwei der behandelten Patienten beantworteten die Frage im Feedbackbogen des Patiententagebuchs, ob sie die Therapie weiterempfehlen würden mit ja. Die anderen Probanden beantworteten diese Frage nicht. Von den Befragten würden drei die Applikation via Koloskopie der Gabe über den oberen Gastrointestinaltrakt bevorzugen, die anderen drei hatten den Bogen diesbezüglich nicht ausgefüllt. Den drei vorhandenen Patiententagebüchern zu entnehmen bevorzugten 2 Patienten die Spende aus dem näheren Umfeld. Für einen der Patienten wäre ein fremder Spender äquivalent.

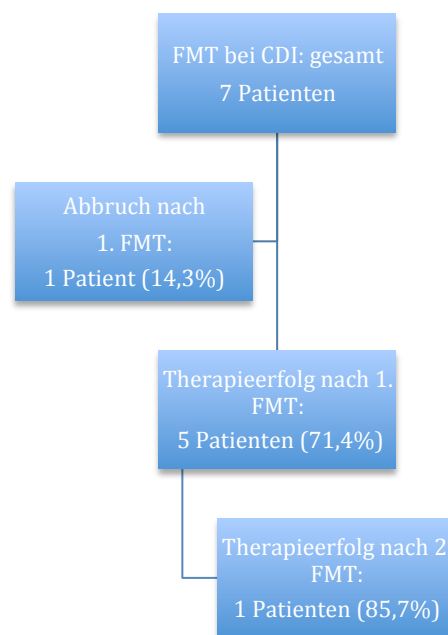


Abbildung 19: Übersicht des Therapieerfolges der FMT am UKT im Zeitraum von 2013 – 2017

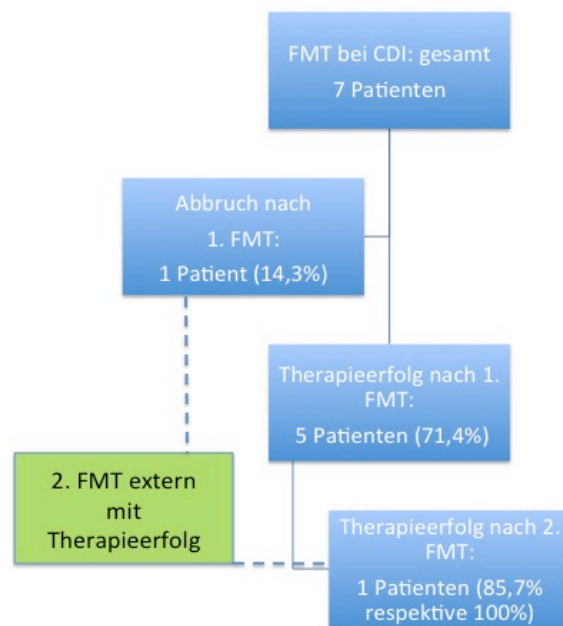


Abbildung 20: Übersicht des Therapieerfolges der FMT im Zeitraum von 2013 – 2017, FMT in externem Krankenhaus eingeschlossen

3.3 Sonderfall Pouchitis

Anfang Juni 2015 erfolgte notfallmäßig die stationäre Aufnahme eines 54-jährigen, kaukasischen Patienten mit Subileussyndrom bei bekannter chronisch ulzerativer Pouchitis. Im Rahmen einer therapierefraktären Colitis ulcerosa wurde vor 17 Jahren eine Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage (IAPP) durchgeführt.

Erstmals diagnostiziert wurde die Pouchitis im März 2014. In mehrfach durchgeführten Pouchoskopen zeigten sich mäßig floride ulzerative Veränderungen bis hin zu ausgedehnten ulzerativen Entzündungen mit entzündlich stenosierendem Prozess am Abgang des zuführenden Schenkels. Die Stenose wurde während des Krankheitsverlaufs mehrfach dilatiert. In der aktuellen Pouchoskopie zeigte sich erneut eine Stenose, welche auf 15 mm dilatiert wurde. Histologisch wurde eine akute granulomatöse, ulzerierende Entzündung nachgewiesen.

Die Stuhlfrequenz betrug bis zu 20 flüssige Defäkationen täglich, begleitet von diffusen abdominalen Schmerzen und Blähungen. Die Stuhlproben waren C.diff negativ getestet.

Aufgrund der unzureichenden Entzündungsregression unter Metronidazol, VSL #3, Budesonid, Mesalazin- und Hydrocortison-Rektalschaum, sowie der weiterhin bestehenden klinischen Beschwerden des Patienten erfolgte Ende Juni 2015 die erste FMT im Rahmen eines

individuellen Heilversuchs. Der Spenderstuhl stammte vom 25-jährigen Sohn des Patienten. Auch hier wurden vor Übertragung die Stuhlproben des Spenders negativ auf Hep. A/B/C/E, HIV, Syphilis, pathogene Keime, Wurmeier, Parasiten, Viren (Noro, Rota, Adeno), C. diff, sowie Multiresistente Erreger getestet. Weitere Ausschlusskriterien wären eine Antibiotikatherapie in den letzten drei Monaten, eine Koloskopie im letzten Monat, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, ein Reizdarmsyndrom, ein Sjögren-Syndrom, eine idiopathisch thrombozytopenische Purpura oder eine Autoimmunerkrankung, wie zum Beispiel Multiple Sklerose oder Rheumatoide Arthritis gewesen.

Die Aufbereitung des Spenderstuhls erfolgte mittels 500 ml 0,9% NaCl-Lösung, Filterung über Gaze, sowie Lagerung der Suspension bei Raumtemperatur. Die Übertragung von 250ml der Suspension erfolgte innerhalb 6 Stunden nach Probenabgabe über Pouchoskopie.

Laut Angaben des Patienten kam es nach der Übertragung kurzzeitig zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden. Er fühlte sich weniger gebläht und die Schmerzsymptomatik war rückläufig, wenngleich die Stuhlfrequenz mit ca. 12/d weiterhin erhöht blieb. Die Regredienz der Symptomatik hielt 5 Tage an, daher erfolgte Anfang September 2015 eine erneute Übertragung. Subjektiv hielt die Verbesserung der Symptomatik hier ca. 10 Tage an, sodass 4 Wochen später eine dritte FMT durchgeführt wurde (Schmid, Frick, Malek, & Goetz, 2017).

Die jeweils kurzzeitige Symptomregredienz ließ sich durch eine Pouchoskopie nicht objektivieren, sodass keine weitere Übertragung durchgeführt wurde. Mittels der durch den SF-12 und den IBDQ-Fragebogen erhobenen Daten kann ebenfalls keine dauerhafte Verbesserung der Symptomatik aufgezeigt werden (siehe Abbildung 21 und Abbildung 22)

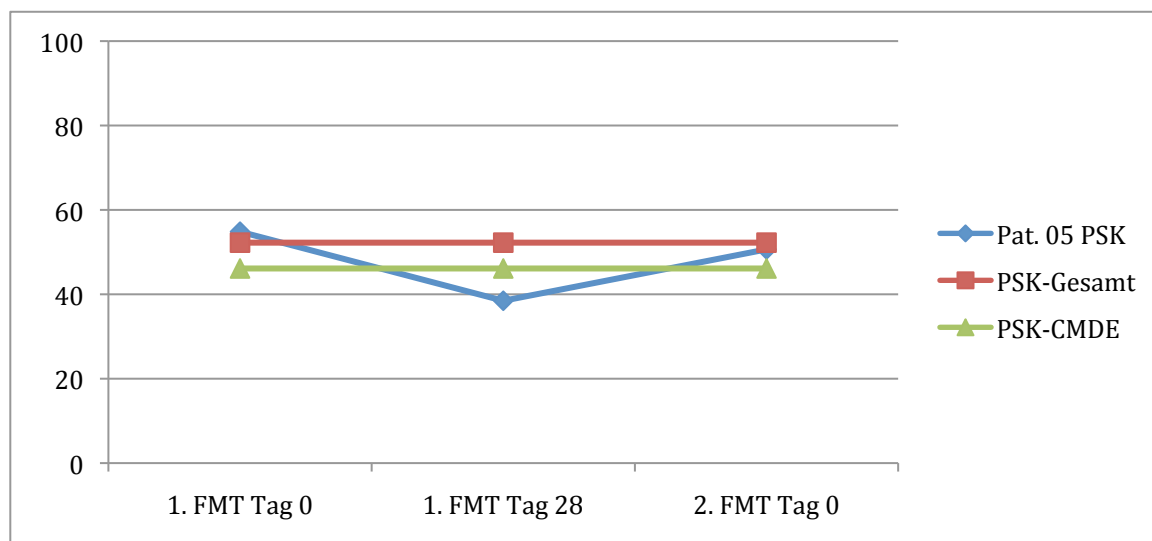


Abbildung 21: Verlauf der PSK= psychischen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (PSK= 54.22), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (PSK= 47.78) und Pat. 05 am Tag der 1. FMT, Tag 28 und am Tag der 2. FMT

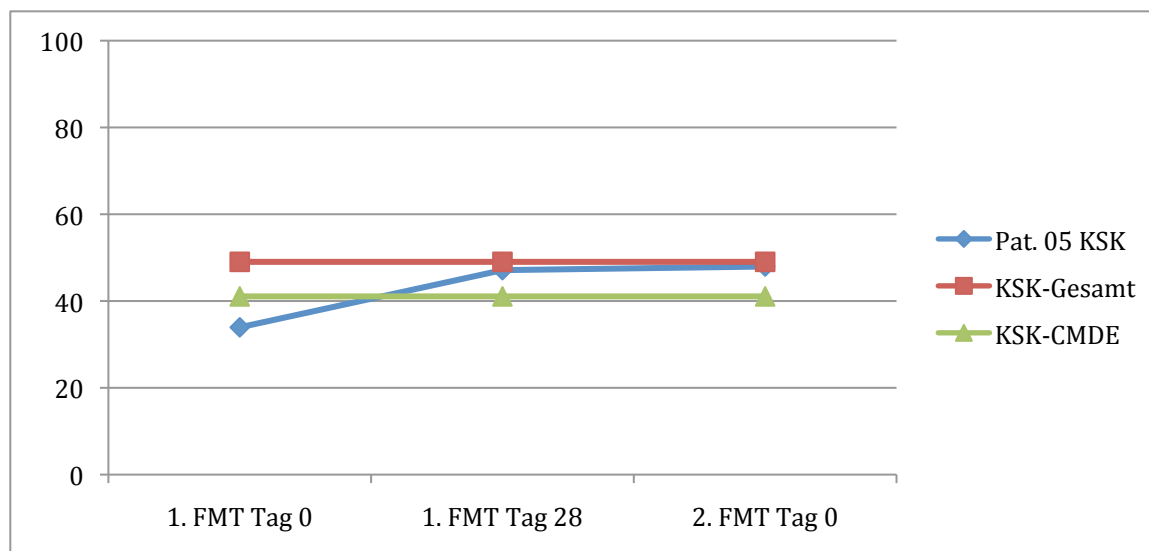


Abbildung 22: Verlauf der KSK= Körperlichen Summenskala des SF-12 im Vergleich zum Median der deutschen Gesamtnormstichprobe von 1994 (KSK= 52.81), der deutschen Normstichprobe 1994 bei CMDE= chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (KSK= 42.53) und Pat. 05 am Tag der 1. FMT, Tag 28 und am Tag der 2. FMT

Im IBDQ kam es initial innerhalb der ersten 14 Tage nach Therapiebeginn mit FMT zur Verbesserung des Punktwertes von 148 auf 163 Punkte. Im Verlauf folgte, analog zum Beschwerdebild des Patienten, eine Verschlechterung auf 143. Der erzielte Punktwert von 173 am Tag der zweiten FMT sowie die 163 Punkte 14 Tage danach sind nicht vereinbar mit der subjektiv zunehmenden Symptomverschlechterung. Der IBDQ-Wert am Tag der dritten FMT mit 149 Punkten ist vergleichbar mit dem Ausgangswert.

Im FEE liegt der Proband mit einem Wert von 2.62 mit .77 über dem Mittelwert der geschlechtsspezifischen Kontrollgruppe. Genauso verhält es sich in der Subskala „Körperausscheidungen“. Hier liegt der erzielte Mittelwert von 3.14 mit .92 Punkten über dem der geschlechtsabhängigen Kontrollgruppe.

Mit der Zulassung von Vedolizumab (Entyvio[®]) im Mai 2014 für die Behandlung einer mittelschweren bis schweren floriden Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, sofern diese refraktär auf Glucocorticoide, Immunsuppressiva oder Anti-TNF- α -Therapie sind, eröffnete sich eine neue Therapiemöglichkeit. Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und blockiert vorwiegend darmspezifisch Integrin $\alpha 4\beta 7$, ein zelluläre Adhäsionsmolekül, welches hauptsächlich auf der Oberfläche von T-Helferzellen exprimiert wird. Diese Blockade verhindert die Bindung der T-Zellen an das mukosale Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1 (MAd-CAM-1) und somit die Inflammation durch Migration der Lymphozyten in die Darmwand. Bisher beschriebene Nebenwirkungen sind Arthralgien, Fieber, Husten, Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerz, Müdigkeit und Übelkeit (Schwabe & Pfaffrath, 2015;

www.pharmazeutische-zeitung.de, 2014). Zwar ist die Wirkung des Integrin- $\alpha 4\beta 7$ -Blockers überwiegend darmspezifisch, dennoch sind MAd-CAM nicht nur in der Lamina propria des Darms zu finden sondern ebenso auf den hochendothelialen Venolen (HEV) des lymphatischen Gewebes, was dort wiederum Nebenwirkungen wahrscheinlicher macht (Rink, Kruse, & Haase, 2015). Insgesamt kann das Risiko für opportunistische Infektionen erhöht sein (www.pharmazeutische-zeitung.de, 2014).

Es wurden in den Wochen 0, 2, 6 und danach folgend alle 8 Wochen 300 mg Vedolizumab i.v. verabreicht. Nach 5 Dosen zeigte sich endoskopisch, abgesehen von einem Viertel am Umfang des afferenten Arms, eine reizfreie Mukosa. Die Stenose war leicht passierbar. Klinisch zeigte sich der Patient in sehr gutem Zustand. Er berichtete über etwa 10 Defäkationen täglich ohne abdominelle Beschwerden.

(Schmid et al., 2017)

4 Ergebnisdiskussion

Mit einer Erfolgsrate von 71,4 % nach der ersten, sowie 85,7 % respektive 100 % nach der zweiten Übertragung konnten in dieser kleinen Fallserie am UKT die bisher veröffentlichten vielversprechenden Ergebnisse reproduziert werden (siehe **Tabelle 2**).

Ein Nichtansprechen bei Pat.-ID 01 ist am ehesten auf die generell niedrigere Erfolgsrate bei Applikation über den OGI-Trakt im Vergleich zu Gabe über den UGI-Trakt zurückzuführen, da sich in mehreren Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Applikationswegen zeigte. So führte der Transfer über den OGI-Trakt bei 80,6% zum Therapieerfolg, die Übertragung via UGI-Trakt war zu 91,2% erfolgreich (Kassam, Lee, Yuan, & Hunt, 2013). Diese Ergebnisse unterstreicht Hagel et al. mit einer multizentrischen, retrospektiven Langzeitbeobachtungsstudie. In dieser liegt die Ansprechrate der FMT bei Applikation über den UGI-Trakt bei 83,3 %, dem gegenüber steht der duodenale bzw. jejunale Applikationsweg mit einer 74%-igen Erfolgsrate (Hagel et al., 2016).

Bisher ist der genaue Wirkmechanismus des FMT bei CDI nicht entschlüsselt. Eine Erklärung ist, dass die Gabe von funktionell intaktem Mikrobiom die Wirkung des Pathogens supprimiert, der weiteren Ausbreitung des *C. diff.* sowie seiner Sporulation entgegenwirkt und dadurch die Besiedelungsresistenz wieder herstellt (Lawley & Walker, 2013).

Eine wichtige Rolle scheinen dabei sekundäre Gallensäuren zu spielen, welche das Wachstum von *C. diff.* hemmen (Buffie et al., 2015). Während bei einer intakten Darmflora Bakterien im Kolon in der Lage sind primäre zu sekundären Gallensäuren zu dehydroxylieren, sind die sekundären Gallensäuren bei CDI nachweislich reduziert (Weingarden et al., 2014). Ein Weg das Verhältnis von primären und sekundären Gallensäuren wieder ins Gleichgewicht zu bringen ist der FMT. Dies konnte die Gruppe um Weingarden et al. nachweisen. So enthielten die Stuhlproben nach FMT überwiegend sekundäre Gallensäuren, entsprechend denen der Donorproben, wobei diese zuvor stark reduziert oder nicht mehr nachzuweisen waren (Weingarden et al., 2014). Eine Erklärung der besseren Ansprechrate über den UGI ist, dass die funktionell intakte Mikrobiota direkt an der Lokalisation der Erkrankung ausgebracht wird, ohne zuvor einem anderen Milieu ausgesetzt zu sein, welches die Wirksamkeit negativ beeinflussen könnte (Cohen et al., 2016). Eine Veränderung der Mikrobiota bei nasogastraler Applikation allein aufgrund des dort vorherrschenden niedrigen pH-Wertes ist denkbar. Cohen et al. merkte zudem in seiner Studie an, dass die Patienten, die eine FMT über den OGI-

Trakt erhielten, kränker waren als diejenigen, die über den UGI-Trakt behandelt wurden, was ebenfalls die Erfolgsrate mindern kann (Cohen et al., 2016).

Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Misserfolg der ersten Übertragung bei Pat.-ID 03 und der geringeren Spendenmenge gegenüber dem zweiten Therapieversuch ist möglich. Ianiro et al. zeigte in seiner Metaanalyse, dass eine Übertragungsmenge von weniger als 50 g, wie sie bei Pat.-ID 03 vorliegt, zu einer geringeren Erfolgsrate führt. Wird der Transfer jedoch wiederholt, so findet sich bezüglich der Ansprechrate kein signifikanter Unterschied mehr, sodass davon auszugehen ist, dass entweder in einer ersten Applikation eine ausreichende Spendenmenge übertragen werden muss, oder aber die Gabe von kleineren Mengen zu wiederholen ist (Ianiro et al., 2018).

Das Nebenwirkungsprofil spiegelt die bereits bekannten Symptomen aus anderen Publikationen wieder. So wurden bei den am UKT durchgeführten Transfers das Auftreten eines geblähten Abdomens, Flatulenz sowie Pruritus an Armen und dem Gesäß beobachtet.

Bisher bekannte unerwünschte Nebenwirkungen sind wie bereits beschrieben unter anderem Bauchschmerzen in 27 % der Fälle und Fatigue bei 4% (Brandt et al.), bei van Nood et al. litten 31% der Patienten nach der Übertragung an Bauchkrämpfe, 6% an Übelkeit und 19% klagten über Aufstoßen (siehe Überblick zum Fremdstuhltransfer). Bisher nicht beschrieben ist die in einem Kasus aufgetretene Makrohämaturie. Diese lässt aufgrund des fortgeschrittenen Alters des Patienten, sowie der bereits bekannten Prostatahyperplasie eher an eine maligne Genese denken. Ein Zusammenhang mit der FMT kann, wenn auch unwahrscheinlich, letztlich nicht sicher ausgeschlossen werden.

Ob die zeitweise auftretende Dyspnoe des Pat.-ID 06 schon vor der Übertragung bestand ist unklar. Seine chronisch progredienten Rückenschmerzen, sowie die im Patiententagebuch festgehaltene Aussage, dass ihn dies am Durchatmen hindere schließen in der Zusammenschau die FMT als Ursache eher aus. Die bei Pat.-ID 07 anhaltenden abdominalen Beschwerden bei fehlendem C.-diff.-Nachweis lassen sich differentialdiagnostisch am ehesten mit einem postinfektiösen Reizdarmsyndrom vereinbaren. Neuaufgetretene schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen sind nicht zu verzeichnen.

Die in dieser Studie erzielten Ergebnisse des IBDQ im Vergleich zu Hlavaty et al. spiegeln das Therapieansprechen der Patienten wieder. Ob dies einem Zufall unterliegt oder sich der IBDQ für CDI validieren lässt bleibt offen. Hierzu sind größere Fallzahlen notwendig.

Die steigende Tendenz des Median im SF-12 von Tag 0 zu Tag 56 sowohl in der KSK wie in der PSK ist nicht ausreichend um die eingangs aufgestellte Hypothese einer steigenden Lebensqualität nach erfolgreicher FMT zu belegen. Die kleine Fallzahl geht mit einem großen

Konfidenzintervall einher, wodurch die Reliabilität der Messung sinkt. Daher ist der SF-12 laut Gandek et al. sogar erst ab einer Stichprobengröße von $N > 500$ sinnvoll (Gandek et al., 1998).

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Problem der Fragebögen

Der SF-12, der FEE, sowie der IBDQ sind auf Basis einer Likert-Skala konzipiert. Sie sind somit formal ordinal skaliert und liefern daher keine quantitativen, sondern qualitative Merkmale. Es handelt sich dabei um Wertungen, welche subjektiven Einflüssen unterliegen. Ob eine Likert-Skala als intervallskaliert angesehen werden kann, ist umstritten. Nur unter der Voraussetzung einer symmetrischen Anlage der Antworten, beispielsweise durch Nummerierung, würde dies einer Äquidistanz zweier Antwortmöglichkeiten näher kommen und eine Betrachtung als Intervallskala wäre denkbar (Weiß, 2016).

Neben den formalen Antworttendenzen wie Aquieszenz, Tendenz zur Mitte und den inhaltlichen, wie soziale Erwünschtheit, Retrospektioseffekt u. a., birgt die Befragung von Probanden mittels Fragebögen weitere Herausforderungen (Moosbrugger, 2012). So unterscheiden sich die kognitiven Fähigkeiten der einzelnen Probanden, zudem können vorhandene Sprachbarrieren das Erfassen des Frageninhalts erschweren und zu falschen Antworten führen.

Um eine Einflussnahme durch den Fragesteller zu minimieren wurde darauf geachtet, dass die Probanden die Fragebögen allein und ohne Zeitdruck bearbeiten konnten, ihnen jedoch bei Rückfragen ein Ansprechpartner zur Verfügung stand. Ob Rückfragen gestellt werden ist unter anderem abhängig von der Testmotivation und dem Selbstbild des Patienten (Mummendey & Grau, 2014). Möchte er aus zeitlichen Gründen keine Rückfragen stellen, um schneller fertig zu werden? Oder hat er Angst davor sich mit seiner Frage zu blamieren? Fühlt sich der Proband dazu verpflichtet die Fragen zu beantworten? Oder bearbeitet er den Fragebogen um sich aktiv an einer wissenschaftlichen Arbeit zu beteiligen und diese damit zu unterstützen?

Bereits die Vorstellung, welchen Eindruck seine Antwort beim Interviewer hinterlassen könnte beeinflusst den Befragten (Mummendey & Grau, 2014). Vor allem bei schambehafteten Fragen, wie denen zur Sexualität im IBDQ, ist aus diesem Grund eine wahrheitsgetreue Beantwortung nicht zwangsläufig gegeben. Um Fehlerquellen und Verzerrungseffekte der beschriebenen Art zu minimieren, wird eine ausreichende Stichprobenanzahl benötigt, welche in dieser Fallserie nicht gegeben ist.

Der Vorteil des SF-12 ist seine kurze Bearbeitungsdauer von rund zwei Minuten. Allein durch den geringen Zeitaufwand für die Bearbeitung ist mit einer höheren Patientencompliance, dadurch mit mehr vollständig ausgefüllten Fragebögen und weniger Studienabbrüchen zu rechnen (Bullinger & Kirchberger, 1998).

Der SF-12 soll eine komplexe Eigenschaft wie die Lebensqualität messbar machen. Wie die hier erzielten Ergebnisse zeigen geht eine objektiv klinische Verbesserung nicht immer mit einer verbesserten Lebensqualität einhergeht, da diese nicht allein von der Persistenz oder der Genesung einer einzelnen Erkrankung abhängt, sondern auch Veränderungen im privaten und beruflichen Umfeld, sowie Begleiterkrankungen gleichermaßen Einfluss auf die aktuelle Lebensqualität nehmen (Mummendey & Grau, 2014). Die Hypothese eine effektive Therapie mittels FMT steigere die Lebensqualität ist allein durch die kleine Fallzahl, wie bereits erläutert, nicht zu halten. Die Lebensqualität ist multifaktoriell beeinflussbar. So erklärt sich die ausbleibende Steigerung der Lebensqualität des Pat.-ID 06, welcher unter chronischen Rückenschmerzen litt und sich im Verlauf der Studiendauer auf Grund progredienter Symptomatik einer Bandscheibenoperation unterzog. Dies zeigt, dass die gesamten Lebensumstände und Begleiterkrankungen das Ergebnis des Tests beeinflussen und nicht der Therapieerfolg der FMT allein, da die Konzeption des Tests nicht darauf ausgelegt ist einzelne Faktoren zu erfassen.

Der IBDQ wurde nicht für eine CDI sondern nur für CED und IPAA validiert. Da es derzeit keinen Test zu Verlaufserfassung der CDI gibt und sich die Erkrankungen bezüglich ihrer Symptomatik und der Krankheitsdauer ähneln wurde auf den IBDQ zurückgegriffen. Allerdings werden dabei wichtige Aspekte wie eine eventuell lange klinische Isolation im Einzelzimmer und ein höheres Durchschnittsalter der CDI-Patienten im Vergleich zu Patienten mit CED nicht erfasst. So liegt das Durchschnittsalter bei CDI nach Hagel et. al bei 75 Jahren (Hagel et al., 2016). Die Erstmanifestation für Colitis ulcerosa tritt häufig um das 25.-30. Lebensjahr auf, wobei ein zweiter Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr beschrieben wird. Bei Morbus Crohn ist ein Krankheitsbeginn zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr typisch. Lediglich 10% der Fälle manifestieren sich erst um das 60. Lebensjahr (Herold, 2017). Im Vergleich zu einem Patienten mit CED stellt sich einem durch CDI isolierten Patienten nicht die Frage, ob er beim Verlassen des Hauses in Sorge ist eine Toilette zu finden. Genauso stellt es hochbetagte, alleinlebende Probanden/-innen vor Probleme die Fragen nach Veränderungen in ihrer Sexualität zu beantworten. Um eine eventuelle Validität des Tests für CDI zu belegen muss eine weitaus größere Fallzahl vorliegen. Allein um die Validi-

tät der deutschen Version des IBDQ zu verifizieren wurden 61 Probanden getestet (Hauser et al., 2004).

Bezüglich des FEE stellt sich die Frage weshalb bei allen befragten Patienten eine erhöhte Ekelempfindlichkeit verglichen mit der Referenzgruppe von Schienle et al. (siehe Tabelle 4) vorliegt. Schiele et al. unterscheiden den nahrungs- vom hygienebezogenen Ekel. So fungiert der nahrungsbezogene Ekel als präventive Komponente bezüglich potenziell gefährlicher Kost. Gesundheitsschädliche Nahrung wird durch ihn instinktiv vermieden. Der hygienebezogene Ekel hingegen animiert dazu seine Umwelt reinlich zu halten, dadurch pathogene Keime zu minimieren und Infektionen vorzubeugen (Schienle et al., 2002).

Eine wahrscheinliche Erklärung der erhöhten Ekelempfindlichkeit der Befragten könnte die Annahme sein, dass der Ekel bei Patienten mit rCDI stärker ausgeprägt ist um, sei es unterbewusst oder bewusst, durch intensivere Hygienemaßnahmen eine Keimreduktion zu erzielen und dadurch einer erneuten Infektion vorzubeugen, eine schnellere Heilung zu erreichen oder ihre Umgebung vor einer Ansteckung zu schützen. Schließlich wurde den Betroffenen über Monate hinweg eingeschärft wie infektiös ihre Ausscheidungen sind und welche Relevanz die Einhaltung der Hygienemaßnahmen hat.

4.1.2 Problem der Art des Transfers

Durch den Einsatz individueller Spender kommt es zu einem nicht unerheblichen personellen, zeitlichen und logistischen Mehraufwand, sowie zu höheren Kosten durch ein Vielfaches an Screening-Untersuchungen. Hinzu kommt die zeitliche Verzögerung im Akutfall. Zudem war die Behandlung im Rahmen des Therapieregimes am UKT mit einem stationären Aufenthalt verbunden. Des Weiteren stellt sich für die Krankenkasse des Spenders die Frage, weshalb sie die entstehenden Kosten eines Screenings tragen sollte, da ihr Versicherter unverkennbar gesund ist. Im Gegensatz dazu ist die Krankenkasse des Empfängers ebenfalls nicht dazu verpflichtet für die Kosten der notwendigen Untersuchungen des Spenders aufzukommen, da dieser nicht bei ihnen versichert ist. Die Kostenübernahme des Spenderscreenings bleibt somit unklar.

Dadurch stellen sich folgende Fragen: Führen anonyme Spender zu einem vergleichbaren Therapieerfolg? Mindert die Verwendung von gefrorenem Donor-Stuhl die Ansprechrate der FMT bei CDI? Wie kann das bisherige Therapieregime optimiert werden? Bisher konnte kein Unterschied zwischen Verwandten oder nahestehenden Spendern zu einem fremden Donor gezeigt werden. Im Review von Kassam et al., 2013 zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied von 89,2% bei von Patienten ausgesuchten Spender zu 89,9% bei anonymem Donor (Kassam et al., 2013).

Des Weiteren konnte bei der FMT keine Differenz in der Heilungsrate zwischen frisch verwendetem und zuvor gefrorenem Stuhl ausgemacht werden (Ianiro et al., 2018; Khan, Dirweesh, Khurshid, & Siddiqui, 2018; Lee et al., 2016). Somit ist die Verwendung von anonymem Spender-Stuhl, welcher gefroren gelagert wurde, eine denkbar günstige Alternative zur frisch hergestellten Suspension. Vereinfacht werden könnte die Therapie daher mittels sogenannter „Stuhlbanken“, welche kryokonservierte Spenden bevorraten. Dies erscheint zeitlich besser planbar, schneller verfügbar und unter mehrmaligem Einsatz desselben Donors für mehrere Patienten durch die entfallenden Screening-Untersuchungen ökonomischer.

Da es sich vor allem bei der Applikation via Koloskopie um eine invasive Maßnahme handelt, nicht zuletzt die Spiegelung des entzündeten Darms ohnehin ein erhöhtes Risiko an Komplikationen, wie etwa einer Darmperforation, birgt, als die Verabreichung der Suspension über den OGI-Trakt, bleibt abzuwägen ob eine orale Gabe das bessere Risiko/Kosten/Nutzen-Verhältnis aufweist. Zumal alternative Ansätze, wie die orale Gabe über Kapseln, aktuell erprobt werden (siehe Kapitel 4.4.1).

4.1.3 Problem der geringen Fallzahl

Zu berücksichtigen ist, dass bei einer sehr kleinen Fallzahl, wie sie hier vorliegt, ein einzelner Fall bereits deutlich ins Gewicht fällt, der Abbruch eines einzigen Probanden fließt mit 14,3% in die Ergebnisse ein.

Es kann eine deskriptive Statistik angewandt werden, der Schritt hin zu einer induktiven Statistik ist aufgrund der kleinen Fallzahl nicht möglich. Es können somit keine Verteilungen geprüft oder gar Aussagen auf die Grundgesamtheit abstrahiert werden (Weiß, 2016).

4.2 Sonderfall Pouchitis in der Diskussion

Eine Pouchitis tritt bei 23-46% aller Patienten nach einer ileoanalen Anastomose (IAPP) auf (Annese et al., 2013) und spricht in der akuten Form in der Regel effektiv auf eine Therapie an. Die chronische Pouchitis hingegen ist häufig therapierefraktär.

Die Pathogenese der Pouchitis ist bis zum heutigen Zeitpunkt nicht vollständig geklärt. Verschiedene Erklärungsansätze legen jedoch eine multifaktorielle Genese nahe. So spielen vermutlich zum einen immunologische Fehlregulationen genauso wie mukosale Veränderung im Pouch hin zu einer „kolon-ähnlichen“ Schleimhaut mit der Möglichkeit eines Wiederauftretens einer Colitis ulcerosa eine Rolle. Zudem findet sich eine veränderte Mikrobiomdiversität. Diese könnte genau wie die Abnahme der short chain fatty acids (SCFA) zu einer ineffektiveren Epithelbarriere führen. Das reduzierte Vorkommen von SCFA könnte sowohl durch die veränderte Diversität, wie auch durch die erhöhte Defäkationsfrequenz entstehen. Deren Re-

duktion wiederum führt zu einer Malnutrition der Mukosa und somit zur Funktionsbeeinträchtigung dieser. Auch genetischen Faktoren wird eine Rolle bei der Entstehung der chronischen Pouchitits zugeschrieben (Schieffer, Williams, Yochum, & Koltun, 2016).

Die guten Ergebnisse bei CDI und die in diesem Fall mit herkömmlicher Therapie nicht einzudämmende Pouchitis, sowie der klinisch schlechte Patientenzustand legten einen Behandlungsversuch mittels FMT nahe. Ein Transfer könnte die veränderte Darmflora günstig beeinflussen und einer Entzündung entgegenwirken. Soweit die Idee. Dies konnte in diesem Fall nicht bestätigt werden.

Zwar konnte der Einsatz von Probiotika wie VSL # 3 zur Prävention und zum Remissionserhalt durch Metaanalysen von Elahi et al. (Elahi, Nikfar, Derakhshani, Vafaie, & Abdollahi, 2008) und Nikar et al (Nikfar, Darvish-Damavandi, & Abdollahi, 2010) belegt werden und wird derzeit auch in den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), sowie von der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) empfohlen (AWMF, 2014; Gionchetti et al., 2003; Gionchetti et al., 2000; Holubar, Cima, Sandborn, & Pardi, 2010; Mimura et al., 2004; Van Assche et al., 2013).

Fang et al. veröffentlichte 2016 im Int. J. of Colorectal Dis. einen Fallbericht einer erfolgreichen FMT bei Pouchitis (Fang et al., 2016). Abgesehen von diesem Ergebnis liegen bislang keine belastbaren Studien vor die eine FMT bei Pouchitis empfehlen würden. So zeigten sich in einer kleinen Fallserie von Landy et al. bei acht Patienten mit chronischer Pouchitis und einmaliger FMT über nasogastrale Applikation zwar Veränderungen der Zusammensetzung des Mikrobioms, es kam aber weder zu einer Veränderung der immunologischen Antwort, noch konnte eine klinische Remission erzielt werden (Landy et al., 2015). Ob eine mehrmalige Übertragung oder ein anderer Applikationsweg einen anderen Effekt erzielt hätten bleibt offen. Auch machen es die Unterschiede der Vorgehensweisen, der Menge des verabreichten Stuhls, der Applikationsart und der Kriterien für die Spenderauswahl schwer Vergleiche zu ziehen.

Wie die Ansprechrate der Therapie weiter verbessert werden kann bleibt offen. Zu mannigfaltig sind die verschiedenen Einflussfaktoren, zu unklar die Pathogenese und die genaue Wirkweise der FMT. Weitere Studien diesbezüglich bleiben abzuwarten.

4.3 Ökonomische Betrachtung der verschiedenen Therapieansätze

Die durch Infektionen mit *Clostridium difficile* verursachten Kosten belaufen sich in den USA auf jährlich auf bis zu drei Milliarden Dollar (O'Brien, Lahue, Caro, & Davidson, 2007; Surawicz et al., 2013). Neuere Quellen gehen sogar von 5 Milliarden Dollar aus (Desai et al., 2016).

Hochrechnungen zufolge entfallen dabei auf die primäre CDI in den USA 800 Millionen Dollar und in Europa liegen die Kosten gar bei drei Milliarden Euro. Dabei wird angenommen, dass die Ausgaben für rezidivierende C. diff.-Infektionen die der Primären übersteigen (Bouza, 2012).

Da sich in Deutschland die Fälle der C.diff.- Infektionen in den letzten Jahren ebenfalls häuften (siehe Einleitung), stellen die dadurch entstehenden Kosten auch hierzulande eine Belastung des Gesundheitssystems dar. So zeigte eine Analyse an der Universitätsklinik Köln eine mittlere Aufenthaltsdauer bei Neuerkrankten einer CDI von 32 Tagen und damit einhergehende Kosten von durchschnittlich 18.460 € pro Patient. Bei einem Rezidiv liegen die Mittleren Kosten bei 73.900 € verbunden mit einer Aufenthaltsdauer von im Durchschnitt 94 Tagen (Heimann et al., 2015). Daher ist es aus ökonomischer Sicht sinnvoll eine Therapie zu etablieren deren Kosten-Nutzen-Profil optimal ist. In den Kosten-Nutzen-Analysen der Gesundheitsökonomien schnitt die FMT bei der Therapie einer rekurrenden CDI am besten ab, wobei die verschiedenen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen was den Applikationsweg betrifft.

So zeigten Varier et al. im Jahr 2015 für das US-amerikanische Gesundheitssystem auf, dass es sich bei der FMT via Koloskopie um die effektivere und zugleich kostengünstigere Methode im Vergleich zur oralen Therapie mit Vancomycin handelt. Dabei stehen Therapiekosten einer Basisfallanalyse von 1.669 \$ bei FMT und 3.788 \$ bei Vancomycin-Gabe und ein qualitätskorrigiertes Lebensjahr (QALY) von 0.242 einem von 0.235 gegenüber (Varier et al., 2015). Der QALY beschreibt die Bewertung eines Lebensjahres im Verhältnis zur Gesundheit, wobei 1 für die volle Gesundheit und 0 für den Tod steht (Gold, Stevenson, & Fryback, 2002). Ebenso war der koloskopische Fremdstuhltransfer, aus diesem Aspekt, der Therapie mit Metronidazol und Fidaxomylin überlegen (Konijeti, Sauk, Shrimel, Gupta, & Ananthakrishnan, 2014). Dieses Ergebnis unterstützt die kanadische Gruppe um Lauren Lapointe-Shaw. Sofern keine koloskopische Intervention möglich ist wird hier eine Gabe via Klysma nach einer Kosten-Nutzen-Abwägung empfohlen (Lapointe-Shaw et al., 2016). Die in Kanada und den USA erhobenen Daten sind nicht direkt auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar. Dennoch zeigen sich z.B. für Frankreich ähnliche Ergebnisse bei der Frage nach der effektivsten und kostengünstigsten Therapie einer rezidivierenden CDI wobei hier die FMT via Klysma als kosteneffizienteste Methode vor der koloskopischen Gabe liegt (Baro et al., 2017).

Unter dem heutigen stets wachsenden ökonomischen Druck im Gesundheitswesen sind die in diesem Abschnitt beschriebenen Kosten im Verhältnis zur Effektivität einer Therapie leider

nicht außer Acht zu lassen. Letzten Endes ist es für alle beteiligten Parteien im Gesundheitswesen unverzichtbar die wirtschaftlichen Belastungen des Gesundheitssystems in Grenzen zu halten. Eine bessere Prävention sowie innovative Behandlungsstrategien sind daher unverzichtbar um die Therapiedauer zu verkürzen, Rezidiven vorzubeugen und somit das Gesundheitssystem zu entlasten und das Patientenwohl zu steigern. Verändert sich das Nebenwirkungsprofil der FMT in Langzeitstudien nicht noch drastisch, so ist es nicht nur medizinisch sondern auch wirtschaftlich sinnvoll dem Fremdstuhltransfer in der Behandlung der rezidivierenden CDI einen höheren Stellenwert einzuräumen, als er aktuell in den Leitlinien besitzt.

4.4 Forschungsausblick

Das Forschungsgebiet des Mikrobioms unterliegt einer rasanten Entwicklung und so auch die möglichen Einsatzgebiete eines Fremdstuhltransfers. Der folgende Abschnitt soll einen kleinen Überblick der derzeit denkbaren Anwendungsgebiete aufzeigen sowie ihre Risiken, weitere Entwicklungen und aktuellen Grenzen benennen.

4.4.1 FMT in Kapselform

Erstmals wurde die Variante der Verkapselung von Stuhlsuspension zur effektiven oralen Therapie von CDI Ende 2014 durch Youngster et al. beschrieben und kurz darauf, Anfang 2015, konnten vergleichbare Ergebnisse durch Hirsch et al. erzielt werden. Die beiden Studien zeigen in der Vorgehensweise kleinere Unterschiede. So wurde bei Youngster et al. die hergestellte Suspension mit 10%igem Glycerol, welches als Kälteschutzmittel dient, versetzt und danach bei -80°C gelagert. Die Kapseln selbst bestehen aus Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), auch Hypromellose genannt. Ein in der Pharmazie als Filmbildner gebrauchter Stoff. Dieser findet unter anderem in Tränenersatzmitteln, oder als Emulgator in Lebensmitteln Verwendung und bleibt bei einem pH von 3 oder niedriger, wie er im Magen-Milieu herrscht, knappe zwei Stunden stabil (www.roempp.thieme.de, 2017; Youngster et al., 2014). Somit werden die Kapseln erst nach dem Übertritt in den Dünndarm aufgelöst. Unmittelbar nach der Herstellung der Suspension folgte deren Gefriertrocknung und die Lagerung zwischen einer und drei Wochen bei -80°C . Stand die Verwendung unmittelbar bevor, so wurde die Suspension bei -20°C eingelagert und direkt vor der Applikation aufgetaut (Hirsch et al., 2015; Youngster et al., 2014). Auch bei Tian et al. schien die Lagerung bei $+4^{\circ}\text{C}$ bis zu Applikation, nachdem der zuvor gefriergetrocknete Stuhl wieder aufgetaut wurde, keinen negativen Einfluss auf die Effektivität des Spendermaterials gehabt zu haben (Tian et al., 2015). Bei Hirsch et al. wurde die hergestellte Suspension zuerst langsam zentrifugiert um feste Bestandteile zu entfernen, danach folgte eine schnelle Zentrifugierung um die Bakterien weiter zu

konzentrieren und das Volumen zu reduzieren. Die weitere Verarbeitung glich der von Youngster et al.. Die Probanden nahmen im Durchschnitt einmalig 10 (± 3 Standardabweichung) Kapseln ein. Am Morgen der Kapseleinnahme durften die Patienten leichte Kost zu sich nehmen und erhielten am Abend zuvor sowie am Morgen einen PPI. Nach der Einnahme waren sie dazu angehalten eine Stunde lang keine Nahrung zu sich zu nehmen (Hirsch et al., 2015).

Die Patienten bei Youngster et al. hielten vier Stunden vor und eine Stunde nach der Einnahme eine Nahrungskarenz ein. Pro Behandlung wurden in dieser Studie 30 Kapseln, 15 an je zwei aufeinanderfolgenden Tagen, verabreicht um auf eine Gesamtdosis von 48 g zu kommen. Dies kommt der Mittleren angewandten Menge bei koloskopischer Übertragung von 50 - 60 g nahe (Brandt & Aroniadis, 2013; Youngster et al., 2014).

Ausgehend von durchschnittlich $4,2 \times 10^{10}$ lebensfähigen Bakterien pro Gramm Stuhl eines gesunden Donors, schätzen Hirsch et al. bei ihrer Methode eine Übertragung von $9,7 \times 10^{10}$ Bakterien je FMT (Hirsch et al., 2015). Bei einem Vorgehen wie bei Youngster et al. und koloskopischer Übertragung verwendet, wären dies bei 48 g ca. 202×10^{10} Bakterien. Da sich die Ergebnisse von Youngster et al. und Hirsch et al. kaum unterscheiden, die Ansprechrate bei FMT über Koloskopie jedoch merklich höher liegt, scheint die Bakterienanzahl allein nicht maßgeblich für den Therapieerfolg zu sein.

Die Ergebnisse beider Studien sind mit einer 68%igen Erfolgsrate bei Hirsch et al. und 70% bei Youngster et al. nach jeweils einer Behandlung vergleichbar. Jedoch geht die Applikation mittels Kapseln mit einer insgesamt geringeren Ansprechrate von 70% nach der ersten Gabe im Vergleich zu 91% bei Applikation via Koloskopie sowie einem verzögerten Ansprechen einher. Tritt die klinische Besserung bei herkömmlichem FMT unmittelbar ein, so liegt der Wirkeintritt der Kapsel bei drei Tagen bis zu zwei Wochen (Hirsch et al., 2015). Die Nebenwirkungen persistierten bei der Therapie mittels Kapsel ebenfalls länger. Hier waren die Symptome nach 72 Stunden vollständig regredient, bei Therapie über den UGI-Trakt waren sie bereits nach drei Stunden nicht mehr vorhanden (van Nood et al., 2013; Youngster et al., 2014). Mit einer Gesamtansprechrate von rund 90% nach der zweiten Gabe ist die Effektivität zwar noch immer geringer als mit der Therapie über den UGI-Trakt mit einer Ansprechrate von 98% (Brandt & Aroniadis, 2013; Hirsch et al., 2015; Youngster et al., 2014). Dennoch bietet die Verkapselung von Donorstuhl zur Therapie klare Vorteile. Das Risiko einer Koloskopie und der damit verbundenen Sedierung entfällt. Durch die Möglichkeit der Einlagerung besteht eine schnelle Verfügbarkeit und eine Wiederholung der Therapie ist mit geringem Aufwand verbunden. Die Produktion in größeren Mengen ist denkbar, sodass die Ar-

beitsabläufe in der Herstellung optimal genutzt werden könnten. Dadurch reduziert sich die Behandlungsdauer, sogar eine ambulante Therapie wird denkbar. Die Applikation erfolgt unabhängig vom Spender wodurch die Synchronisation von Stuhlspende, deren Aufbereitung und die Koloskopie entfällt. Dies optimiert den Zeit-, Personal- und Kostenaufwand (Hirsch et al., 2015; Youngster et al., 2014).

Das Nebenwirkungsprofil gleicht dem der anderen Applikationsformen bei gleichzeitig geringerer Invasivität der Maßnahme. Da von Patienten gut toleriert und nicht zuletzt ökonomisch sinnvoller, erscheint die Therapie mittels Kapseln als die bessere Alternative.

Die im Folgenden näher beschriebene Studie unterstreicht diese Ansicht. Mit dem Ziel ein verbessertes Verfahren der Verkapselung zu entwickeln, welches die Lebensfähigkeit der Bakterien innerhalb einer größeren Temperaturspanne sichert um die Handhabung im klinischen Alltag zu erleichtern verwendeten Staley et al. 5%ige Trehalose als Kälteschutzmittel. So erzielten sie, über ihre gesamte Patientenpopulation betrachtet, eine höhere Ansprechrate von 88% (n=43/49) die verglichen mit Youngster et al. und Hirsch et al. höher ist. Von zu Beginn ca. $2,5 \times 10^{12}$ verabreichten Bakterien in 24 – 27 Kapseln mit vorausgegangenen Abführmaßnahmen wurde die Dosis im Verlauf der Studie auf 2 – 3 Kapseln mit ca. $2,5 \times 10^{11}$ reduziert und auf die Darmreinigung verzichtet. Diese Veränderung im Studienprotokoll hatte keinen negativen Einfluss auf die Heilungsrate. Für die Patientengruppe, welche die niedrigere Dosis bekam, ergibt sich ein Therapieerfolg von 93% (n=28/30). Eine noch höhere Heilungsrate von 96% (n=25/26) zeigt sich unter den Probanden welche vorab noch keinen FMT auf anderem Wege erhalten hatten. Somit ist diese Form der Fremdstuhlübertragung durchaus mit einer Applikation über den UGI-Trakt zu vergleichen (Staley et al., 2017).

Die Gleichwertigkeit bezogen auf die Wirksamkeit beider Verfahren konnte in mehreren weiteren Studien belegt werden. (Hagel et al., 2016; Kao et al., 2017; Khan et al., 2018).

4.4.2 Transfer von gereinigten Darmbakterienkulturen

Neben der Applikation von aufgearbeitetem Stuhl konnte bereits 1989 in einer kleinen Fallserie mit 6 Probanden ein Therapieerfolg durch die Gabe von 10 isolierten Bakterienstämmen nachgewiesen werden (siehe **Tabelle 2**) (Tvede & Rask-Madsen, 1989). 2013 wurde dieser Ansatz erneut aufgegriffen. Petrof et al. gelang es mit gereinigte Darmbakterienkulturen, hergestellt aus 33 Isolaten, zwei Patienten von einer rezidivierenden CDI zu heilen. Die durchgeführte Gensequenzierung prä- und postinterventionell zeigte eine Persistenz von 25% der Sequenzen bis sechs Monate nach der koloskopischen Übertragung. Bei diesem Verfahren wurde der Stuhl einer gesunden Spenderin anaerob kultiviert und daraus 62 Isolate gewonnen, welche wiederum auf Antibiotikaresistenzen getestet wurden. Wiesen die isolierten Stämme

eine Resistenz auf so wurden sie nicht weiter verwendet. 33 Kommensale wurden ausgewählt und unter Vergleich mit der bakteriellen Zusammensetzung von Stuhlproben gesunder Spender in ein vergleichbares Verhältnis gesetzt (Petrof et al., 2013). Die Vorteile sind mit denen des Transfers von sterilem Fäkalfiltrat (siehe Abschnitt 4.4.3) zu vergleichen. Zudem tragen die applizierten Bakterienstämme keine Resistenzen. Durch die Herstellung ist die genaue Zusammensetzung der Kulturen bekannt und kann bei Bedarf abgeändert werden. Was in Zukunft bei genauerer Kenntnis über die Effekte der einzelnen Kommensalen und deren Verhältnis untereinander von Vorteil sein könnte.

4.4.3 Transfer von sterilem Fäkalfiltrat.

Um mögliche Risiken der FMT durch die Übertragung von lebenden Bakterien, wie Infektionen, Veränderungen der Stoffwechsellage, Autoimmunreaktionen oder gar die Induktion von malignen Erkrankungen zu verhindern, entwickelte die Arbeitsgruppe um Stephan Ott eine Methode des Transfers von sterilem Fäkalfiltrat, kurz FFT. Zudem könnte dies einen Vorteil für immunsupprimierte Patientengruppen bringen um denkbaren Nebenwirkungen wie Infektionen oder einer Sepsis wirksam vorzubeugen. Nach der Aufbereitung des Stuhls beinhaltete das Filtrat keine lebenden Mikroorganismen mehr, lediglich Teile von Bakterien, Proteine, antimikrobielle Wirkstoffe, Stoffwechselprodukte und Nukleotidsequenzen bzw. DNA waren nachzuweisen (Ott et al., 2016).

Den fünf Probanden mit rezidivierender CDI wurde diese bakterienfreie Suspension über eine Nasoduodenalsonde verabreicht. Alle Probanden sprachen positiv auf die Therapie an. Dieser Ansatz deutet darauf hin, dass die Wirkung eher von bakteriellen Bestandteilen, Metaboliten und/ oder Bakteriophagen ausgeht als von lebenden Mikroorganismen (Ott et al., 2016). Diese Arbeit wirft erneut die Frage auf welche Bestandteile tatsächlich für die Wirkung der Therapie verantwortlich sind. Ob die Effektivität in größeren Studien ebenfalls der, der FMT entspricht und sich eventuell unterschiedliche Indikationen herausstellen bleibt abzuwarten.

4.4.4 Monoklonale Antikörper in der CDI-Therapie

Einen anderen Therapieansatz um die Rezidivrate bei CDI zu senken wählte die Forschergruppe um Mark Wilcox. Sie verglichen in zwei randomisierten kontrollierten Doppelblind-Studien mit über 2000 Teilnehmern in 30 Ländern die Wirksamkeit von humanen monoklonalen Antikörpern gegen C.-diff.-Toxin A und B. Zusätzlich zur Antibiose erhielten die Probanden Actoxumab, ein Antikörper gegen C.-diff.-Toxin A in Kombination mit Bezlotoxumab, ein Antikörper gegen C.-diff.-Toxin B, Bezlotoxumab allein oder ein Placebo i.v.. Die Rezidivrate konnte sowohl bei alleiniger Gabe von Bezlotoxumab gegenüber der Placebo-Gabe

signifikant gesenkt werden (17% vs. 28%), wie auch bei der Kombination beider Antikörper gegenüber dem Placebo (16% vs. 28%). Die Zusätzliche Gabe von Actoxumab führte jedoch nicht zu einer signifikant verbesserten Wirksamkeit. Das Nebenwirkungsprofil innerhalb der verschiedenen Gruppen war vergleichbar. Am häufigsten kam es zu Übelkeit und Diarrhoe (Wilcox et al., 2017).

Unklar bleibt welche Patienten am stärksten von einer Antikörpertherapie profitieren würden. Ebenso bleibt offen, in Kombination mit welchem Antibiotikum, ob mit Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin, das beste Ergebnis erzielt werden kann (Bartlett, 2017). Ein zusätzlicher ungeklärter Punkt ist die Kosteneffektivität der Therapie, da mit einem Preis von ca. 3000€ pro Durchstechflasche eine nicht unerhebliche wirtschaftliche Belastung anfällt (www.dgi-net.de, 2016).

4.4.5 Impfung gegen Clostridium difficile

Zum jetzigen Zeitpunkt ist kein zugelassener Impfstoff gegen Clostridium difficile erhältlich. Als häufigste Ursache der nosokomialen Diarrhoen und bei steigender Inzidenz in den Industrienationen ist die Entwicklung eines Impfstoffes zur Primärprävention durchaus interessant. Es könnte ein schneller, langanhaltender Schutz für Hochrisikopatienten, wie beispielsweise alte Menschen, bei geplantem Krankenhausaufenthalt, langer Antibiotikatherapie oder Immunsuppression induziert werden. Derzeit befinden sich unterschiedliche Impfstoffe zur aktiven Immunisierung in Erprobung (Ivarsson, Leroux, & Castagner, 2015; Leuzzi et al., 2014). De Bruyn 2016 et al. erzielten in einer Phase-II-Studie mit 661 Probanden mit einem bivalenten Toxoid-Impfstoff welcher durch Formalin inaktivierte TcdA und TcdB mit Aluminiumhydroxid (AlOH) als Adjuvanz enthält, eine Immunantwort, sodass sich der Impfstoff momentan in der Testphase III befindet (de Bruyn et al., 2016). Es wurde an den Tagen 0, 7, 30 je eine Impfdosis mit 100 µg des Antigens mit dem Zusatz von AlOH verabreicht und so eine Immunantwort ab Tag 14 bis zum Tag 180 generiert. Nebenwirkungen wurden nicht verzeichnet. Bisher ist allerdings unklar ob die Induktion einer IgG-Produktion gegen Toxin A und B tatsächlich eine Infektion verhindern würde. Es obliegt nun der nächsten Testphase die klinische Effektivität nachzuweisen (Ivarsson et al., 2015).

Impfstoffe aus rekombinanten Toxin-Fragmenten mit Zusatz verschiedener Adjuvanzen sind derzeit ebenfalls in Erprobung. Sie sollen eine stärkere Immunantwort provozieren und zudem einfacher in der Herstellung sein (Guo et al., 2015; Karczewski et al., 2014).

An einer passiven Immunisierung durch i.v. verabreichte humane monoklonale Anti-Tcd-A und -B-Antikörper wird ebenfalls geforscht. Der Impfstoff wurde zusätzlich zur Therapie mit

Metronidazol oder Vancomycin verabreicht. Hiermit konnte die Rezidivrate auf 7% im Vergleich zur Placebogruppe mit 25% gesenkt werden (Ivarsson et al., 2015).

Desweiteren wurde eine alternative Methode in einem Tierversuch aufgezeigt. In dieser Arbeit wurden inaktivierte Sporen oral verabreicht um eine schützende Immunantwort der Mukosa zu generieren (Permpoonpattana et al., 2011).

Bei allen diesen Impfstoffen darf nicht außer Acht gelassen werden, dass zwar eine Immunantwort erzeugt wird und die dadurch produzierten Antikörper die Toxine bekämpfen, dies allerdings keiner Kolonisierung des Darms mit *C. diff.* vorbeugt (Ivarsson et al., 2015).

4.4.6 Mikrobiomtherapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Die Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist bis zum jetzigen Zeitpunkt disputabel. Von einem Zusammenspiel aus einer nicht intakten Darmbarriere, einer übersteigerten Immunantwort bei zugrunde liegender genetischer Prädisposition und der Modulation durch Umweltfaktoren wird ausgegangen. Dabei scheint die Immunantwort auf die intestinale Mikrobiota eine nicht unerhebliche Rolle zu spielen (Orel & Kamhi Trop, 2014). Da es infolge einer defekten Barriere der Mukosa zur vermehrten luminalen Antigenpräsentation mit einer Aktivierung der intestinalen Immunantwort sowie zu Modulation von Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B kommt was wiederum eine ausgelöste Inflammation aufrecht erhält (Reiff & Kelly, 2010). Erosionen, Ulzerationen und Nekrosen der Darmwand werden apparent. Stützend für diese Theorie ist das Fehlen von CED bei keimfreien Tieren (Andrews & Tan, 2012) durch die fehlende Interaktion zwischen Darmflora und Mukosa.

Der Hinweis auf eine genetische Prädisposition ergab sich aus der beobachteten familiären Häufung der CED. So wird Geschwistern von CED-Patienten bei Colitis ulcerosa ein bis zu 15 Mal, bei Morbus Crohn gar ein 30 Mal höheres Risiko, im Vergleich zur gesunden Bevölkerung, zugeschrieben eine CED zu entwickeln (Herold, 2017). Den zusätzlichen Einfluss exogener Faktoren stützen Arbeiten die eine steigende Inzidenz der Folgegeneration bei Migranten aus einem Gebiet mit niedrigen Erkrankungsraten zeigten, welche in ein Gebiet mit höherer Inzidenz migrierten. Diese Inzidenzsteigerung ist aufgrund der geringen Zeitspanne durch eine rein genetische Vererbung nicht zu erklären (Cosnes, Gower-Rousseau, Seksik, & Cortot, 2011; Ko, Butcher, & Leong, 2014). Bisher wurden rund 163 Gene entschlüsselt welche mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko in Verbindung gebracht werden (Jostins et al., 2012). Dabei sind Mutationen im NOD2-Gen, Autophagiefaktor ATG16L1 und Interleukinrezeptor IL23R zu nennen (Herold, 2017). Diese Gene beeinflussen unter anderem die Barrierefunktion im Gastrointestinaltrakt, führen zu Inflammation oder sorgen für eine fehlerhafte Reifung und Aktivierung von T- und B-Zellen (Jostins et al., 2012).

Verschiedene Studien zeigten zudem eine verminderte mikrobielle Diversität, sowie eine veränderte bakterielle Zusammensetzung bei CED-Patienten (Kotlowski, Bernstein, Sepehri, & Krause, 2007; Orel & Kamhi Trop, 2014; Sekirov, Russell, Antunes, & Finlay, 2010). Dabei sind Firmicuten nachweislich vermindert wohingegen Proteobakterien vermehrt vorkommen (Manichanh et al., 2006; Matsuoka & Kanai, 2015; Willing et al., 2010). Krankheitsspezifische Bakterien- oder Pilzstämme wurden bisher nicht identifiziert (Sekirov et al., 2010). Jedoch fanden sich Assoziationen der Erkrankung mit einem Mangel an *Faecalibacterium prausnitzii* (Sokol et al., 2008) sowie dem adhärennten invasiven *Escherichia coli* (AIEC) (Darfeuille-Michaud et al., 2004).

Der Nachweis von epithelloidzelligen Granulomen bei einem Teil der Morbus Crohn-Patienten führte zur Hypothese einer ursächlichen Infektion mit *M. paratuberculosis* (Feller et al., 2007). Ein abschließender Beweis diesbezüglich wurde bisher nicht erbracht.

Eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung einer intakten Epithelbarriere zwischen Wirt und Mikrobiom kommt den Defensinen zu. Peptide mit einer für sie typischen β -Faltblattstruktur sowie drei Disulfidbrücken. Sie werden von Epithelzellen, wie auch von neutrophilen Granulozyten exprimiert und stellen die Hauptgruppe antimikrobieller Proteine und Peptide, sogenannte AMPs, dar. Sie unterscheiden sich sowohl in ihren antimikrobiellen, wie in ihren antiviralen Wirkungsbereichen (Wehkamp & Frick, 2017). Als wichtiger Vertreter bei der Pathogenese des Morbus Crohn ist hier das humane α -Defensin 5, sezerniert durch die Paneth-Zellen im Dünndarm, zu nennen. Bei Morbus Crohn liegt nun eine verminderte Expression von Defensinen vor. Dies wiederum führt zu einer abgeschwächten Abwehrlage gegenüber Pathogenen und somit zu einer defekten Darmbarriere (Wehkamp et al., 2005; Wehkamp & Stange, 2010).

Bei Colitis ulcerosa hingegen imponiert eine dünne Mukusschicht mit herabgesetzter Viskosität. Zum einen ermöglicht dies pathogenen Keimen bis zum Epithel vorzudringen, zum anderen gehen antimikrobielle Peptide verloren (Klag & Wehkamp, 2018).

Wenngleich aufgrund unterschiedlicher Genese, durchwandern Bakterien sowohl bei Morbus Crohn, wie auch bei Colitis ulcerosa die Mukusschicht bis hin zum Schleimhautepithel (Moussata et al., 2011). Im gesunden Darm hingegen ist die innere Mukusschicht steril und reich an Defensinen (Wehkamp, Gotz, Herrlinger, Steurer, & Stange, 2016).

Diese komplexen Wechselwirkungen zwischen Mikrobiom, Wirt, Epithelzellen und proinflammatorischen Signalwegen erschweren es einen genauen Mechanismus der Pathogenese auszumachen. Es ist unklar auf welche Weise, über welchen Zeitraum und mit welchen Risiken eine FMT dieses Zusammenspiel beeinflusst.

Die Studienlage zur FMT bei CED, sowohl bei Colitis ulcerosa, wie auch bei Morbus Crohn ist inhomogen. Was hinsichtlich der multifaktoriellen Krankheitsgenese nicht verwunderlich erscheint. So zeigen Studien zur Colitis ulcerosa teils eine Remission von bis zu 100% (Borody, Warren, Leis, Surace, & Ashman, 2003; Kellermayer et al., 2015) wohingegen andere Fallserien keine Remission erzielen konnten (Kump et al., 2013; Suskind, Singh, Nielson, & Wahbeh, 2015). Daher bezieht sich das Folgende auf die drei größten placebo-kontrollierten Studien aus den Jahren 2015 und 2016 zum Fremdstuhltransfer bei Colitis ulcerosa. Rossen et al. konnte in seiner Studie mit insgesamt 48 Teilnehmern keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo-Gabe und FMT via Nasoduodenalsonde ausmachen. Die Remissionrate lag hier nach zweimaliger Applikation, ein Mal an Tag 0 und ein weiteres Mal drei Wochen später, in der Experimentalgruppe bei 30% zu 20% in der Vergleichsgruppe (Rossen, Fuentes, et al., 2015).

Im Gegensatz dazu erreichte Moayyedi et al. bei insgesamt 70 Probanden eine Remissionsrate von 24% durch Fremdstuhltransfer über Klysmen gegenüber 5% in der Kontrollgruppe. Den Studienteilnehmern wurde über sechs Wochen hin ein Mal pro Woche ein Klysma verabreicht. Hier gilt es hervorzuheben, dass 7 der 9 Patienten in Remission die Stuhlspende von ein und demselben Donor erhielten. Weshalb genau auf sein Mikrobiom eine positive Reaktion erfolgte kann nicht erklärt werden, wäre jedoch von großem Interesse (Moayyedi et al., 2015). Die Remissionsrate der placebo-kontrollierten Studie von Paramsothy et al. lag nahe den von Moayyedi et al. erzielten Ergebnissen. In dieser Arbeit wurde die Suspension, nach der ersten koloskopisch durchgeführten FMT, fünf Mal wöchentlich über einen Zeitraum von acht Wochen via Klysma appliziert. Zudem wurde Stuhl von diversen nicht verwandten Spendern für einen Patienten verwendet (siehe Tabelle 10) (Paramsothy, Kamm, et al., 2017).

	Rossen et al. (2015)	Moayyedi et al. (2015)	Paramsothy et al. (2017)
Anzahl der Probanden	48	70	81
Remissionsrate	30% (n=7 von 23) vs. 20% (n=5 von 25) p= .51	24% (n=9 von 36) vs. 5% (n=2 von 34) p= .04	27% (n=11 von 41) vs. 5% (n=3 von 40) p= .021
Weg der Applikation	Nasoduodenalsonde	Klysma	1. FMT koloskopisch ab 2. FMT Klysma
Gesamtanzahl der Übertragungen	2	6 über 6 Wochen	41 über 8 Wochen
Anzahl der Spender pro Patient	1	1	3-7

Tabelle 10: Überblick der randomisierten, kontrollierten Studien über FMT bei Colitis ulcerosa

In einer Metanalyse von 41 Studien über FMT bei Colitis ulcerosa kommt es bei 36% der Patienten zu einer klinischen Remission (Paramsothy, Paramsothy, et al., 2017). Ob durch die Mehrfachgabe eine bessere Remissionsrate erzielt werden kann, oder die verschiedenen Applikationswege den Unterschied im Ergebnis verursachten und in wie weit der Erfolg von den vorliegenden variablen Spenderfaktoren abhängt kann mit dem jetzigen Stand der Forschung nicht geklärt werden. Diesbezüglich bleiben weitere Studien abzuwarten.

Generell ist die Indikation einer FMT bei inaktiver Colitis ulcerosa mit besonderer Vorsicht zustellen. So wurde eine Reaktivierung einer seit 20 Jahren ruhenden Erkrankung nach Fremdstuhltransfer beschrieben (De Leon, Watson, & Kelly, 2013).

Die Erkenntnisse zu Fremdstuhltransfer bei Morbus Crohn basieren lediglich auf mehreren kleinen Fallserien und Kohortenstudien deren Ergebnisse sehr unterschiedlich ausfallen. Schon aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns sind sie schwer zu vergleichen (siehe Tabelle). Derzeit existiert zu diesem Thema keine randomisierte, kontrollierte Studie.

	Vaughn et al. (2014)	Vermeire et al. (2016)	Cui et al. (2015)	Suskind et al. (2015)
Anzahl der Probanden	9	6	30	9
Remissionsrate	63%	0%	70%	56%
Weg der Applikation	Koloskopie	Nasojejunalsonde/ Koloskopie	Gastroskopie	Nasogastralsonde
Gesamtanzahl der Übertragungen	1	1	1	1
Anzahl der Spender pro Patient	1	1	1	1

Tabelle 11: Überblick der beschriebenen Fallserien von FMT bei Morbus Crohn

Alle hier aufgeführten Arbeiten legten in ihren Studienprotokollen eine einzige FMT zur Behandlung des Morbus Crohn fest, so bleibt offen, ob mit mehrfachen Übertragungen die Remissionsrate hätte gesteigert werden können und in wie weit die Spenderauswahl sowie die Vorbehandlung des Patienten den Therapieerfolg beeinflusst (Cui et al., 2015; Suskind, Brittnacher, et al., 2015; Vaughn et al., 2014).

Vermeire et al. beschreibt in ihrer Fallserie einen möglichen Zusammenhang der Ansprechrate und der Anzahl an Phylotypen im Stuhl des Donors. Es wird davon ausgegangen, dass eine

höhere Anzahl an Phylotypen mit einer erhöhten Remissionsrate verbunden ist (Vermeire et al., 2016). Somit sollte dies bei der Donorauswahl beachtet werden.

In der Review von Paramsothy et al. aus dem Jahr 2017 ergab sich aus einer gepoolten Schätzung auf Grundlage von 11 Studien mit insgesamt 83 Patienten bezüglich der Wirksamkeit von FMT bei Morbus Crohn, eine klinische Remission von 50.5% der Patienten (Paramsothy, Paramsothy, et al., 2017). Die Autoren weisen jedoch darauf hin die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Zum einen korreliert eine klinische Remission des M. Crohn nicht dem mit endoskopischen Bild, zum anderen weisen die Analysen große Konfidenzintervalle auf. Des Weiteren wird die ohnehin unzureichende Studienlage durch den von Paramsothy et al. nachgewiesenen Publikationsbias geschwächt (Paramsothy, Paramsothy, et al., 2017).

Somit kann derzeit keine Empfehlung für eine FMT zur Behandlung von M. Crohn gegeben werden.

Da es sich bei CED um eine komplexe Barrierestörung handelt, welche vermutlich sekundär zur Dysbiose führt und nicht wie bei CDI primär eine Dysbiose zugrunde liegt, welche die „übergreifende“ Besiedelung mit dem pathogenen Erreger ermöglicht, liegt es nahe davon auszugeben, dass bei CED, wenn überhaupt, nicht eine einzige FMT ausreichend sein kann um eine Remission zu erzielen. Viel eher müssten mehrfache Wiederholungen oder gar eine Dauertherapie in Betracht gezogen werden.

Solange jedoch die Pathogenese nicht eindeutig geklärt ist bleibt es spekulativ warum und unter welchen Bedingungen Patienten mit CED von einer FMT profitieren. Sinnvoller scheint der Ansatz zu sein die Mechanismen der Erkrankung zu entschlüsseln und die Komponenten zu finden welche denen entgegenwirken können. Dies zeigt, wie bereits beschrieben, die Notwendigkeit weiterer Forschung.

4.4.7 Mikrobiomtherapie bei Adipositas

Einen ersten Hinweis auf die FMT als Therapieoption bei Adipositas lieferten Tierversuche bei denen schlanken, keimfreien Mäusen das intestinale Mikrobiom von adipösen oder normalgewichtigen Mäusen übertragen wurde. Die Empfänger-Mäuse, welche die Spende von ihren fettleibigen Artgenossen erhielten entwickelten Übergewicht (Turnbaugh et al., 2009). In einer späteren Arbeit wurde bei Mäuse-Zwillingspaaren, bei denen eine der beiden Mäuse adipös war, die Darmflora beider in je eine keimfreie Maus übertragen. Die Empfänger-Maus des adipösen Donors, entwickelte selbst unter einer Diät eine stärkere Gewichtszunahme als die Kontrollgruppe (Ridaura et al., 2013). Das intestinale Mikrobiom ist somit durchaus an der Gewichtsregulation beteiligt. Für weiteres Aufsehen sorgte ein Fallbericht in welchem

eine zuvor normalgewichtige Patientin nach einer FMT mit dem Stuhl eines adipösen Donors im Verlauf Übergewicht entwickelte (Alang & Kelly, 2015).

Diese Publikationen geben Anlass in diesem Bereich eine zusätzliche Indikationsmöglichkeit des Fremdstuhltransfers zu vermuten. Zudem konnte ein positiver Einfluss auf das metabolische Syndrom in einer placebo-kontrollierten Studie belegt werden. 18 Probanden wurde je nach Experimental- (n=9) oder Kontrollgruppe (n=9) Fremdstuhl bzw. eigener Stuhl via Gastroduodenal-Sonde appliziert. Nach sechs Wochen konnte eine erhöhte Insulinsensitivität sowie eine Zunahme der butyratproduzierenden Bakterienstämme nachgewiesen werden (Vrieze et al., 2012). Butyrat spielt eine wichtige Rolle für eine ausreichende Insulinsensitivität bei Mäusen (Lin et al., 2012), ob dies genauso auf den Menschen übertragbar ist bleibt abzuwarten. Einen ersten Hinweis darauf gibt die eben genannte Studie von Vrieze et al., welche somit eine neue Option zur Erhöhung der Insulinsensitivität bei Typ-II-Diabetes darstellen könnte.

Neben den Ernährungsgewohnheiten die zu einer Adipositas führen, kann das intestinale Mikrobiom die Nährstoffaufnahme modulieren und dadurch die Stoffwechsellage mitbeeinflussen. Wenn auch das genaue Zusammenspiel zwischen Adipositas und Mikrobiom durch die heterogenen Patientengruppen schwer greifbar ist, da die Unterschiede im Lebensstil, Alter, Hormonhaushalt, Komorbiditäten und der Genetik mannigfaltig sind (Boulangue, Neves, Chilloux, Nicholson, & Dumas, 2016).

Derzeit besteht kein einheitlicher Konsens über die Rolle des Verhältnisses von Firmicutes und Bacteroides im Zusammenhang mit Adipositas. Allerdings zeigten viele Arbeitsgruppen eine geringere Bakteriendiversität bei adipösen Tieren und Menschen im Vergleich zu den schlanken Vertretern ihrer Gruppe (Carlucci, Petrof, & Allen-Vercoe, 2016). Es erfolgte daher die Einteilung in Individuen mit niedriger Genzahl, low-gene-count (LGC) und in diese mit hoher Genzahl, high-gene-count (HGC). In der LGC-Gruppe fand sich eine geringere Butyratproduktion und ein erhöhtes Vorkommen von *Bacteroides* spp. und *Ruminococcus gnavus*. Des Weiteren fanden sich vermehrt Gene, welche vermutlich mit der Produktion von prokanzerogenen Metaboliten und oxidativem Stress assoziiert sind. Die HGC-Gruppe, welche am häufigsten bei schlanken Individuen beobachtet wurde, ging einher mit einer erhöhten Anzahl von *Faecalibacterium prausnitzii* sowie einer Erhöhung des Butyrats (Le Chatelier et al., 2013).

In diesem Bereich zeigt die FMT ebenfalls vielversprechende Ansätze, jedoch gilt es auch hier weitere randomisierte kontrollierte Studien und Langzeitverläufe abzuwarten.

Die Datenerfassung einer derzeit laufenden Studie am Massachusetts General Hospital endet im Juni 2018. Neue Erkenntnisse bezüglich Gewichtsreduktion und Veränderungen der Insulinsensitivität unter Therapie mit FMT-Kapseln können hier erwartet werden [ClinicalTrials.gov ID NCT02530385].

4.4.8 Rechtliche Aspekte der FMT

Die FMT unterliegt derzeit in Deutschland gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 1 und Nr. 2a dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimittel, kurz: dem Arzneimittelgesetz (AMG) (Lubbert, Salzberger, & Mossner, 2017; Stallmach & Vehreschild, 2016). Bereits 2013 initiierten Herr Prof. Götz und Frau Prof. Frick, deutschlandweit als erste, die persönliche Kommunikation mit dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte um die rechtliche Situation klären zu lassen.

Das AMG legt in der Bundesrepublik unter anderem die Herstellung, Zulassung, Registrierung und Abgabe von Arzneimitteln fest. Des Weiteren regelt es den „Schutz des Menschen bei klinischer Prüfung“, „die Sicherung und Kontrolle der Qualität“, sowie die „Pharmakovigilanz“ und sorgt für die laufende Überwachung und Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (AMG, 1976). Wenn gleich in anderen Ländern der FMT nicht als Arzneimittel, sondern wie in Österreich, als Heilbehandlung angesehen wird, oder die Therapie keiner rechtlichen Bindung unterliegt, so gilt der FMT hierzulande als individuelle Heilmittelzubereitung gemäß § 13 Abs. 2b des AMG. Dies hat zur Folge, dass sowohl an der Herstellung, als auch an der Durchführung der behandelnde Arzt persönlich beteiligt sein muss (Lubbert et al., 2017).

Ist dies garantiert, entfällt die im § 13 des AMG festgelegte Notwendigkeit einer Herstellungserlaubnis durch die zuständigen Behörden.

Ein Problem ergibt sich sobald die Aufbereitung des Spenderstuhls und die Applikation von zwei unterschiedlichen Ärzten durchgeführt werden. Ab diesem Zeitpunkt liegt eine Inverkehrbringung vor, welche die Notwendigkeit einer Herstellungserlaubnis nach sich zieht (AMG, 1976).

Im klinischen Ablauf ist diese Vorschrift kaum umsetzbar, daher gilt es zukünftig für alle beteiligten Parteien eine rechtlich zufriedenstellende und zugleich eine in der Praxis umsetzbare Lösung dieses Problems zu finden.

4.5 Schlussfolgerung

Die FMT stellt eine effektive Behandlungsmethode bei rCDI dar und ist dem heutigen Stand der Wissenschaft entsprechend als eine risiko- und nebenwirkungsarme Therapie zu werten

(Quraishi et al., 2017). Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass weder die Komplexität der Mikrobiota, noch seine Wirkung auf den menschlichen Organismus respektive deren Wechselwirkung aufeinander ausreichend verstanden ist um alle denkbaren Einflüsse eines Fremdstuhltransfers auf den Empfänger erfassen zu können.

Zwei aktuelle systematische Reviews mit Metaanalyse belegen erneut, dass die Gabe von Kapseln einem FMT über Koloskopie nahezu gleichwertig und dabei weniger invasiv ist. Beide Verfahren sind effizienter als der Transfer über den OGI-Trakt. Unabhängig vom Applikationsweg steigt die Ansprechrate nach wiederholter FMT von 76% auf 93%, sofern primär ein Therapieversagen vorlag. Die Verwendung von gefrorenem zu frischem Spenderstuhl gilt als äquivalent. Nach einer einzigen Übertragung geht eine verarbeitete Stuhlmenge von weniger als 50g mit einer geringeren Effektivität einher. Nach mehrfacher Applikation führt eine kleine Spendenmenge jedoch nicht mehr zu signifikant schlechteren Ergebnissen (Ianiro et al., 2018; Quraishi et al., 2017).

In der eingangs erwähnten neuen Leitlinie für CDI der IDSA und der SHEA erlangt der FMT einen hohen Empfehlungsgrad bei rCDI und sollte nach dem zweiten Rezidiv primär vor einer weiteren Antibiotikagabe erfolgen (McDonald et al., 2018). Dies unterstreicht die Relevanz des Verfahrens in der rCDI-Therapie.

So sollte eine Implementierung von FMT-Zentren angestrebt werden, um eine Standardisierung des Verfahrens zu gewährleisten. Ein erster Schritt diesbezüglich war 2017 die europäische Konsensuskonferenz. Erstellt wurden konsensbasierte Empfehlungen für die Voraussetzungen, die Vorbereitung und Durchführung eines FMT in der klinischen Praxis (Cammarota et al., 2017). Ein weiterer Schritt hinsichtlich der Standardisierung des FMT war die Gründung des MicroTrans-Registers durch die German Clinical Microbiome Study Group (GCMSG). Sie erfasst, in der bereits oben genannten Langzeitbeobachtungsstudie, Daten zu Durchführungsart, Heilungsrate, Patientenmerkmalen und Nebenwirkungen von 33 teilnehmenden medizinischen Zentren in Deutschland mit dem Ziel, die Therapiestandards des FMT auf lange Sicht hin zu vereinheitlichen, die Patientensicherheit zu verbessern und eine Vergleichbarkeit der erfassten Daten zu erreichen (Hagel et al., 2016).

Was heute noch aktuell ist, erscheint morgen schon von Vorgestern. Die Fortschritte auf dem Gebiet der Mikrobiom-Forschung sind rasant. Am Ball zu bleiben wirkt fast nicht möglich. Allein für die vergangenen fünf Jahre finden sich bei der Suchanfrage nach FMT auf pubmed 955 neue Artikel. Was sich von den ganzen Ergebnissen wirklich etablieren und bewähren wird, bleibt abzuwarten. Eines steht zum jetzigen Zeitpunkt bereits fest: Es ist ein For-

schungsgebiet auf dem es noch viel zu entdecken gilt und welches mit Sicherheit die eine oder andere überraschende Erkenntnis bereit hält.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit zeigt an Hand einer kleinen Fallserie mit sieben Patienten die Ansprechrate, unerwünschte Nebenwirkungen, sowie mögliche Probleme beim Ablauf der FMT bei rezidivierender und therapierefraktärer CDI, welche im Rahmen eines individuellen Heilversuchs am UKT durchgeführt wurden, auf. Als Therapieerfolg wurde die Symptomfreiheit bis > acht Wochen nach Transfer gewertet. Zur standardisierten Effektivitätskontrolle wurde eine Datenerhebung mittels Fragebögen durchgeführt. Der FEE zur Ermittlung der Ekelempfindlichkeit wurde einmalig vor Therapiebeginn durchgeführt, der SF-12 zum Gesundheitszustand an den Tagen 0, 28 und 56 und der IBDQ-D zur Erfassung der Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen an den Tagen 0, 14, 28, 46 und 52. Zudem führten die Patienten ein Patiententagebuch, um das Ergebnis, mögliche Nebenwirkungen und Veränderungen in der Lebensqualität der Patienten nach der FMT zu objektivieren. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Lebensqualität nach erfolgreichem FMT steigt.

Die Durchführung erfolgte nach Aufbereitung einer Stuhlspende von nahestehenden, zuvor auf Infektionskrankheiten, pathogene Keime und Parasiten untersuchten Personen, mit 250 ml 0,9%iger NaCl-Lösung. Appliziert wurde die Suspension in einem Fall via PEJ. In diesem Kasus blieb ein Therapieerfolg initial aus und erst eine weitere FMT in einem externen Krankenhaus führte zur Heilung. In allen anderen Fällen erfolgte die Gabe koloskopisch. Bei fünf der Patienten kam es direkt zu einem positiven Ansprechen auf den FMT, in einem Fall wurde eine zweite Übertragung benötigt. So ergibt dies einen Therapieerfolg von 71,4% nach der ersten FMT und 85,7% respektive 100% nach der zweiten Übertragung. Schwerwiegende Nebenwirkungen waren nicht zu verzeichnen. Der FEE weist auf eine erhöhte Ekelempfindlichkeit bei allen Befragten hin. Eine mögliche Erklärung diesbezüglich könnte sein, dass hygienebezogener Ekel unterbewusst zur Einhaltung intensiverer Hygienemaßnahmen führt, wodurch eine Keimreduktion des Umfeldes erzielt werden kann, um so einer erneuten Infektion vorzubeugen oder Mitmenschen vor einer Ansteckung zu schützen.

Für den IBDQ ergibt sich in der Zusammenschau im Vergleich vor Therapiebeginn bis acht Wochen nach der FMT eine Steigerung der erzielten Punktzahl, welche nach Hlavaty et al. als ein Therapieansprechen und eine Remission der Erkrankung zu werten ist. Im SF-12 liegt in der KSK ebenfalls eine Steigerung vor. Der Median liegt 56 Tage nach erfolgreicher Therapie jedoch unterhalb der Gesamtnormstichprobe von 1994, sowie unterhalb der Normstichprobe für Patienten mit chronischen Magen-Darm-Erkrankungen. In der PSK kommt es zu einem

Anstieg über den Median der Gesamtnormstichprobe und über der Normstichprobe für Patienten mit chronischen Magen-Darm-Erkrankungen. Auf Grund der geringen Fallzahl kann jedoch statistisch keine quantitative Aussage getroffen werden und die eingangs gestellte Hypothese kann somit nicht belegt werden.

In einem Sonderfall wurden bei einem Patienten, dessen Pouchitis mit einer herkömmlichen Therapie nicht einzudämmen war und der sich in einem klinisch schlechten Zustand befand, drei Behandlungsversuche mittels FMT durchgeführt. Durch die FMT sollte die veränderte Darmflora günstig beeinflusst werden um so den inflammatorischen Prozessen entgegenzuwirken. Dies ließ sich durch eine Pouchoskopie jedoch nicht objektivieren, sodass keine weitere Übertragung durchgeführt wurde (Schmid et al., 2017). Mittels der durch den SF-12 und den IBDQ-Fragebogen erhobenen Daten konnte ebenfalls keine dauerhafte Verbesserung der Symptomatik aufgezeigt werden.

Ein Forschungsausblick zeigt weitere Möglichkeiten und Grenzen des Fremdstuhltransfers auf, wie der FMT in Kapselform, bei CED und Adipositas, der Transfer von gereinigten Bakterienkulturen und sterilem Fäkalfiltrat, sowie die Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei CDI und die Prävention durch Impfung.

Bei rCDI stellt der FMT, wie bereits in anderen Studien gezeigt werden konnte und daher zwischenzeitlich Einzug in die US-Leitlinien erhalten hat, eine sinnvolle Alternative zur Antibiotikatherapie bei rCDI dar (McDonald et al., 2018). Es kann als ein für den Patienten risikoarmes, für medizinisches Personal einfach durchzuführendes und für die Klinik ökonomisch sinnvolles Verfahren angesehen werden. Die bisher publizierten Ergebnisse konnten in einer kleinen Fallserie am UKT reproduziert werden.

Literaturverzeichnis

- Aas, J., Gessert, C. E., & Bakken, J. S. (2003). Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis*, 36(5), 580-585. doi:10.1086/367657
- Akerlund, T., Persson, I., Unemo, M., Noren, T., Svenungsson, B., Wullt, M., & Burman, L. G. (2008). Increased sporulation rate of epidemic *Clostridium difficile* Type 027/NAP1. *J Clin Microbiol*, 46(4), 1530-1533. doi:10.1128/jcm.01964-07
- al Saif, N., & Brazier, J. S. (1996). The distribution of *Clostridium difficile* in the environment of South Wales. *J Med Microbiol*, 45(2), 133-137. doi:10.1099/00222615-45-2-133
- Alang, N., & Kelly, C. R. (2015). Weight gain after fecal microbiota transplantation. *Open Forum Infect Dis*, 2(1), ofv004. doi:10.1093/ofid/ofv004
- AMG. (1976). *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)*.
- Andrews, J. M., & Tan, M. (2012). Probiotics in luminal gastroenterology: the current state of play. *Intern Med J*, 42(12), 1287-1291. doi:10.1111/imj.12015
- Annese, V., Daperno, M., Rutter, M. D., Amiot, A., Bossuyt, P., East, J., . . . Eliakim, R. (2013). European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 7(12), 982-1018. doi:10.1016/j.crohns.2013.09.016
- Aroniadis, O. C., Brandt, L. J., Greenberg, A., Borody, T., Kelly, C. R., Mellow, M., . . . Smith, R. (2016). Long-term Follow-up Study of Fecal Microbiota Transplantation for Severe and/or Complicated *Clostridium difficile* Infection: A Multicenter Experience. *J Clin Gastroenterol*, 50(5), 398-402. doi:10.1097/mcg.0000000000000374
- AWMF. (2014, 31.07.2014). S3-Leitlinie: Clinical Nutrition in Gastroenterology (Part 4) – Inflammatory Bowel Diseases. Retrieved from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/073-0271_S3_Klinische_Ernahrung_Chronisch_entzündliche_Darmerkrankung_2014-08.pdf
- Baldan, R., Cavallerio, P., Tuscano, A., Parlato, C., Fossati, L., Moro, M., . . . Cirillo, D. M. (2010). First report of hypervirulent strains polymerase chain reaction ribotypes 027 and 078 causing severe *Clostridium difficile* infection in Italy. *Clin Infect Dis*, 50(1), 126-127. doi:10.1086/649011
- Baro, E., Galperine, T., Denies, F., Lannoy, D., Lenne, X., Odou, P., . . . Dervaux, B. (2017). Cost-Effectiveness Analysis of Five Competing Strategies for the Management of Multiple Recurrent Community-Onset *Clostridium difficile* Infection in France. *PLoS One*, 12(1), e0170258. doi:10.1371/journal.pone.0170258
- Bartlett, J. G. (2002). Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*, 346(5), 334-339. doi:10.1056/NEJMcp011603
- Bartlett, J. G. (2006). Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med*, 145(10), 758-764.
- Bartlett, J. G. (2010). *Clostridium difficile*: progress and challenges. *Ann N Y Acad Sci*, 1213, 62-69. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05863.x
- Bartlett, J. G. (2017). Bezlotoxumab - A New Agent for *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*, 376(4), 381-382. doi:10.1056/NEJMe1614726
- Bartlett, J. G., Chang, T. W., Gurwith, M., Gorbach, S. L., & Onderdonk, A. B. (1978). Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med*, 298(10), 531-534. doi:10.1056/nejm197803092981003
- Bik, E. M., Eckburg, P. B., Gill, S. R., Nelson, K. E., Purdom, E. A., Francois, F., . . . Relman, D. A. (2006). Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(3), 732-737. doi:10.1073/pnas.0506655103
- Borody, T. J., Warren, E. F., Leis, S., Surace, R., & Ashman, O. (2003). Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol*, 37(1), 42-47.
- Borody, T. J., Warren, E. F., Leis, S. M., Surace, R., Ashman, O., & Siarakas, S. (2004). Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol*, 38(6), 475-483.
- Boulangé, C. L., Neves, A. L., Chilloux, J., Nicholson, J. K., & Dumas, M. E. (2016). Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*, 8(1), 42. doi:10.1186/s13073-016-0303-2
- Bouza, E. (2012). Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare burden. *Clin Microbiol Infect*, 18 Suppl 6, 5-12. doi:10.1111/1469-0691.12064
- Bowden, T. A., Jr., Mansberger, A. R., Jr., & Lykins, L. E. (1981). Pseudomembranous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis. *Am Surg*, 47(4), 178-183.
- Brandt, L. J., & Aroniadis, O. C. (2013). An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc*, 78(2), 240-249. doi:10.1016/j.gie.2013.03.1329
- Brandt, L. J., Aroniadis, O. C., Mellow, M., Kanatzar, A., Kelly, C., Park, T., . . . Surawicz, C. (2012). Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*, 107(7), 1079-1087. doi:10.1038/ajg.2012.60
- Buffie, C. G., Bucci, V., Stein, R. R., McKenney, P. T., Ling, L., Gouberne, A., . . . Pamer, E. G. (2015). Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature*, 517(7533), 205-208. doi:10.1038/nature13828
- Bullinger, M., & Kirchberger, I. (1998). *SF-36: Fragebogen zum Gesundheitszustand - Manual*: Hogrefe.
- Cammarota, G., Ianiro, G., Tilg, H., Rajilic-Stojanovic, M., Kump, P., Satokari, R., . . . Gasbarrini, A. (2017). European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, 66(4), 569-580. doi:10.1136/gutjnl-2016-313017
- Carlucci, C., Petrof, E. O., & Allen-Vercoe, E. (2016). Fecal Microbiota-based Therapeutics for Recurrent *Clostridium difficile* Infection, Ulcerative Colitis and Obesity. *EBioMedicine*, 13, 37-45. doi:10.1016/j.ebiom.2016.09.029
- Chang, J. Y., Antonopoulos, D. A., Kalra, A., Tonelli, A., Khalife, W. T., Schmidt, T. M., & Young, V. B. (2008). Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis*, 197(3), 435-438. doi:10.1086/525047

- Cohen, N. A., Livovsky, D. M., Yaakovovitch, S., Ben Yehoyada, M., Ben Ami, R., Adler, A., . . . Maharshak, N. (2016). A Retrospective Comparison of Fecal Microbial Transplantation Methods for Recurrent Clostridium Difficile Infection. *Isr Med Assoc J*, 18(10), 594-599.
- Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6), 1785-1794. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.055
- Cui, B., Feng, Q., Wang, H., Wang, M., Peng, Z., Li, P., . . . Zhang, F. (2015). Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol*, 30(1), 51-58. doi:10.1111/jgh.12727
- Darfeuille-Michaud, A., Boudeau, J., Bulois, P., Neut, C., Glasser, A. L., Barnich, N., . . . Colombel, J. F. (2004). High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 127(2), 412-421.
- de Bruyn, G., Saleh, J., Workman, D., Pollak, R., Elinoff, V., Fraser, N. J., . . . Gesser, R. (2016). Defining the optimal formulation and schedule of a candidate toxoid vaccine against Clostridium difficile infection: A randomized Phase 2 clinical trial. *Vaccine*, 34(19), 2170-2178. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.028
- De Leon, L. M., Watson, J. B., & Kelly, C. R. (2013). Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11(8), 1036-1038. doi:10.1016/j.cgh.2013.04.045
- Debast, S. B., Bauer, M. P., & Kuijper, E. J. (2014). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect*, 20 Suppl 2, 1-26. doi:10.1111/1469-0691.12418
- DePeters, E. J., & George, L. W. (2014). Review: Rumen transfaunation. *Immunology Letters*, 162(Part A), 69-76. doi:10.1016/j.imlet.2014.05.009
- Desai, K., Gupta, S. B., Dubberke, E. R., Prabhu, V. S., Browne, C., & Mast, T. C. (2016). Epidemiological and economic burden of Clostridium difficile in the United States: estimates from a modeling approach. *BMC Infect Dis*, 16, 303. doi:10.1186/s12879-016-1610-3
- Dethlefsen, L., Huse, S., Sogin, M. L., & Relman, D. A. (2008). The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*, 6(11), e280. doi:10.1371/journal.pbio.0060280
- Dethlefsen, L., & Relman, D. A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108 Suppl 1, 4554-4561. doi:10.1073/pnas.1000087107
- Diercke, M., Buda, S., Weifl, B., Frank, C., & Gilsdorf, A. (2016). Infektiologie: Neue Meldepflichten beachten. *Dtsch Arztebl International*, 113(38), 1648-.
- Dietz, N. (2006). *Validierung der deutschen Version des „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ für Patienten mit Kolitis ulzerosa und ileoanalem Pouch*. (Dissertation), Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, http://scidok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2006/676/pdf/Validierung_der_deutschen_Version_des_IBDQ_fuer_Patienten_mit.pdf.
- Dillon, S. T., Rubin, E. J., Yakubovich, M., Pothoulakis, C., LaMont, J. T., Feig, L. A., & Gilbert, R. J. (1995). Involvement of Ras-related Rho proteins in the mechanisms of action of Clostridium difficile toxin A and toxin B. *Infect Immun*, 63(4), 1421-1426.
- ECDC. (2015). *European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Clostridium difficile infections. Surveillance protocol version 2.2*. Paper presented at the European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Clostridium difficile infections. Surveillance protocol version 2.2. Stockholm: ECDC, Stockholm.
- Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., . . . Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308(5728), 1635-1638. doi:10.1126/science.1110591
- Eiseman, B., Silen, W., Bascom, G. S., & Kauvar, A. J. (1958). Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 44(5), 854-859.
- Elahi, B., Nikfar, S., Derakhshani, S., Vafaie, M., & Abdollahi, M. (2008). On the benefit of probiotics in the management of pouchitis in patients underwent ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci*, 53(5), 1278-1284. doi:10.1007/s10620-007-0006-z
- Fang, S., Kraft, C. S., Dhere, T., Srinivasan, J., Begley, B., Weinstein, D., & Shaffer, V. O. (2016). Successful treatment of chronic Pouchitis utilizing fecal microbiota transplantation (FMT): a case report. *Int J Colorectal Dis*, 31(5), 1093-1094. doi:10.1007/s00384-015-2428-y
- Feller, M., Huwiler, K., Stephan, R., Altpeter, E., Shang, A., Furrer, H., . . . Egger, M. (2007). Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 7(9), 607-613. doi:10.1016/s1473-3099(07)70211-6
- Fischer, M., Kao, D., Kelly, C., Kuchipudi, A., Jafri, S. M., Blumenkehl, M., . . . Allegretti, J. R. (2016). Fecal Microbiota Transplantation is Safe and Efficacious for Recurrent or Refractory Clostridium difficile Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 22(10), 2402-2409. doi:10.1097/mib.0000000000000908
- Fischer, M., Sipe, B. W., Rogers, N. A., Cook, G. K., Robb, B. W., Vuppalachchi, R., & Rex, D. K. (2015). Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated Clostridium difficile infection: description of a protocol with high success rate. *Aliment Pharmacol Ther*, 42(4), 470-476. doi:10.1111/apt.13290
- Francis, M. B., Allen, C. A., Shrestha, R., & Sorg, J. A. (2013). Bile acid recognition by the Clostridium difficile germinant receptor, CspC, is important for establishing infection. *PLoS Pathog*, 9(5), e1003356. doi:10.1371/journal.ppat.1003356
- Gandek, B., Ware, J. E., Aaronson, N. K., Apolone, G., Bjorner, J. B., Brazier, J. E., . . . Sullivan, M. (1998). Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol*, 51(11), 1171-1178.
- Garborg, K., Waagsbo, B., Stallemo, A., Matre, J., & Sundoy, A. (2010). Results of faecal donor instillation therapy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea. *Scand J Infect Dis*, 42(11-12), 857-861. doi:10.3109/00365548.2010.499541
- Gaynes, R., Rimland, D., Killum, E., Lowery, H. K., Johnson, T. M., 2nd, Killgore, G., & Tenover, F. C. (2004). Outbreak of Clostridium difficile infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis*, 38(5), 640-645. doi:10.1086/381551
- Giel, J. L., Sorg, J. A., Sonenshein, A. L., & Zhu, J. (2010). Metabolism of bile salts in mice influences spore germination in Clostridium difficile. *PLoS One*, 5(1), e8740. doi:10.1371/journal.pone.0008740
- Gionchetti, P., Rizzello, F., Helwig, U., Venturi, A., Lammere, K. M., Brigidì, P., . . . Campieri, M. (2003). Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 124(5), 1202-1209.

- Gionchetti, P., Rizzello, F., Venturi, A., Brigidi, P., Matteuzzi, D., Bazzocchi, G., . . . Campieri, M. (2000). Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, *119*(2), 305-309.
- Gold, M. R., Stevenson, D., & Fryback, D. G. (2002). HALYS and QALYS and DALYS, Oh My: similarities and differences in summary measures of population Health. *Annu Rev Public Health*, *23*, 115-134. doi:10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140513
- Goorhuis, A., Bakker, D., Corver, J., Debast, S. B., Harmanus, C., Notermans, D. W., . . . Kuijper, E. J. (2008). Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis*, *47*(9), 1162-1170. doi:10.1086/592257
- Gould, C. V., Edwards, J. R., Cohen, J., Bamberg, W. M., Clark, L. A., Farley, M. M., . . . Lessa, F. C. (2013). Effect of nucleic acid amplification testing on population-based incidence rates of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*, *57*(9), 1304-1307. doi:10.1093/cid/cit492
- Guo, S., Yan, W., McDonough, S. P., Lin, N., Wu, K. J., He, H., . . . Chang, Y. F. (2015). The recombinant *Lactococcus lactis* oral vaccine induces protection against *C. difficile* spore challenge in a mouse model. *Vaccine*, *33*(13), 1586-1595. doi:10.1016/j.vaccine.2015.02.006
- Gustafsson, A., Lund-Tonnesen, S., Berstad, A., Midtvedt, T., & Norin, E. (1998). Faecal short-chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. *Scand J Gastroenterol*, *33*(7), 721-727.
- Guyatt, G., Mitchell, A., Irvine, E. J., Singer, J., Williams, N., Goodacre, R., & Tompkins, C. (1989). A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, *96*(3), 804-810.
- Gweon, T. G., Kim, J., Lim, C. H., Park, J. M., Lee, D. G., Lee, I. S., . . . Choi, M. G. (2016). Fecal Microbiota Transplantation Using Upper Gastrointestinal Tract for the Treatment of Refractory or Severe Complicated *Clostridium difficile* Infection in Elderly Patients in Poor Medical Condition: The First Study in an Asian Country. *Gastroenterol Res Pract*, *2016*, 2687605. doi:10.1155/2016/2687605
- Hagel, S., Stallmach, A., & Vehreschild, M. (2016). Fäkaler Mikrobiota-Transfer bei rezidivierenden *Clostridium-difficile*-Infektionen. *Dtsch Arztebl International*, *113*(35-36), 583-589. doi:10.3238/arztebl.2016.0583
- Hall, I. C., & O'Toole, E. (1935). Intestinal flora in new-born infants: With a description of a new pathogenic anaerobe, bacillus *difficilis*. *American Journal of Diseases of Children*, *49*(2), 390-402. doi:10.1001/archpedi.1935.01970020105010
- Hall, J. A., Bouladoux, N., Sun, C. M., Wohlfert, E. A., Blank, R. B., Zhu, Q., . . . Belkaid, Y. (2008). Commensal DNA limits regulatory T cell conversion and is a natural adjuvant of intestinal immune responses. *Immunity*, *29*(4), 637-649. doi:10.1016/j.immuni.2008.08.009
- Hamilton, M. J., Weingarten, A. R., Sadowsky, M. J., & Khoruts, A. (2012). Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*, *107*(5), 761-767. doi:10.1038/ajg.2011.482
- Hauser, W., Dietz, N., Grandt, D., Steder-Neukamm, U., Janke, K. H., Stein, U., & Stallmach, A. (2004). Validation of the inflammatory bowel disease questionnaire IBDQ-D, German version, for patients with ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Z Gastroenterol*, *42*(2), 131-139. doi:10.1055/s-2004-812835
- Heimann, S. M., Vehreschild, J. J., Cornely, O. A., Wisplinghoff, H., Hallek, M., Goldbrunner, R., . . . Vehreschild, M. J. (2015). Economic burden of *Clostridium difficile* associated diarrhoea: a cost-of-illness study from a German tertiary care hospital. *Infection*, *43*(6), 707-714. doi:10.1007/s15010-015-0810-x
- Heinsen, F. A., Knecht, H., Neulinger, S. C., Schmitz, R. A., Knecht, C., Kuhbacher, T., . . . Ott, S. J. (2015). Dynamic changes of the luminal and mucosa-associated gut microbiota during and after antibiotic therapy with paromomycin. *Gut Microbes*, *6*(4), 243-254. doi:10.1080/19490976.2015.1062959
- Herold, G. (2017). *Innere Medizin*.
- Hirsch, B. E., Saraiya, N., Poeth, K., Schwartz, R. M., Epstein, M. E., & Honig, G. (2015). Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Infect Dis*, *15*, 191. doi:10.1186/s12879-015-0930-z
- Hlavaty, T., Persoons, P., Vermeire, S., Ferrante, M., Pierik, M., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2006). Evaluation of short-term responsiveness and cutoff values of inflammatory bowel disease questionnaire in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, *12*(3), 199-204. doi:10.1097/O1.mib.0000217768.75519.32
- Holubar, S. D., Cima, R. R., Sandborn, W. J., & Pardi, D. S. (2010). Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*(6), Cd001176. doi:10.1002/14651858.CD001176.pub2
- Ianiro, G., Maida, M., Burisch, J., Simonelli, C., Hold, G., Ventimiglia, M., . . . Cammarota, G. (2018). Efficacy of different faecal microbiota transplantation protocols for *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal*, *6*(8), 1232-1244. doi:10.1177/2050640618780762
- Irvine, E. J., Feagan, B., Rochon, J., Archambault, A., Fedorak, R. N., Groll, A., . . . McDonald, J. W. (1994). Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology*, *106*(2), 287-296.
- Ivarsson, M. E., Leroux, J. C., & Castagner, B. (2015). Investigational new treatments for *Clostridium difficile* infection. *Drug Discov Today*, *20*(5), 602-608. doi:10.1016/j.drudis.2014.12.003
- Jakobsson, H. E., Jernberg, C., Andersson, A. F., Sjolund-Karlsson, M., Jansson, J. K., & Engstrand, L. (2010). Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*, *5*(3), e9836. doi:10.1371/journal.pone.0009836
- Janke, K. H., Klump, B., Steder-Neukamm, U., Hoffmann, J., & Hauser, W. (2006). [Validation of the German version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Competence Network IBD, IBDQ-D)]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, *56*(7), 291-298. doi:10.1055/s-2006-932661
- Jernberg, C., Lofmark, S., Edlund, C., & Jansson, J. K. (2007). Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *Isme j*, *1*(1), 56-66. doi:10.1038/ismej.2007.3
- Johnson, S., Samore, M. H., Farrow, K. A., Killgore, G. E., Tenover, F. C., Lyras, D., . . . Gerding, D. N. (1999). Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med*, *341*(22), 1645-1651. doi:10.1056/nejm199911253412203
- Jorup-Rönström, C., Hakanson, A., Sandell, S., Edvinsson, O., Midtvedt, T., Persson, A. K., & Norin, E. (2012). Fecal transplant against relapsing *Clostridium difficile*-associated diarrhea in 32 patients. *Scand J Gastroenterol*, *47*(5), 548-552. doi:10.3109/00365521.2012.672587
- Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., . . . Cho, J. H. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, *491*(7422), 119-124. doi:10.1038/nature11582

- Kao, D., Roach, B., Silva, M., Beck, P., Rioux, K., Kaplan, G. G., . . . Louie, T. (2017). Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, *318*(20), 1985-1993. doi:10.1001/jama.2017.17077
- Karczewski, J., Zorman, J., Wang, S., Mizejewski, M., Xie, J., Soring, K., . . . Secore, S. (2014). Development of a recombinant toxin fragment vaccine for *Clostridium difficile* infection. *Vaccine*, *32*(24), 2812-2818. doi:10.1016/j.vaccine.2014.02.026
- Karow, T., & Lang-Roth, R. (2014). *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2015* (Vol. 23. Auflage). Pulheim: Thomas Karow.
- Kassam, Z., Hundal, R., Marshall, J. K., & Lee, C. H. (2012). Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*, *172*(2), 191-193. doi:10.1001/archinte.172.2.191
- Kassam, Z., Lee, C. H., Yuan, Y., & Hunt, R. H. (2013). Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, *108*(4), 500-508. doi:10.1038/ajg.2013.59
- Kellermayer, R., Nagy-Szakal, D., Harris, R. A., Luna, R. A., Pitashny, M., Schady, D., . . . Versalovic, J. (2015). Serial fecal microbiota transplantation alters mucosal gene expression in pediatric ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, *110*(4), 604-606. doi:10.1038/ajg.2015.19
- Kelly, C. R., de Leon, L., & Jasutkar, N. (2012). Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: methodology and results. *J Clin Gastroenterol*, *46*(2), 145-149. doi:10.1097/MCG.0b013e318234570b
- Kelly, C. R., Kahn, S., Kashyap, P., Laine, L., Rubin, D., Atreja, A., . . . Wu, G. (2015). Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology*, *149*(1), 223-237. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.008
- Kelly, C. R., Khoruts, A., Staley, C., Sadowsky, M. J., Abd, M., Alani, M., . . . Brandt, L. J. (2016). Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*, *165*(9), 609-616. doi:10.7326/m16-0271
- Khan, M. Y., Dirweesh, A., Khurshid, T., & Siddiqui, W. J. (2018). Comparing fecal microbiota transplantation to standard-of-care treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, *30*(11), 1309-1317. doi:10.1097/meg.0000000000001243
- Khoruts, A., Dicksved, J., Jansson, J. K., & Sadowsky, M. J. (2010). Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol*, *44*(5), 354-360. doi:10.1097/MCG.0b013e3181c87e02
- Klag, T., & Wehkamp, J. (2018). [Crohn's Disease - New Therapies]. *Dtsch Med Wochenschr*, *113*(13), 953-959. doi:10.1055/a-0538-3671
- Ko, Y., Butcher, R., & Leong, R. W. (2014). Epidemiological studies of migration and environmental risk factors in the inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, *20*(5), 1238-1247. doi:10.3748/wjg.v20.i5.1238
- Konijeti, G. G., Sauk, J., Shrimel, M. G., Gupta, M., & Ananthakrishnan, A. N. (2014). Cost-effectiveness of competing strategies for management of recurrent *Clostridium difficile* infection: a decision analysis. *Clin Infect Dis*, *58*(11), 1507-1514. doi:10.1093/cid/ciu128
- Konturek, P. C., Koziel, J., Dieterich, W., Haziri, D., Wirtz, S., Glowczyk, I., . . . Zopf, Y. (2016). Successful therapy of *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *J Physiol Pharmacol*, *67*(6), 859-866.
- Kotlowski, R., Bernstein, C. N., Sepel, S., & Krause, D. O. (2007). High prevalence of *Escherichia coli* belonging to the B2+D phylogenetic group in inflammatory bowel disease. *Gut*, *56*(5), 669-675. doi:10.1136/gut.2006.099796
- Kump, P. K., Grochenig, H. P., Lackner, S., Trajanoski, S., Reicht, G., Hoffmann, K. M., . . . Hogenauer, C. (2013). Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, *19*(10), 2155-2165. doi:10.1097/MIB.0b013e31829ea325
- Kyne, L., Warny, M., Qamar, A., & Kelly, C. P. (2000). Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*, *342*(6), 390-397. doi:10.1056/nejm200002103420604
- Landy, J., Walker, A. W., Li, J. V., Al-Hassi, H. O., Ronde, E., English, N. R., . . . Hart, A. L. (2015). Variable alterations of the microbiota, without metabolic or immunological change, following faecal microbiota transplantation in patients with chronic pouchitis. *Sci Rep*, *5*, 12955. doi:10.1038/srep12955
- Lapointe-Shaw, L., Tran, K. L., Coyte, P. C., Hancock-Howard, R. L., Powis, J., Poutanen, S. M., & Hota, S. (2016). Cost-Effectiveness Analysis of Six Strategies to Treat Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *PLoS One*, *11*(2), e0149521. doi:10.1371/journal.pone.0149521
- Lawley, T. D., & Walker, A. W. (2013). Intestinal colonization resistance. *Immunology*, *138*(1), 1-11. doi:10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x
- Lawson, P. A., Citron, D. M., Tyrrell, K. L., & Finegold, S. M. (2016). Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prevot 1938. *Anaerobe*, *40*, 95-99. doi:10.1016/j.anaerobe.2016.06.008
- Lax, S., Smith, D. P., Hampton-Marcell, J., Owens, S. M., Handley, K. M., Scott, N. M., . . . Gilbert, J. A. (2014). Longitudinal analysis of microbial interaction between humans and the indoor environment. *Science*, *345*(6200), 1048-1052. doi:10.1126/science.1254529
- Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., . . . Pedersen, O. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, *500*(7464), 541-546. doi:10.1038/nature12506
- Lee, C. H., Steiner, T., Petrof, E. O., Smieja, M., Roscoe, D., Nematallah, A., . . . Kim, P. T. (2016). Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, *315*(2), 142-149. doi:10.1001/jama.2015.18098
- Lessa, F. C., Mu, Y., Bamberg, W. M., Beldavs, Z. G., Dumyati, G. K., Dunn, J. R., . . . McDonald, L. C. (2015). Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*, *372*(9), 825-834. doi:10.1056/NEJMoa1408913
- Leuzzi, R., Adamo, R., & Scarselli, M. (2014). Vaccines against *Clostridium difficile*. *Hum Vaccin Immunother*, *10*(6), 1466-1477. doi:10.4161/hv.28428
- Lin, H. V., Frassetto, A., Kowalik, E. J., Jr., Nawrocki, A. R., Lu, M. M., Kosinski, J. R., . . . Marsh, D. J. (2012). Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One*, *7*(4), e35240. doi:10.1371/journal.pone.0035240
- Loo, V. G., Poirier, L., Miller, M. A., Oughton, M., Libman, M. D., Michaud, S., . . . Dascal, A. (2005). A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*, *353*(23), 2442-2449. doi:10.1056/NEJMoa051639
- Louie, T. J., Cannon, K., Byrne, B., Emery, J., Ward, L., Eyben, M., & Krulicki, W. (2012). Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis*, *55* Suppl 2, S132-142. doi:10.1093/cid/cis338

- Louie, T. J., Emery, J., Krulicki, W., Byrne, B., & Mah, M. (2009). OPT-80 eliminates *Clostridium difficile* and is sparing of bacteroides species during treatment of *C. difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*, *53*(1), 261-263. doi:10.1128/aac.01443-07
- Lübbert, C., John, E., & Müller, L. v. (2014). *Clostridium-difficile*-Infektion. *Dtsch Arztebl International*, *111*(43), 723-731. doi:10.3238/arztebl.2014.0723
- Lubbert, C., Salzberger, B., & Mossner, J. (2017). [Fecal microbiota transplantation]. *Internist (Berl)*, *58*(5), 456-468. doi:10.1007/s00108-017-0203-6
- Lund-Tonnesen, S., Berstad, A., Schreiner, A., & Midtvedt, T. (1998). [*Clostridium difficile*-associated diarrhea treated with homologous feces]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, *118*(7), 1027-1030.
- MacConnachie, A. A., Fox, R., Kennedy, D. R., & Seaton, R. A. (2009). Faecal transplant for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a UK case series. *Qjm*, *102*(11), 781-784. doi:10.1093/qjmed/hcp118
- Maire, F. (2012). La transplantation fécale : un traitement d'avenir de la colite à *Clostridium difficile* ? *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, *19*(4), 285-288. doi:10.1684/hpg.2012.0710
- Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., Gloux, K., Pelletier, E., Frangeul, L., . . . Dore, J. (2006). Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*, *55*(2), 205-211. doi:10.1136/gut.2005.073817
- Martin, H., Willey, B., Low, D. E., Staempfli, H. R., McGeer, A., Boerlin, P., . . . Weese, J. S. (2008). Characterization of *Clostridium difficile* strains isolated from patients in Ontario, Canada, from 2004 to 2006. *J Clin Microbiol*, *46*(9), 2999-3004. doi:10.1128/jcm.02437-07
- Matsuoka, K., & Kanai, T. (2015). The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol*, *37*(1), 47-55. doi:10.1007/s00281-014-0454-4
- Mattila, E., Uusitalo-Seppala, R., Wuorela, M., Lehtola, L., Nurmi, H., Ristikankare, M., . . . Arkkila, P. (2012). Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*, *142*(3), 490-496. doi:10.1053/j.gastro.2011.11.037
- McDonald, L. C., Gerding, D. N., Johnson, S., Bakken, J. S., Carroll, K. C., Coffin, S. E., . . . Wilcox, M. H. (2018). Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases*, *66*(7), e1-e48. doi:10.1093/cid/cix1085
- McFarland, L. V., Mulligan, M. E., Kwok, R. Y., & Stamm, W. E. (1989). Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*, *320*(4), 204-210. doi:10.1056/NEJM198901263200402
- Mellow, M. H., & Kanatzar, A. (2011). Colonoscopic fecal bacteriotherapy in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection—results and follow-up. *J Okla State Med Assoc*, *104*(3), 89-91.
- Mimura, T., Rizzello, F., Helwig, U., Poggioli, G., Schreiber, S., Talbot, I. C., . . . Kamm, M. A. (2004). Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*, *53*(1), 108-114.
- Moayyedi, P., Surette, M. G., Kim, P. T., Libertucci, J., Wolfe, M., Onischi, C., . . . Lee, C. H. (2015). Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*, *149*(1), 102-109.e106. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.001
- Moosbrugger, H. K., A. (2012). *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion* (Vol. 2). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Moussata, D., Goetz, M., Gloeckner, A., Kerner, M., Campbell, B., Hoffman, A., . . . Kiesslich, R. (2011). Confocal laser endomicroscopy is a new imaging modality for recognition of intramucosal bacteria in inflammatory bowel disease in vivo. *Gut*, *60*(1), 26-33. doi:10.1136/gut.2010.213264
- Mummendey, H., & Grau, I. (2014). *Die Fragebogen-Methode* (Vol. 6). Göttingen: Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG.
- Nieuwdorp, M., van Nood, E., Speelman, P., van Heukelem, H. A., Jansen, J. M., Visser, C. E., . . . Keller, J. J. (2008). [Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea with a suspension of donor faeces]. *Ned Tijdschr Geneesk*, *152*(35), 1927-1932.
- Nikfar, S., Darvish-Damavandi, M., & Abdollahi, M. (2010). A review and meta-analysis of the efficacy of antibiotics and probiotics in management of pouchitis. *International Journal of Pharmacology*, *6*(6), 826-835.
- Nusrat, A., von Eichel-Streiber, C., Turner, J. R., Verkade, P., Madara, J. L., & Parkos, C. A. (2001). *Clostridium difficile* toxins disrupt epithelial barrier function by altering membrane microdomain localization of tight junction proteins. *Infect Immun*, *69*(3), 1329-1336. doi:10.1128/iai.69.3.1329-1336.2001
- O'Brien, J. A., Lahue, B. J., Caro, J. J., & Davidson, D. M. (2007). The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. *Infect Control Hosp Epidemiol*, *28*(11), 1219-1227. doi:10.1086/522676
- O'Horo, J. C., Jindai, K., Kunzer, B., & Safdar, N. (2014). Treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Infection*, *42*(1), 43-59. doi:10.1007/s15010-013-0496-x
- Orel, R., & Kamhi Trop, T. (2014). Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, *20*(33), 11505-11524. doi:10.3748/wjg.v20.i33.11505
- Ott, S. J., Waetzig, G. H., Rehman, A., Moltzau-Anderson, J., Bharti, R., Grasis, J. A., . . . Schreiber, S. (2016). Efficacy of Sterile Fecal Filtrate Transfer for Treating Patients With *Clostridium Difficile* Infection. *Gastroenterology*. doi:10.1053/j.gastro.2016.11.010
- Paramsothy, S., Kamm, M. A., Kaakoush, N. O., Walsh, A. J., van den Bogaerde, J., Samuel, D., . . . Borody, T. J. (2017). Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(17)30182-4
- Paramsothy, S., Paramsothy, R., Rubin, D. T., Kamm, M. A., Kaakoush, N. O., Mitchell, H. M., & Castano-Rodriguez, N. (2017). Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*, *11*(10), 1180-1199. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx063
- Paterson, D. L., Iredell, J., & Whitby, M. (1994). Putting back the bugs: bacterial treatment relieves chronic diarrhoea. *Med J Aust*, *160*(4), 232-233.
- Paullini, C. F. (1697). *Neu-vermehrte heilsame Dreck-Apotheke*. Frankfurt am Main: Friedrich Knochen.
- Pepin, J., Valiquette, L., & Cossette, B. (2005). Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *Cmaj*, *173*(9), 1037-1042. doi:10.1503/cmaj.050978
- Permpoonpattana, P., Hong, H. A., Phetcharaburanin, J., Huang, J. M., Cook, J., Fairweather, N. F., & Cutting, S. M. (2011). Immunization with *Bacillus* spores expressing toxin A peptide repeats protects against infection with *Clostridium difficile* strains producing toxins A and B. *Infect Immun*, *79*(6), 2295-2302. doi:10.1128/iai.00130-11
- Petrof, E. O., Gloor, G. B., Vanner, S. J., Weese, S. J., Carter, D., Daigneault, M. C., . . . Allen-Vercoe, E. (2013). Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome*, *1*(1), 3. doi:10.1186/2049-2618-1-3

- Polak, P., Freibergerova, M., Jurankova, J., Kocourkova, H., Mikesova, L., Svacina, R., & Husa, P. (2011). [First experiences with faecal bacteriotherapy in the treatment of relapsing pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile*]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*, 17(6), 214-217.
- Ponte, A., Pinho, R., Mota, M., Silva, J., Vieira, N., Oliveira, R., . . . Carvalho, J. (2015). Initial experience with fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection - transplant protocol and preliminary results. *Rev Esp Enferm Dig*, 107(7), 402-407.
- Quraishi, M. N., Widlak, M., Bhala, N., Moore, D., Price, M., Sharma, N., & Iqbal, T. H. (2017). Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 46(5), 479-493. doi:doi:10.1111/apt.14201
- Ray, A., Smith, R., & Breaux, J. (2014). Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: The Ochsner Experience. *Ochsner J*, 14(4), 538-544.
- Reiff, C., & Kelly, D. (2010). Inflammatory bowel disease, gut bacteria and probiotic therapy. *Int J Med Microbiol*, 300(1), 25-33. doi:10.1016/j.ijmm.2009.08.004
- Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Cheng, J., Duncan, A. E., Kau, A. L., . . . Gordon, J. I. (2013). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, 341(6150), 1241214. doi:10.1126/science.1241214
- Rink, L., Kruse, A., & Haase, H. (2015). *Immunologie für Einsteiger* (D. B. Häcker Ed. Vol. 2). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Robinson, C. J., & Young, V. B. (2010). Antibiotic administration alters the community structure of the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, 1(4), 279-284. doi:10.4161/gmic.1.4.12614
- Rohlke, F., Surawicz, C. M., & Stollman, N. (2010). Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *J Clin Gastroenterol*, 44(8), 567-570. doi:10.1097/MCG.0b013e3181dadb10
- Rossen, N. G., Fuentes, S., van der Spek, M. J., Tijssen, J. G., Hartman, J. H., Duflo, A., . . . Ponsioen, C. Y. (2015). Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 149(1), 110-118.e114. doi:10.1053/j.gastro.2015.03.045
- Rossen, N. G., MacDonald, J. K., de Vries, E. M., D'Haens, G. R., de Vos, W. M., Zoetendal, E. G., & Ponsioen, C. Y. (2015). Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World J Gastroenterol*, 21(17), 5359-5371. doi:10.3748/wjg.v21.i17.5359
- Rubin, T. A., Gessert, C. E., & Aas, J. (2009). Stool transplantation for older patients with *Clostridium difficile* infection. *J Am Geriatr Soc*, 57(12), 2386. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02600.x
- Rupnik, M., Wilcox, M. H., & Gerding, D. N. (2009). *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*, 7(7), 526-536. doi:10.1038/nrmicro2164
- Schieffer, K. M., Williams, E. D., Yochum, G. S., & Koltun, W. A. (2016). Review article: the pathogenesis of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 44(8), 817-835. doi:10.1111/apt.13780
- Schienze, A., Walter, B., Stark, R., & Vaitl, D. (2002). Ein Fragebogen zur Erfassung der Ekelempfindlichkeit (FEE). *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 31(2), 110-120. doi:10.1026/0084-5345.31.2.110
- Schmid, M., Frick, J. S., Malek, N., & Goetz, M. (2017). Successful treatment of pouchitis with Vedolizumab, but not fecal microbiota transfer (FMT), after proctocolectomy in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. doi:10.1007/s00384-017-2761-4
- Schwabe, U., & Pfaffrath, D. (2014). *Arzneiverordnungsreport 2014*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Schwabe, U., & Pfaffrath, D. (2015). *Arzneiverordnungsreport 2015*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C., & Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*, 90(3), 859-904. doi:10.1152/physrev.00045.2009
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, 164(3), 337-340. doi:10.1016/j.cell.2016.01.013
- Silverman, M. S., Davis, I., & Pillai, D. R. (2010). Success of self-administered home fecal transplantation for chronic *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8(5), 471-473. doi:10.1016/j.cgh.2010.01.007
- Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermudez-Humaran, L. G., Gratadoux, J. J., . . . Langella, P. (2008). Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(43), 16731-16736. doi:10.1073/pnas.0804812105
- Sorg, J. A., & Sonenshein, A. L. (2010). Inhibiting the initiation of *Clostridium difficile* spore germination using analogs of chenodeoxycholic acid, a bile acid. *J Bacteriol*, 192(19), 4983-4990. doi:10.1128/jb.00610-10
- Spigaglia, P., Barbanti, F., Dionisi, A. M., & Mastrantonio, P. (2010). *Clostridium difficile* isolates resistant to fluoroquinolones in Italy: emergence of PCR ribotype 018. *J Clin Microbiol*, 48(8), 2892-2896. doi:10.1128/jcm.02482-09
- Staley, C., Hamilton, M. J., Vaughn, B. P., Graiziger, C. T., Newman, K. M., Kabage, A. J., . . . Khoruts, A. (2017). Successful Resolution of Recurrent *Clostridium difficile* Infection using Freeze-Dried, Encapsulated Fecal Microbiota; Pragmatic Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. doi:10.1038/ajg.2017.6
- Stallmach, A., & Vehreschild, M. J. G. T. (Eds.). (2016). *Mikrobiom : Wissensstand und Perspektiven*. Berlin ; Boston: de Gruyter.
- Surawicz, C. M., Brandt, L. J., Binion, D. G., Ananthakrishnan, A. N., Curry, S. R., Gilligan, P. H., . . . Zuckerbraun, B. S. (2013). Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*, 108(4), 478-498; quiz 499. doi:10.1038/ajg.2013.4
- Suskind, D. L., Brittnacher, M. J., Wahbeh, G., Shaffer, M. L., Hayden, H. S., Qin, X., . . . Miller, S. I. (2015). Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 21(3), 556-563. doi:10.1097/mib.0000000000000307
- Suskind, D. L., Singh, N., Nielson, H., & Wahbeh, G. (2015). Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 60(1), 27-29. doi:10.1097/mpg.0000000000000544
- Tannock, G. W., Munro, K., Taylor, C., Lawley, B., Young, W., Byrne, B., . . . Louie, T. (2010). A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of *Clostridium difficile*-infected patients than does vancomycin. *Microbiology*, 156(Pt 11), 3354-3359. doi:10.1099/mic.0.042010-0
- Tian, H., Ding, C., Gong, J., Wei, Y., McFarland, L. V., & Li, N. (2015). Freeze-dried, Capsulized Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Gastroenterol*, 49(6), 537-538. doi:10.1097/mcg.0000000000000330
- Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., . . . Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 457(7228), 480-484. doi:10.1038/nature07540
- Tvede, M., & Rask-Madsen, J. (1989). Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet*, 1(8648), 1156-1160.
- Ubeda, C., & Pamer, E. G. (2012). Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol*, 33(9), 459-466. doi:10.1016/j.it.2012.05.003

- Ullmann, A. J., Cornely, O. A., Donnelly, J. P., Akova, M., Arendrup, M. C., Arikian-Akdagli, S., . . . Cuenca-Estrella, M. (2012). ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Infect*, 18 Suppl 7, 1-8. doi:10.1111/1469-0691.12037
- Van Assche, G., Dignass, A., Bokemeyer, B., Danese, S., Gionchetti, P., Moser, G., . . . Lindsay, J. O. (2013). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*, 7(1), 1-33. doi:10.1016/j.crohns.2012.09.005
- van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., . . . Keller, J. J. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med*, 368(5), 407-415. doi:10.1056/NEJMoa1205037
- Varier, R. U., Biltaji, E., Smith, K. J., Roberts, M. S., Kyle Jensen, M., LaFleur, J., & Nelson, R. E. (2015). Cost-effectiveness analysis of fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 36(4), 438-444. doi:10.1017/ice.2014.80
- Vaughn, B. P., Gevers, D., Ting, A., Korzenik, J. R., Robson, S. C., & Moss, A. C. (2014). Fecal Microbiota Transplantation Induces Early Improvement in Symptoms in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 146(5), S-591-S-592. doi:10.1016/S0016-5085(14)62143-0
- Vermeire, S., Joossens, M., Verbeke, K., Wang, J., Machiels, K., Sabino, J., . . . Raes, J. (2016). Donor Species Richness Determines Faecal Microbiota Transplantation Success in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*, 10(4), 387-394. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv203
- Vrieze, A., Out, C., Fuentes, S., Jonker, L., Reuling, I., Kootte, R. S., . . . Nieuwdorp, M. (2014). Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *J Hepatol*, 60(4), 824-831. doi:10.1016/j.jhep.2013.11.034
- Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojarvi, J., Kootte, R. S., Bartelsman, J. F., . . . Nieuwdorp, M. (2012). Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 143(4), 913-916.e917. doi:10.1053/j.gastro.2012.06.031
- Wehkamp, J., & Frick, J. S. (2017). Microbiome and chronic inflammatory bowel diseases. *J Mol Med (Berl)*, 95(1), 21-28. doi:10.1007/s00109-016-1495-z
- Wehkamp, J., Gotz, M., Herrlinger, K., Steurer, W., & Stange, E. F. (2016). Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*, 113(5), 72-82. doi:10.3238/arztebl.2016.0072
- Wehkamp, J., Salzman, N. H., Porter, E., Nuding, S., Weichenthal, M., Petras, R. E., . . . Bevins, C. L. (2005). Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(50), 18129-18134. doi:10.1073/pnas.0505256102
- Wehkamp, J., & Stange, E. F. (2010). Paneth's disease. *J Crohns Colitis*, 4(5), 523-531. doi:10.1016/j.crohns.2010.05.010
- Weingarden, A. R., Chen, C., Bobr, A., Yao, D., Lu, Y., Nelson, V. M., . . . Khoruts, A. (2014). Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent Clostridium difficile infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 306(4), G310-319. doi:10.1152/ajpgi.00282.2013
- Weiß, C. (2016). *Basiswissen medizinische Statistik* (Vol. 6. Auflage). Berlin Heidelberg: Springer.
- Wilcox, M. H., Gerding, D. N., Poxton, I. R., Kelly, C., Nathan, R., Birch, T., . . . Dorr, M. B. (2017). Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med*, 376(4), 305-317. doi:10.1056/NEJMoa1602615
- Willing, B. P., Dicksved, J., Halfvarson, J., Andersson, A. F., Lucio, M., Zheng, Z., . . . Engstrand, L. (2010). A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology*, 139(6), 1844-1854.e1841. doi:10.1053/j.gastro.2010.08.049
- Wilson, K. H. (1983). Efficiency of various bile salt preparations for stimulation of Clostridium difficile spore germination. *J Clin Microbiol*, 18(4), 1017-1019.
- www.dgi-net.de. (2016, 10.10.2016). NUB Antrag 2016/2017 Bezlotoxumab. Retrieved from http://www.dgi-net.de/wp-content/uploads/2016/10/1707_Bezlotoxumab_DGHO-2017_Version-2.pdf
- www.pharmazeutische-zeitung.de. (2014, 10.08.2016). Neue Arzneistoffe. *Pharmazeutische Zeitung online*. Retrieved from <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=53474>
- www.rki.de. (2016, 19.05.2016). Clostridium difficile - RKI-Ratgeber für Ärzte. Retrieved from http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html
- [www.roempp.thieme.de](https://roempp.thieme.de). (2017, 08.2010). Römp Online. *Römp Lexikon Chemie*. Retrieved from <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-08-02513>
- Yip, C., Loeb, M., Salama, S., Moss, L., & Olde, J. (2001). Quinolone use as a risk factor for nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 22(9), 572-575. doi:10.1086/501954
- Yoon, S. S., & Brandt, L. J. (2010). Treatment of refractory/recurrent C. difficile-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol*, 44(8), 562-566. doi:10.1097/MCG.0b013e3181dac035
- Youngster, I., Russell, G. H., Pindar, C., Ziv-Baran, T., Sauk, J., & Hohmann, E. L. (2014). Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. *Jama*, 312(17), 1772-1778. doi:10.1001/jama.2014.13875
- Zhang, F., Luo, W., Shi, Y., Fan, Z., & Ji, G. (2012). Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol*, 107(11), 1755; author reply p.1755-1756. doi:10.1038/ajg.2012.251

Erklärungen zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen unter Betreuung von Prof. Martin Götz durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Martin Götz, Chefarzt der Medizinischen Klinik IV - Gastroenterologie/ Onkologie des Klinikums Sindelfingen-Böblingen und Prof. Julia-Stefanie Frick, Stellvertretende Ärztliche Direktorin des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Tübingen.

Die Versuche wurden nach Einarbeitung durch Prof. Martin Götz von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Beratung durch Diplom-Statistikerin Aline Naumann des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen und Herrn Prof. Paul Enck, Abteilung für Innere Medizin VI - Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des Universitätsklinikums Tübingen, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Prof. Martin Götz verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 19.10.2019

Mona-Jasmin Schmid

Veröffentlichungen

Schmid, M., Frick, J. S., Malek, N., & Goetz, M. (2017). Successful treatment of pouchitis with Vedolizumab, but not fecal microbiota transfer (FMT), after proctocolectomy in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.*

doi:10.1007/s00384-017-2761-4

Anhang

5.1 Aufklärungsbogen individueller Heilversuch



Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung und Lehrstuhl Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Nisar Malek

Interdisziplinäre Endoskopie

Leitung: Prof. Dr. med. Martin Götz

Anschrift:
Innere Medizin 1
Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Tel. 07071/29-80584
Fax 07071/29-25034
martin.goetz@med.uni-tuebingen.de

Aufklärung über individuellen Heilversuch:

Fremdstuhltransfer bei rezidivierender o. therapierefraktärer Clostridium difficile-Colitis

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe Patientinnen und Patienten,

Bei Ihnen ist eine wiederholte oder nicht auf die übliche Therapie ansprechende Infektion des Dickdarms mit Clostridium difficile festgestellt worden. Nach den Leitlinien und nach aktuellen Studien gibt es in dieser Situation keine standardisierte Therapie.

Ihre Erkrankung entsteht durch die Überwucherung des Darmes durch ein Toxin- (Darmgift-)bildendes Bakterium (Clostridium difficile), das häufig im Darm vorhanden ist, aber durch die gesunde Darmflora an seiner Ausbreitung gehindert wird. Daher wurde schon seit 50 Jahren immer wieder versucht, die Darmflora durch die Übertragung einer gesunden Darmflora wieder so herzustellen, dass die Giftbildner zurückgedrängt werden. Neue Daten (van Nood et al., N Engl J Med 2013) lassen vermuten, dass die Übertragung der Darmflora (Mikrobiom) mit dem Stuhl von Gesunden auf Patienten mit Clostridium difficile-Infektion deutlich wirksamer ist als eine wiederholte Therapie mit Antibiotika. Dieses Vorgehen wollen wir daher am Universitätsklinikum Tübingen etablieren.



Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung und Lehrstuhl Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Nisar Malek

Dabei wird möglichst von einer verwandten oder nahestehenden Person frischer Stuhl gewonnen, gefiltert und im Rahmen einer Darmspiegelung in Ihren Darm aufgesprüht. Die darin enthaltenen Bakterien besiedeln den Darm und drängen so die Clostridien-Infektion zurück.

Welchen Erfolg können Sie erwarten?

Eine Analyse 2013 hat über insgesamt 273 Patienten mit Rezidiv oder Therapieversagen bei Clostridieninfektion berichtet, von denen 245 (89%) beschwerdefrei wurden. Bei Therapieversagen nach erster Stuhltransplantation und zweiter Gabe des Stuhltransplantats (6 Patienten in 2 Studien) war bei 4 dieser 6 Patienten eine Beschwerdefreiheit erreichbar. Eine Gabe des Stuhls direkt in den Dickdarm war effektiver als die Gabe über eine Magensonde. Die Sicherheit war hoch: Bei Applikation über den Darm waren keine schweren Nebenwirkungen auf die Stuhltransplantation zurückzuführen. In der o.g. Studie von 2013 sprachen bei wiederholter Clostridieninfektion 81% (13 von 16 Patienten) auf die Stuhltransplantation an, nur 27% (7 von 26 Patienten) auf die erneute Therapie mit einem Antibiotikum (Vancomycin).

Was sind mögliche Risiken des Verfahrens?

Nach den vorliegenden Daten ist das Verfahren der Stuhltransplantation sicher. Nicht beschriebene, aber theoretisch mögliche Komplikationen könnten jedoch sein:

- das Risiko der Darmspiegelung, über das Sie gesondert aufgeklärt werden, sowie ggf. der Magenspiegelung und Magensonde, falls in Ausnahmefällen eine Anwendung über den oberen Magendarmtrakt erfolgen muss.
- Risiko der Aspiration/Fehlinfusion in die Lunge sowie das Risiko der bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms (nur bei Anwendung über den oberen Magendarmtrakt)
- Risiko der Entzündung bei Translokation der Spenderflora über das entzündete Kolon (Enteritis, Peritonitis, Sepsis - Blutvergiftung)
- Übertragung noch unbekannter Erkrankungen mit dem Spenderstuhl
- Übertragung bekannter, aber noch nicht im Spenderblut oder -stuhl entdeckbarer Erkrankungen
- Übertragung bekannter, aber nicht untersuchter Erkrankungen
- Wirkungslosigkeit der Stuhltransplantation

Wir werden daher das Blut und den Stuhl des Spenders genau untersuchen, außerdem ist Ihnen der Spender bekannt. Damit lässt sich das Risiko einer Krankheitsübertragung minimieren, jedoch nicht komplett ausschließen.



Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung und Lehrstuhl Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Nisar Malek

Das Verfahren der Stuhltransplantation ist noch nicht zugelassen und wird i.R. eines individuellen Heilversuchs mangels Alternativen angewandt. Wir sehen es daher als unserer Verantwortung am Universitätsklinikum Tübingen, das Verfahren wissenschaftlich zu begleiten und bei Ihnen Stuhl vor der Übertragung und danach zu untersuchen.

Prof. Dr. med. Martin Götz

Name des Patienten

Datum

Unterschrift

5.2 Anamnesebogen Empfänger

Empfänger-Anamnesebogen zur Mikrobiom-Therapie

I. Angaben zur Person

Datum:

Station:

Name	Vorname	Geburtsdatum
------	---------	--------------

Name des geplanten Spenders

II. Angaben zu den aktuellen Beschwerden

Welche Beschwerden haben Sie momentan?	
--	--

Wie war Ihr Stuhl am Vortag?	
Beschaffenheit	fest <input type="checkbox"/> weich <input type="checkbox"/> flüssig <input type="checkbox"/>
Anzahl	
schmerzhaft	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
blutig	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
sonstige Besonderheiten	

Haben Sie in den letzten 8 Wochen vor ihrer jetzigen Erkrankung ein Antibiotikum eingenommen?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Welches? Weshalb?
---	-------------------------------	---

Sind Krebserkrankungen in Ihrer Familie bekannt?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Wer? Welche?
Sind rheumatoide Erkrankungen in Ihrer Familie bekannt?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Wer? Welche?
Sind sonstige Erkrankungen in Ihrer Familie bekannt?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Wer? Welche?

VI. Für Frauen

Sind Sie schwanger?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
---------------------	-------------------------------	-----------------------------

Welche Medikamente haben Sie bisher für die jetzige Erkrankung erhalten?	
--	--

Waren Sie in den letzten 12 Wochen stationär im Krankenhaus?	
Leben Sie in einem betreuten Wohnen oder Pflegeheim?	
Arbeiten Sie im Krankenhaus / einer Pflegeeinrichtung / im Rettungsdienst o.ä.?	
Haben Sie im privaten oder beruflichen Umfeld häufig Kontakt mit Kleinkindern?	

III. Welche Medikamente nehmen Sie ein?

Keine

Medikament	Dosis	morgens / mittags / abends

IV. Vorerkrankungen

Keine

Welche Vorerkrankungen, abgesehen von Ihrer Clostridium-difficile-Infektion, sind bei Ihnen bekannt?	
--	--

V. Erkrankungen in der Familie

Sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen in Ihrer Familie bekannt? (M.Crohn, Colitis ulcerosa)	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Wer? Welche?
Sind Mitglieder Ihrer Familie an Diabetes mellitus Typ I erkrankt?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Wer?

5.3 Anamnesebogen Spender

Spender-Anamnesebogen zur Mikrobiom-Therapie

I. Angaben zur Person

Datum:

Name	Vorname	Geburtsdatum
------	---------	--------------

Name des geplanten Empfängers

II. Aktuelle Angaben

In welchem Verhältnis stehen Sie zum Empfänger? (Ehepartner/-in, Verwandter, enge/-r Freund/-in o.ä.)	
---	--

Hatten Sie im letzten Monat unformten Stuhl?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Wann zuletzt?
--	-------------------------------	--

Haben Sie mehr als 3 Stuhlgänge täglich?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Wie häufig?
--	-------------------------------	--

Mussten Sie in den letzten 3 Monaten Antibiotika einnehmen?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Welches? Weshalb?
---	-------------------------------	---

Hatten Sie in den letzten 4 Wochen eine Darmspiegelung?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
---	-------------------------------	-----------------------------

III. Welche Medikamente nehmen Sie ein?**Keine**

Medikament	Dosis	morgens / mittags / abends

IV. Vorerkrankungen**Keine**

Welche Vorerkrankungen sind bei Ihnen bekannt? (z.B. Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, rheumatoide Erkrankungen usw.)	
--	--

Sind bei Ihnen chronisch entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) oder ein Reizdarmsyndrom bekannt?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Welche?
---	-------------------------------	--

Sind bei Ihnen Infektionskrankheiten bekannt? (Hepatitis, HIV, Tuberkulose, Herpes, o. ä.)	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Welche?
---	-------------------------------	--

V. Alkoholkonsum**Nein**

Wenn ja: selten <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> regelmäßig <input type="checkbox"/>

VI. Konsum sonstiger Drogen**Nein**

Wenn ja: Was? Wie häufig?

VII. Erkrankungen in der Familie

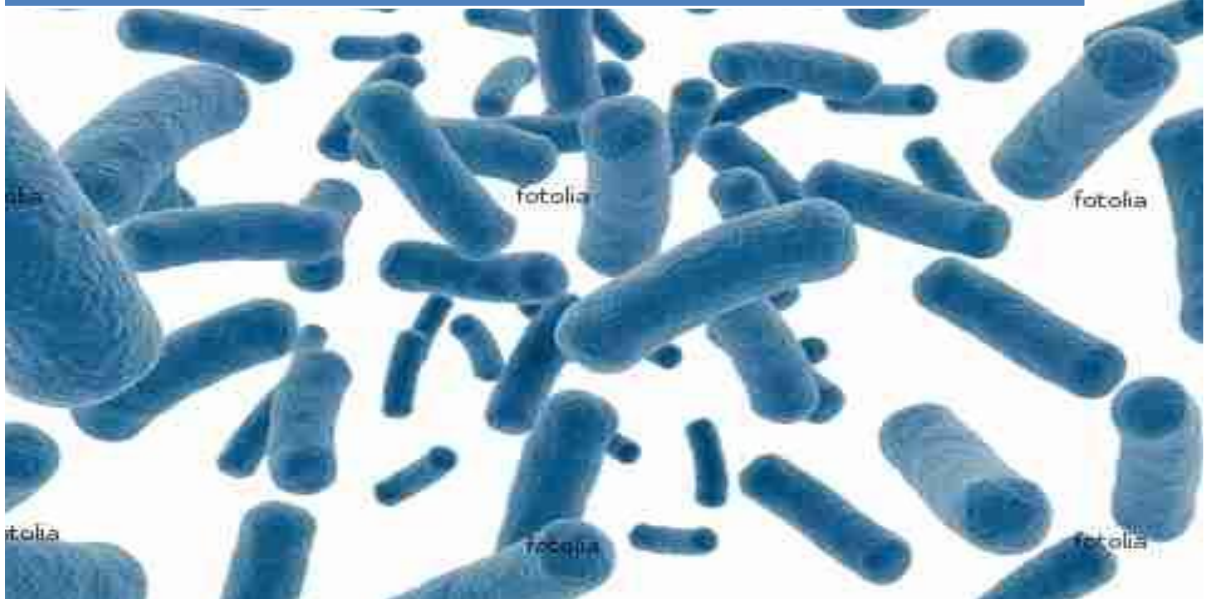
Sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen in Ihrer Familie bekannt? (M.Crohn, Colitis ulcerosa)	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Wer? Welche?
Sind Mitglieder Ihrer Familie an Diabetes mellitus Typ I erkrankt?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Wer?
Sind Krebserkrankungen in Ihrer Familie bekannt?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Wer? Welche?
Sind rheumatoide Erkrankungen in Ihrer Familie bekannt?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Wer? Welche?
Sind sonstige Erkrankungen in Ihrer Familie bekannt?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Wer? Welche?

5.4 Patiententagebuch



Patienten-Tagebuch

begleitend zur Mikrobiom-Therapie



**Abteilung Innere
Medizin I**

Gastroenterologie,
Hepatologie, Infektiologie

**Abteilung Medizinische
Mikrobiologie und
Hygiene**

**Liebe Patientin,
Lieber Patient,**

wie sie bereits wissen haben Sie sich mit der Mikrobiom-Therapie für ein Verfahren entschieden, welches erst neu Einzug in den klinischen Alltag erhalten hat.

Um den Therapieverlauf genau verfolgen, beurteilen und gegebenenfalls verbessern zu können benötigen wir ihre Hilfe! Dazu haben wir für Sie dieses Patienten-Tagebuch erstellt. Bitte protokollieren Sie, so sorgsam wie möglich, über die nächsten 6-8 Wochen täglich, in den dazu vorgesehenen Tabellen: Ihre Stuhlbeschaffenheit, die Häufigkeit, sowie das Auftreten von Schmerzen oder Blut im Stuhl. Des Weiteren wäre es für uns wichtig, dass Sie den Verzehr von fermentierten Lebensmitteln und - falls notwendig - die Therapie mit Antibiotika notieren.

Eine Liste der häufigsten fermentierten Lebensmittel finden Sie auf Seite ... Ihres Patienten-Tagebuches.

Bitte verzichten Sie während dieser Zeit auf die Einnahme von Probiotika!

Die letzte Spalte „Besonderheiten“ dient dem Vermerk von sonstigen Auffälligkeiten, wie zum Beispiel Veränderungen an der Haut, Ihrer Gemütslage, neu aufgetretenen Infekten o.ä.

Wir bedanken uns für Ihre Mitarbeit und wünschen Ihnen gute Besserung!

Ihr Team der Gastroenterologie und Mikrobiologie

Stuhl/ Datum	Beschaffenheit	Anzahl	schmerzhaft	blutig
	flüssig/weich/fest		Ja/ Nein	Ja/ Nein
	flüssig/weich/fest		Ja/ Nein	Ja/ Nein
	flüssig/weich/fest		Ja/ Nein	Ja/ Nein
	flüssig/weich/fest		Ja/ Nein	Ja/ Nein
	flüssig/weich/fest		Ja/ Nein	Ja/ Nein
	flüssig/weich/fest		Ja/ Nein	Ja/ Nein
	flüssig/weich/fest		Ja/ Nein	Ja/ Nein

Ernährung	Besonderheiten

Liste fermentierter Lebensmittel	
Ang-kak (Roter Reis)	Verwendung als Würzmittel, Nahrungsergänzungsmittel
Blauschimmelkäse	
Borschtsch	russischer Eintopf
Brotdrunk	
Buttermilch	
Hamanatto	Substrat aus Sojabohnen und Weizenmehl, Verwendung als Geschmacksverbesserer
Joghurt	
Kefir	
Kimchi	koreanische, auf Milchsäuregärung basierende Art der Gemüsezubereitung
Kombucha	Gärgetränk aus gesüßtem Tee
Miso	Verwendung als Würzmittel
Natto	fermentierte Sojabohnen
Ontjom	Erdnuss-Presskuchen
Pneuyeum	fermentierter Maniok
Sake	Reiswein
Salami	
Sauerkraut	
Sauerteigprodukte	
Sojasauce	
Sufu	Sojabohnenkäse, vergleichbar mit Natto
Tempeh	Kuchen aus Sojabohnen, Erdnuss und Kokosnuss
Tofu	
Tsukemono	japanisches, eingelegtes Gemüse
Weißbier	
Weißschimmelkäse	

Feedbackbogen

I. Wie sind Sie auf die Therapie aufmerksam geworden?

II. Hatten Sie Bedenken vor der Mikrobiom-Therapie?

III. Empfanden Sie Ekel vor dem geplanten Vorgehen?

IV. Wurde bei Ihnen die Applikation über Magensonde oder Koloskopie durchgeführt? Welche Methode hätten Sie persönlich bevorzugt, sofern es therapeutisch keinen Unterschied machen würde?

V. War es für Sie wichtig, dass der Spender aus Ihrem nahen Umfeld kommt oder hätten Sie auch eine Fremdspende angenommen?

VI. Wie fühlten Sie sich während der Therapie?

VII. Wie fühlen Sie sich jetzt?

VIII. Würden Sie die Therapie weiterempfehlen?

IX. Wenn Sie etwas am Ablauf der Therapie ändern könnten, was wäre das?

Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herr Prof. Martin Götz, der diese Arbeit vom ersten Konzept bis zum Korrekturlesen der fertigen Arbeit eng betreut hat. Herzlichen Dank für das mir entgegengebrachte Vertrauen bei der Vergabe dieses überaus interessanten Themas, für die hilfreiche Unterstützung bei jeglichen Fragen, für die große Geduld und motivierende Art.

Bei Frau Prof. Julia-Stefanie Frick möchte ich mich für die Unterstützung bei der Konzeption der Arbeit bedanken.

Ebenso danke ich Frau Aline Naumann, Diplom-Statistikerin des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen, für die sehr kompetente Beratung zu Beginn der Studie, sowie Herrn Prof. Paul Enck für die Beantwortung statistischer Fragen und seine Hilfestellung bei der Auswertung des SF-12.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Jutta Bader für das stets unkomplizierte und sehr freundliche Management der Laborräumlichkeiten.

Vielen Dank an Benno Heidkamp für das Korrekturlesen dieser Arbeit und die Ratschläge bei Formatierungsschwierigkeiten.

Abschließend möchte ich einen ganz besonderen Dank meiner Familie und meinen engen Freunden widmen. Ohne deren Unterstützung, Rückhalt und Verständnis wäre mir weder das Studium, noch die Fertigstellung der Dissertation möglich gewesen.

